90 Ft

Orvosi Hetilap

1995. december 3. 136. évfolyam — 49. szám

Tuberculosis rheumatoid arthritisben
Bély Miklós dr., Apáthy Ágnes dr. 2659

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Elhízottak echokardiográfiás vizsgálata
Sidó Zoltán dr., Jákó Péter dr., Martos Éva dr., Ékes Erzsébet dr., Haász Péter 2667

ÚJABB DIAGNOSZTIKAI ELJÁRÁSOK

Az izotópos gyomorürülés vizsgálat jelentősége a cukorbetegek autonóm neuropathiájának kórismézésében, valamint a terápia hatékonyságának nyomon követésében
Bordy Zsuzsanna dr., Gulyás György, Pasztarak Erzsébet dr., Sudár Zsolt dr., Tornóczky János dr., Simon László dr. 2673

HAEMATOLOGIA

A malignus lymphomák „REAL'' osztályozásáról („revideált európai—amerikai lymphoma osztályozás'')
Kelényi Gábor dr. 2677

RITKA KÓRKÉPEK

Multisystemás mitochondrium betegség
Horváth Magdolna dr., Bock Ildikó dr., Trombitás Károly dr., Melegh Béla dr. 2683

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2687

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 2700

BESZÁMOLÓK 2701

KÖNYVISMERTETÉSEK 2703

HÍREK 2676

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2686

GYÓGYSZER HÍRADÓ 2705

ELŐFIZETÉSI FELHÍVÁS 1996-RA 2710

OH-QUIZ 2711

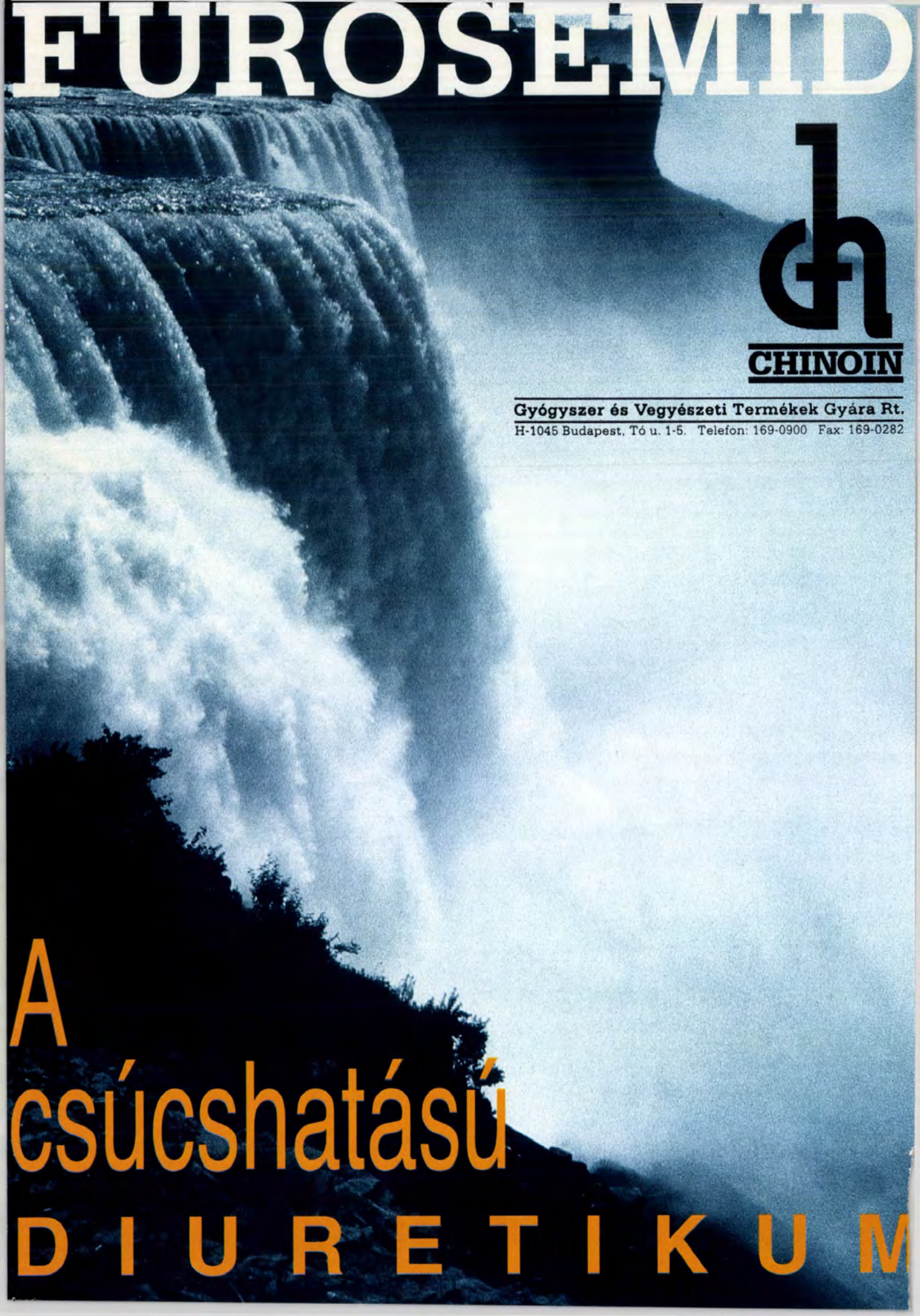
ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Springer

Markusovszky Alapítvány

ORV. HETIL. HU ISSN 0030-6002 136 (1995) 49. 2657—2712 · Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica

FUROSEMID



CHINOIN

Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.
H-1045 Budapest, Tó u. 1-5. Telefon: 169-0900 Fax: 169-0282

A csúcshatású

DIURETIKUM

Hungarian Medical Journal

December 3, 1995. Volume 136. No. 49.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Tuberculosis in rheumatoid arthritis
Bély, M., Apáthy, Á. 2659

ORIGINAL ARTICLES

Echocardiography in obese patients
Sidó, Z., Jákó, P., Martos, É., Ékes, E., Haász, P. 2667

NEWER DIAGNOSTIC METHODS

The importance of the radioisotopic gastric emptying investigation in the diagnosis of autonomous neuropathy in patients with diabetes mellitus and in the follow-up of the efficiency of therapy
Bordy, Zs., Gulyás, Gy., Pasztarak, E., Sudár, Zs., Tornóczky, J., Simon, L. 2673

HAEMATOLOGY

On the „REAL"-classification of malignant lymphomas
Kelényi, G. 2677

RARITIES

Multisystemic mitochondrial disease
Horváth, M., Bock, I., Trombitás, K., Melegh, B. 2683

FROM THE LITERATURE 2687

LETTERS TO THE EDITOR 2700

CONGRESS REPORTS 2701

BOOK REVIEW 2703

NEWS 2676

DRUG NEWS 2705

OH-QUIZ 2711

Előfizetésben terjeszti a Magyar Posta Rt.
Előfizethető bármely hírlapkézbesítő postahivatalnál,
a Hírlapelőfizetési és Lapellátási Irodánál (HELIR)
(Budapest, XIII., Lehel út 10/a. 1900,
tel.: 270-2229) közvetlenül,
vagy postautalványon, valamint átutalással
a HELIR 215—96162 pénzforgalmi jelzőszámra.
Előfizetési díj egy évre 4704,— Ft, félévre 2352,— Ft, negyedévre 1176,— Ft,
1 hónapra 392,— Ft, egyes szám ára 90,— Ft

Orvosi Hetilap

136. évfolyam 49. szám — 1995. december 3.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította — Established by

MARKUSOVSZKY LAJOS
1857

Főszerkesztő — Editor in Chief

FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes — Deputy Editor

KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság — Editorial Board

Árky István dr., Boda Domokos dr., Braun Pál dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztők — Editors

Betkó János dr., Btage Zsuzsanna dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézáné dr., Hidvégi Jenő, Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Papp Miklós dr. (fmts), Pár Alajos dr., Regöly-Mérei János dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület — Advisory Board

Brooser Gábor dr., de Châtel Rudolf dr., Forgács Iván dr. és Lépes Péter dr.

Nemzetközi tanácsadó testület — International Advisory Board

Elnök — President

G. CSOMÓS (Hamburg)

G. Ács (New York), R. Berensmann (Stuttgart), M. Classen (München), P. Ferenci (Wien), M. Hahn (Erlangen), L. Iffy (New Jersey), N. J. Lygidakis (Amsterdam), N. McIntyre (London), K. Meyer zum Büschenfelde (Mainz), G. Nagy (Sidney), L. Okolicsanyi (Padova), J. Reichen (Bern), H. Thaler (Wien), K. Tsuji (Tokyo), G. Weber (Indianapolis)

Kiadja a Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest, VII.,
Wesselényi u. 28. 1075. Levélcím: Budapest 7., Pf.: 142. 1410.
Telefon: (361) 2510-099. Telefax: (361) 2515-973
A kiadásért felel: Prof. Dr. Árky István ügyvezető igazgató
Szerkesztőség: Budapest, VII., Wesselényi u. 28. 1075. Levélcím: Budapest 7.,
Pf. 142. 1410. Telefon: (361) 2515-892. Telefax: (361) 2515-973
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr 95.26242.
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 ISSN 0030—6002

CEFAM

(1g Cefamandol)

INJEKCIÓ

Rendelje meg a MEDIMPEX-tól!

MEDIMPEX,
Belkereskedelmi és
Szervíz Igazgatóság
Budapest, XIII. ker.
Lehel utca 11.

medimpex

Kérjük, gondosan tanulmányozza a részletes gyógyszer-alkalmazási előiratot.
Az OGYI által előírt vizsgálatok alapján egyenértékű a hazai forgalomban lévő azonos hatóanyagtartalmú készítményekkel.

Tuberculosis rheumatoid arthritisben

Bély Miklós dr. és Apáthy Ágnes dr.[1]

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest (főigazgató: Bálint Géza dr.)
Pathologiai Osztály (osztályvezető főorvos: Bély Miklós dr.)
Reuma E Osztály (osztályvezető főorvos: Bálint Géza dr.)

A szerzők 161 randomizált rheumatoid arthritises (RA) beteg boncolási anyagán 13 esetben (8,1%) észleltek a tüdőkben post primer, fibrosus-fibrocaseosus-caseosus tuberculosist. A tbc gyakorisága az ezerkilencszázhetvenes, -nyolcvanas, ill. -kilencvenes években elhunyt RA-s betegeken fokozatosan emelkedett, relatív %-os gyakorisága a rheumatoid arthritises boncolások számához viszonyítva 6%, 8,5%, ill. 12,5%. A tuberculosis 6 betegen (3,7%) szövődött terminalisan miliaris epitheloidsejtes disseminatióval. A késői (post primer), fibrosus-fibrocaseosus szervi tuberculosis elsősorban nőbetegeken és valamennyi esetben a tüdőben, ill. a tüdő hilaris nyirokcsomóiban jelentkezett. A terminalis miliaris tuberculoticus szóródás kizárólag nőkön fordult elő, többkevesebb szervet érintve. A miliaris tbc-s disseminatióban dominált az exsudativ jellegű granulomatosus gyulladás. Az exsudativ jellegű miliaris gócok kialakulásában a betegek előrehaladott kora, ill. a rheumatoid arthritises alapbetegség mellett az alkalmazott steroid és/vagy immunsuppressiv kezelésnek is szerepe lehet. A fibrosus-fibrocaseosus szervi tuberculosis és a miliaris tuberculosis között talált szignifikáns kapcsolat ($p<0{,}000\,001$) arra utalt, hogy a terminalis miliaris disseminatio a szunnyadó tbc-s folyamatok endogen exacerbatiója miatt alakult ki. A tuberculosissal társult és miliaris tuberculosissal szövődött rheumatoid arthritisben magasabb Waaler—Rose, CRP értékeket találtunk, az alfa 2- ($p<0{,}006$) és béta-globulin ($p<0{,}05$) serumszint szignifikánsan emelkedett, a vércukorérték szignifikánsan csökkent ($p<0{,}006$) a szövődménymentes (vasculitisszel, amyloidosissal, sepsissel, tuberculosissal nem szövődött), életkorukban és a nemek arányában azonos RA-s betegcsoporthoz képest. A laboratóriumi mutatók többségében azonban nem volt szignifikáns különbség.

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, tuberculosis, vasculitis, sepsis, amyloidosis

Tuberculosis in rheumatoid arthritis. On non selected autopsy material of 161 rheumatoid arthritis patients fibrosus-fibrocaseous-caseous post primer tuberculosis was observed in 13 cases (8.1%). The relative incidence of tuberculosis associated with rheumatoid arthritis gradually increased in the last two decades compared that one with the years of seventies (relativ frequency 6%, 8.5% and 12.5%). Six (3.7%) out of 13 post primer tuberculosis cases were complicated with disseminated miliary tuberculosis. The post primer tuberculosis were most often found on women and always located in the lungs and hilar lymph nodes. The terminal miliary dissemination involving more or less organs were observed exclusively on women. The miliary tuberculosis were dominated — beside sporadic, scattered proliferative nodules — by exsudative epitheloid granulomatous inflammation. The age of the patients, the autoimmun character of the basic disease and the steroid and/or immunosuppressiv treatment may also play a role in exsudative character of miliary tuberculosis. The miliary dissemination may regard as a result of an endogen exacerbation of tuberculosis, based on the high value of correlation ($p<0.000\,001$) between them. Higher Waaler-Rose and CRP, and significant higher alfa 2 ($p<0.006$) and beta globulin ($p<0.05$) serum level and significant lower blood sugar values may refer clinically to endogenic exacerbation of tuberculosis and to miliary tuberculotic dissemination.

Key words: rheumatoid arthritis, tuberculosis, vasculitis, sepsis, amyloidosis

Idős korban — a tbc-vel szemben sohasem teljes védettség relatív csökkenése miatt — egyre gyakoribb az aktív tuberculosis. Szunnyadó tbc-s folyamatok lángolhatnak fel (endogen exacerbatio), de nem zárható ki az exogen reinfekció lehetősége sem.

Autoimmun megbetegedésekben közismerten csökken a betegek reakciókészsége, amit tovább ronthat a gyakran alkalmazott steroid vagy immunsuppressiv kezelés. A rheumatoid arthritisben (RA) szenvedő betegeken ezért nemcsak a septicus folyamatok veszélyével, hanem a tbc-s megbetegedések halmozódásával is számolnunk kell.

Elhunyt RA-s betegeink boncolási anyagán a tuberculoticus folyamatok gyakoriságát, súlyát, jellegzetességeit kívántuk tanulmányozni. Választ kerestünk arra, hogy való-

ban szaporodnak-e a tbc-s megbetegedések, azaz igazán indokolt-e az a félelem, hogy az RA-s betegeinken a tbc-s szövődmények fokozott veszélyével kell számolni. Befolyásolja-e a rheumatoid arthritisszel társult tuberculosis más szövődmények úm. vasculitis, sepsis, amyloidosis megjelenési formáit, gyakoriságát, súlyosságát? Befolyásolja-e a tuberculoticus folyamatokat a steroid és/vagy immunsuppressiv kezelés? Milyen különbségek vannak a tuberculosissal szövődött és szövődménymentes (vasculitisszel, sepsissel, amyloidosissal, miliaris tuberculosissal nem járó) RA-s betegek laboratóriumi értékeiben, van-e olyan laboratóriumi eltérés, ami utalhat a miliaris tuberculosisra?

Anyag és módszer

161, randomizált RA-s beteg autopsiás anyagát vizsgáltuk. A vizsgált betegcsoportok kor és nem szerinti megoszlását az *1. táblázat*ban foglaltuk össze.

A szövetmintákat 8%-os neutrális formalinban fixáltuk, a paraffinba ágyazott anyag sorozatmetszeteit haemotoxylin-eosinnal, *Romhányi* szerint kongóvörössel (32), Lichtgrün-orceinnel, ill. *Ziehl—Neelsen* szerint festettük, valamint PAS reakciót végeztünk. A secunder amyloidosist $KMnO_4$ oxidációt követő, 5 perces 0,1%-os trypsin emésztéssel igazoltuk (33). [A primer amyloid trypsin emésztéssel szemben resistens (3), a secunder amyloid eltűnik (4).] A szövettani kiértékelést Reichert—Jung Polyvar polarizációs mikroszkóppal végeztük.

Boncolási anyagunkon szövettani vizsgálattal meghatároztuk a tuberculosis és a miliaris tuberculosisnak megfelelő disseminált epitheloidsejtes granulomatosis (5), a systemás vasculitis (6), a halálos kimenetelű generalizált septicus folyamatok (7), valamint a generalizált secunder amyloidosis (8) gyakoriságát.

A tbc-s folyamatok gyakoriságát morfológiai módszerekkel határoztuk meg. Tuberculoticus eredetűnek tekintjük a szöveti képében, morphologiájában a tbc-nek megfelelő meszes-fibrosus-fibrocaseosus-caseosus szervi elváltozásokat *(1. a., b. ábra)*.

Miliaris tuberculosisról szólunk több szervet érintő, ill. generalizáltan jelentkező epitheloidsejtes granulomatosis esetén *(2. a., b. ábra)*, valamilyen egyidejűleg fennálló (többnyire a tüdőre, ill. nyirokcsomóra lokalizált), tbc-nek megfelelő, fibrosus-caseosus szövettani elváltozás mellett.

[A továbbiakban konzekvensen használjuk a meszes-fibrosus-fibrocaseosus-caseosus szervi elváltozások jelölésére a „tuberculosis" (T), ill. disszeminált epitheloidsejtes granulomatosis esetén a „miliaris tuberculosis" (mT) kifejezéseket, annak ellenére, hogy a tuberculosist, ill. a miliaris disseminatio tuberculoticus természetét klinikailag egy esetben sem igazolták élőben. A tbc-s infectio anamnesztikus említése előfordult ugyan, ill. residualis tüneteket esetenként észleltek, de állatoltás vagy tenyésztés egy esetben sem történt. A miliaris disseminatiót egy esetben sem regisztrálták élőben. Szövettanilag egy esetben sem sikerült kimutatni a saválló pálcákat. *Ziehl—Neelsen*-festéssel azonban a biztosan tbc-s folyamatokban is csak az esetek kis hányadában lehet saválló pálcákat kimutatni (39).]

161 RA-s beteg boncolási anyagán talált tbc-s, ill. miliaris tuberculoticus szövődmény számát összevetettük az intézet általános, nem autoimmun boncolási anyagán találtakkal.

Annak eldöntésére, hogy a tuberculoticus megbetegedések, ill. miliaris disseminatio száma szaporodott-e az utóbbi években, összehasonlítottuk az 1970-es, 1980-as és 1990-es években elhunyt RA-s betegek boncolási anyagát. A tuberculosis és a miliaris disseminatio gyakoriságát az RA-s boncolások %-ában fejeztük ki.

Arra vonatkozóan, hogy a tuberculosis mennyiben befolyásolja egyéb szövődmények jellegzetességeit, szövettani-hisztokémiai módszerekkel vizsgáltuk a vasculitis, sepsis és amyloidosis gyakoriságát, súlyosságát és megjelenési formáit.

Szisztémás vasculitisről szólunk több eret, ill. több szervet érintő vasculitises folyamat esetén. A korábban publikált kritériumok szerint definiáltuk a vasculitis súlyosságát, ill. megjelenési formáit (10).

Generalizált septicus infectióról szólunk:

— haemokultúrából történt in vivo, vagy post mortem pozitív tenyésztés esetén és/vagy

— több szervet érintő szövettanilag igazolható gennyes folyamat esetén gennyes ízületi gyulladással, vagy anélkül.

Szövettani vizsgálattal meghatároztuk a generalizált secunder amyloidosis gyakoriságát autopsiás anyagunkon (4, 13). A korábban publikált elvek szerint vizsgáltuk, hogy melyik szerv, ill. szöveti struktúra milyen gyakran és mennyire masszívan érintett GSA-ban (14).

A tuberculosis kapcsolatát a miliaris tuberculosissal, a vasculitisszel, sepsissel, valamint az amyloidosissal — a *Yats*-féle korrekciót is figyelembe véve — Chi^2 próba segítségével vizsgáltuk (24, 34). Szignifikáns kapcsolat esetén meghatároztuk a szignifikanciaszinteket.

Annak eldöntésére, hogy a steroid, ill. immunsuppressiv kezelés milyen szövettanilag is igazolható hatással van a tuberculosisra, megmértük a mellékvesekéreg vastagságát, ill. a lép nyiroktüszőinek átmérőjét.

A mellékvesekérgek vastagságát mindkét mellékvese metszetein, lateralisan, a velő nélkül mértük. A betegre jellemző mellékvesekéreg vastagságot tehát minden esetben négy mérés alapján határoztuk meg.

(A mellékvesekéreg vastagságának az előrehaladó életkorból adódó különbsége elhanyagolható volt, mivel nem különbözött a miliaris tuberculosissal szövődött betegek átlagos életkora a szövődménymentes betegekétől.)

A mellékvesekéreg-vastagságot a steroid kezelés mérhető szövettani mutatójának tekintjük, mely objektíven jelzi a kezelés tényleges hatását. A kórlapok néha tökéletlen dokumentációja alapján eleve reménytelen jellemezni a steroidok hatását, mivel a különböző steroid készítmények nehezen összevethetők, pontosan sohasem tudni, mi volt az a dózis, amit a beteg ténylegesen be is vett, mik voltak az aktuális felszívódási, metabolikus viszonyok stb. A mellékvesekéreg vastagsága, viszont — felfogásunk szerint — jól mutatja a steroid kezelés de facto eredményét (9).

A Malpighi-testek átmérőjét valamennyi esetben a nyiroktüszők equatorialis síkjában 10—10 tüszőn határoztuk meg. Csak olyan folliculusokat mértünk, ahol az a. penicilliformis centralisan helyezkedett el a metszési síkban. (Így kizárhatók az érintőlegesen metszett és ezért kisebbnek tűnő nyiroktüszők.) Az a. penicilliformis falvastagsága is változik azonban pl. az arteriosclerosistól, vagy az amyloidosistól függően, ami szintén befolyásolhatja a nyiroktüszők átmérőjét. Ezért a nyirokszövet vastagságát sugárirányban mértük az érfaltól kezdődően és a talált értéket kétszer véve számítottuk ki a nyiroktüszők lymphoid szövetre eső átmérőjét.

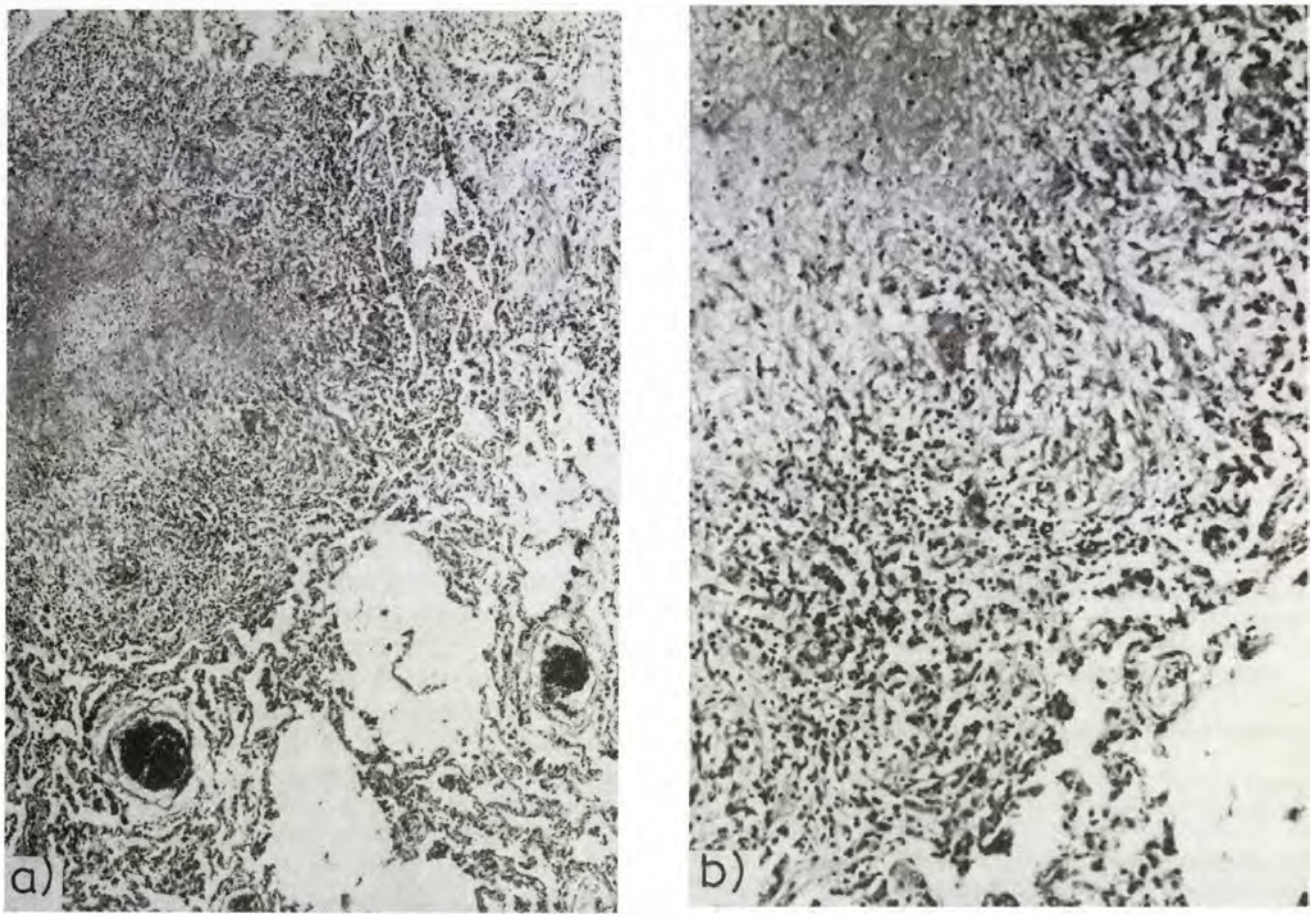
(A korral járó atrophia szerepe kikapcsolható volt, mivel nem különbözött a mT-sal szövődött betegek átlagos életkora a szövődménymentes betegekétől. A septicus eseteket kizártuk a nyiroktüszők átmérőjének meghatározásakor, azért, hogy kiküszöböljük a gyulladást kísérő nyirokszöveti hyperplasia immunsuppressiv kezeléssel ellentétes hatását.)

A nyirokszövet sorvadását az immunsuppressiv kezelés tényleges hatását jelző szövettani mutatónak tekintjük.

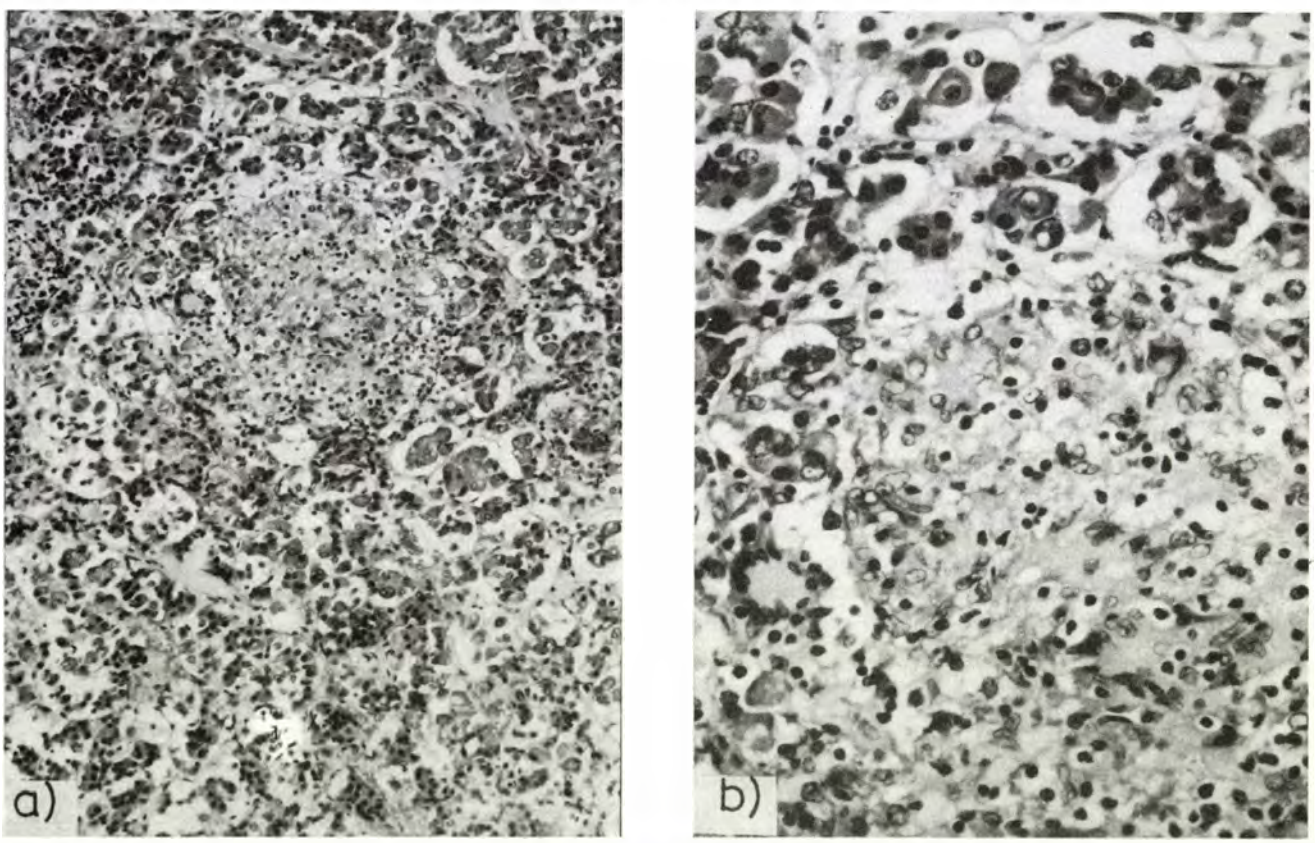
A morphometriai méréseket a mikroszkóphoz illeszthető Reichtert—Jung Microbar adapterrel végeztük 4×-es objektívnagyítás mellett. A mellékvesekéreg vastagságát, ill. a Malpighi-tüszők átmérőjét mikrométerben fejeztük ki.

Az említett szövődményekkel járó RA-s betegek mellékvesekéreg vastagságát, ill. a lép folliculusainak átmérőjét a kétmintás t (Welch) próba segítségével hasonlítottuk össze azon RA-s betegek értékeivel, ahol nem volt mT komplikáció (9).

Kerestük azokat a laborparamétereket (az utolsó kórházi felvételkor talált értékeket összehasonlítva), melyekre vonatkozóan az összehasonlított betegcsoportok között szignifikáns különbség van. Összehasonlítottuk a szövődménymentes (vasculitisszel, amyloidosissal, sepsissel, aktív, miliaris tuberculosissal nem



1. a., b. ábra: Tüdő. Fibrocaseosus tuberculoticus góc. a) He×50, b) HE×125 Az la. kép kinagyított részlete



2. a., b. ábra: Hypophysis. Miliaris exudatív epitheloidsejtes granuloma (2a. HE×50, 2b. HE×125, a 2a. kép kinagyított részlete)

járó) RA-s betegek laboratóriumi értékeit a tuberculosissal társult, ill. miliaris tuberculosissal szövődött RA-s betegek megfelelő laboratóriumi paramétereivel. Az összehasonlítást — a laboratóriumi értékek jellegétől függően — 2 mintás t (Welch), ill. Wilcoxon (Mann—Whitney-) próbával végeztük (24).

Eredmények

A 161 RA-s beteg boncolási anyagán a rheumatoid arthritis 13 betegen társult tuberculosissal. A tbc 6 esetben miliaris disseminatióval járt. Autopsiás anyagunkon a tuberculosis gyakrabban fordult elő nőkön (nő : férfi arány 10 : 3). A miliaris disseminatio valamennyi esetben nőbetegen jelentkezett. Nincs különbség a szövődménymentes, a tuberculosissal társult, ill. a miliaris tuberculosissal szövődött RA-s betegek kora és betegségtartama között *(1. táblázat)*.

1. táblázat: 161 RA-s boncolt beteg kor és nem szerinti megoszlása

Nem	Esetszám	Átlagos életkor (években	Korhatár
161 RA-s boncolt beteg kor és nem szerinti megoszlása (A)			
Nő	116	64,9	16—87
Férfi	45	66,2	19—87
Összesen:	161	65,3	16—18
76 vasculitissel, sepsissel, amyloidosissal, miliaris tuberculosissal nem szövődött RA-s boncolt beteg kor és nem szerinti megoszlása (B)			
Nő	55	66,3	16—87
Férfi	21	70,8	20—87
Összesen:	76	67,6	16—87
13 tuberculosissal társult RA-s boncolt beteg kor és nem szerinti megoszlása (C)			
Nő	10	71,2	50—84
Férfi	3	67,67	64—73
Összesen:	13	70,0	50—84
Az 6 miliaris tuberculosissal szövődött RA-s boncolt beteg kor és nem szerinti megoszlása (D)			
Nő	6	68,2	50—82
Férfi	0	—	—
Összesen:	6	68,2	50—82

Az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézetben azonos számú és nem autoimmun betegségben elhunytak boncolási anyagán 4 (meszes-fibrosus-fibrocaseosus-caseosus) tuberculosis és egy aktív miliaris disseminatio fordult elő. Az RA-s autopsiás anyagon tehát a tbc háromszor, a miliaris disseminatio pedig hatszor gyakrabban fordult elő az általános boncolási anyaghoz viszonyítva.

Az 1970-es, 1980-as és az 1990-es években boncolt RA-s betegeken a tuberculosis RA-s boncoltakra vonatkoztatott %-os gyakorisága fokozatosan növekedett (az 1970-es években 66 RA-s elhunytra 4, az 1980-as években 71 RA-s halottra 6, ill. az 1990-es években 24 RA-s elhunythoz viszonyítva 3), azaz 6%, 8,5%, ill. 12,5%-os gyakoriságot mutatott.

Az 1970-es, 1980-as és az 1990-es években boncolt tuberculosissal társult RA-s betegeken a miliaris disseminatio relatív %-os gyakorisága a hetvenes években volt a legmagasabb (négy tuberculosissal társult RA-s boncolásból három, azaz a tbc megbetegedések 75%-a). Az 1980-as és az 1990-es években a miliaris tbc-s disseminatio relatív %-os aránya (a tuberculosissal társult RA-s boncolások %-ában) az 1970-es évekhez képest lényegesen csökkent (hat tuberculosissal társult RA-s boncolásból kettő, ill. három tuberculosissal társult RA-s boncolásból egy aktív miliaris disseminatio), de relatív %-os arányuk a nyolcvanas és kilencvenes években nem változott (33,33%—33,33%), a tbc-vel társult RA-s boncolások egyharmada volt.

A post primer tuberculosis lokalizációját és szövettani sajátosságait, valamint a miliaris tuberculoticus disseminatióban érintett szerveket a *2. táblázat*ban tüntettük fel.

Megállapítható volt, hogy fibrocaseosus-caseosus késői szervi tuberculosis nélkül nem fordult elő miliaris disseminatio ($Chi^2 = 70{,}9519$, $p < 0{,}000\,001$, $q = 1$). *(1. a., b. ábra)* A miliaris epitheloidsejtes granulomatosus gyulladás — bár proliferatív gócok megfigyelhetők voltak — döntően exsudativ jellegű volt *(2. a., b. ábra)*.

Annak eldöntésére, hogy a tuberculoticus folyamatok disseminatiójában a steroid és/vagy immunsuppressiv kezelésnek lehet-e valamilyen szerepe, a fentiekben említett módon meghatároztuk a mellékvesekérgek vastagságát, ill. a Malphigi-féle tüszők átmérőjét.

A tuberculosissal társult és miliaris disseminatióval szövődött RA-s elhunyt betegek átlagos mellékvesekéreg vastagságát a *3. a.*, a Malphighi-tüszők átmérőjét a *3. b.* táblázatban foglaltuk össze.

A tuberculosissal társult és miliaris disseminatióval szövődött RA-ban a mellékvesekéreg vastagsága ($p < 0{,}004$) szignifikánsan kisebb volt, mint a tuberculosissal társult, de miliaris disseminatióval nem szövődött RA-ban. A Malphighi-tüszők sorvadtak az immunsuppresiv kezelés hatására, a talált különbség azonban nem volt szignifikáns.

A szövődménymentes (vasculitisszel, amyloidosissal, sepsissel, miliaris tuberculosissal nem járó) RA-s betegek utolsó kórházi felvételekor talált klinikai-laboratóriumi paramétereit összehasonlítottuk a tuberculosissal társult és miliaris tuberculosissal szövődött RA-s betegek klinikai-laboratóriumi adataira vonatkozó legfontosabb statisztikai mutatókkal.

2. táblázat: A post primer tuberculoticus góc lokalizációja, valamint a késői dissemináció során érintett szervek a tuberculosissal társult, miliaris tuberculosissal szövődött 6 RA-s betegen

Post primer góc	Miliaris, epitheloidsejtes granuloma
1. Tüdő	Tüdő, máj, lép, mellékvese, synovialis, csigolyatest
2. Tüdő	Tüdő, hypophysis
3. Tüdő	Tüdő, máj
4. Tüdő	Máj, lép
5. Tüdő	Tüdő, máj, nyirokcsomó
6. Tüdő	Nyirokcsomó

3. A) táblázat: A mellékvesekéreg átlagos vastagsága a miliaris tuberculosissal szövődött, ill. vasculitissel, amyloidosissal, sepsissel, miliaris tuberculosissal nem szövődött RA-s betegeken (micrometerben)

	Átlag	SD	SE
Mellékvesekéreg-vastagság vasculitis, sepsis, amyloidosis, miliaris tuberculosis nélkül	2000	512,3	114,7
Mellékvesekéreg-vastagság miliaris tuberculosissal szövődött RA-ban	1250	288,72	144,3

3. B) táblázat: A Malpighi-féle nyiroktüszők átlagos átmérője tuberculosissal szövődött, ill. vasculitissel, amyloidosissal, sepsissel, miliaris tuberculosissal nem szövődött RA-as betegeken

	Átlag	SD	SE
Nyiroktüsző-átmérő vasculitis, sepsis, amyloidosis, miliaris tuberculosis nélkül	577,1	196,1	23,1
Nyiroktüsző-átmérő miliaris tuberculosissal szövődött RA-ban	470	214,9	67,98

A tuberculosissal társult és miliaris tuberculosissal szövődött rheumatoid arthritisben az alfa-2 ($p<0,006$) és béta-globulin ($p<0,05$) serumszint emelkedett a szövődménymentes (vasculitisszel, amyloidosissal, sepsissel, miliaris tuberculosissal nem szövődött), életkorukban és a nemek arányában azonos RA-s betegcsoporthoz képest. A miliaris disseminatio esetén a vércukorértékek szignifikánsan csökkentek ($p<0,006$).

A laboratóriumi mutatók többségében azonban nem volt szignifikáns különbség. Nincs szignifikáns különbség a 6 miliaris tuberculosissal szövődött, tuberculosissal társult, ill. 76 szövődménymentes RA-s beteg között a betegek életkorában, betegségtartamában (években feltüntetve), Waaler—Rose, Latex, BSG, CRP, albumin/globulin, serum elektroforézis (albumin, alfa 1-, gamma-globulin), vvt, HB, fvs, vérnyomás, karbamid, kreatinin, serum kálium, vizelet specifikus fajsúly, proteinuria, vizelet üledék vvt és fvs szám, serum bilirubin, LDH, GPT, GGT és diastase értékeiben.

RA-s autopsiás anyagunkon 36 szisztémás vasculitis fordult elő. A tuberculosis 6 esetben vasculitisszel, 7 esetben vasculitis nélkül fordult elő. A tuberculosis és a vasculitis között szignifikáns kapcsolatot találtunk ($Chi^2 = 4,6118$, $q = 0,5424$, $p<0,03$).

RA-s autopsiás anyagunkon 22 generalizált septicus infectio fordult elő. A tuberculosis egy esetben sem kombinálódott halálos kimenetelű sepsissel. Nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a tuberculosis és a sepsis között ($Chi^2 = 2,2383$, $q = -1$).

Autopsiás anyagunkon 34 RA-s boncolt betegen találtunk generelizált secunder amyloidosist. A tuberculosis — mT 2 esetben társult amyloidosissal és 11 esetben amyloidosis nélkül fordult elő. A tuberculosis és az amyloidosis között autopsias anyagunkon nincs szignifikáns kapcsolat ($Chi^2 = 0,2791$, $q = -0,2025$).

Megbeszélés

A mozgásszervi megbetegedések az epidemiologai vizsgálatok szerint hazánkban is népbetegségnek tekinthetők. Ezek egyik legfontosabb csoportja az idült sokízületi gyulladás, vagy rheumatoid arthritis. Hazai epidemiologiai vizsgálatok szerint a rheumatoid arthritis a lakosság 1%-át érinti, ami kb. 100 000 beteget jelent (2, 19). A betegség megjelenése, súlyossága természetesen igen különböző, az enyhe ízületi panaszoktól kezdődően a halálos kimenetelű formákig minden előfordulhat.

Történelmi okok miatt is népbetegségnek lehet tekinteni a nem is olyan távoli időkben még Morbus Hungaricusnak nevezett tuberculosist.

A tuberculosis és a rheumatoid arthritis között sokrétű kapcsolat van.

A Mycobacterium tuberculosis specificus synovitist (17, 23, 25), tenosynovitist (35), bursitist (30), vasculitist (31) okozhat. Különösen nehéz differenciáldiagnosztikai problémát jelenthet a monarthritisek tuberculoticus eredetének kiderítése (16, 36). Esetenként szintén pathogen lehet a Mycobacterium Kansasii is (18). Másrészt a mycobacterialis fertőzések rheumatikus, RA-ra emlékeztető panaszokkal járhatnak (20, 27). A betegek kora, az alapbetegség autoimmun jellege, ill. a nemritkán alkalmazott steroid és/vagy immunsuppressiv kezelés miatt előfordulhat az is, hogy — endogen exacerbatio, vagy exogen reinfectio miatt — a tuberculosis társul a rheumatoid arthritisszel.

A tuberculosis gyakorisága az irodalmi adatok szerint RA-s betegeken 2,5% (38), ill. 9,1% (21), elhunytakon 3—12% között változik (1, 12, 15, 28, 37).

RA-s autopsiás anyagunk elemzésével megállapítható volt, hogy a szunnyadó post primer tbc-s eredetű (meszes-fibrosus-fibrocaseosus-caseosus) elváltozások gyakorisága 8,1%, mely az esetek közel felében miliaris disseminatióval szövődött. A tbc-s megbetegedések gyakorisága az elmúlt évtizedek során ugyan fokozatosan emelkedett, de nem szaporodtak számottevően a súlyos disszeminált formák.

Anyagunkon nem volt különbség — a szövődménymentes RA-s betegekhez viszonyítva — a tuberculosissal társult, ill. a miliaris tuberculosissal szövődött RA-s betegek kora, valamint betegségtartama között —, azaz miliaris disszeminatio a kórfolyamat során bármikor felléphet.

A miliaris tuberculosis anyagunkon — a Youle-féle asszociációs együttható különösen magas értéke ($q = 1$) alapján — minden esetben endogen exacerbatióra vezethető vissza és — az érintett szervek csekély száma, ill. a gyulladásos gócok sporadikus előfordulása miatt — kivétel nélkül terminalis szövődménynek tartható.

Megállapítható volt, hogy a terminalis miliaris disseminatio során a kezdetben proliferatív jellegű gyulladás egyre inkább exsudativvá vált *(2. a., b. ábra)*. Értelmezésünk szerint a gyulladás exsudativ jellegének fokozatos dominanciája a beteg általános állapotának súlyosbodására utal. Nagyszámú exsudativ jellegű góc jelenléte a fatalis kimenetel közeli lehetőségére utalhat.

A vizsgált laborparaméterek közül miliaris disseminatióra utalhat az emelkedett alfa-2 ($p<0,006$) és béta-

globulin ($p<0,05$) serumszint, valamint a vércukorértékek szignifikáns csökkentése ($p<0,006$).

Autopsiás anyagunkon valószínűsíthető a steroidok és/vagy immunsuppressiv szerek szerepe a tbc-s folyamatok endogen exacerbatiójában és a miliaris tbc-s disseminatióban.

Steroid-, ill. immunsuppressiv kezelés hatására szignifikánsan fokozódik a gennyes infekciók (29), ill. a septicus szövődmények gyakorisága (31). Jelen vizsgálataink alapján szintén nő a miliaris tbc gyakorisága is. Ugyanakkor nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a tuberculosis és a sepsis között. Azaz két, a steroid kezeléssel közvetlenül kapcsolódó szövődményről lehet szó, melyek egyaránt nagy valószínűséggel és szignifikásan gyakrabban lépnek fel a tartósan steroiddal kezelteken, de egymás gyakoriságát — eredményeink szerint — nem befolyásolják.

Szignifikáns kapcsolatot találtunk a tuberculosis, valamint a vasculitis között. Korábban igazoltuk, hogy miliaris tuberculosissal társult rheumatoid arthritisben nem gyakoribb a vasculitis, ill. az érgyulladás nem jelentkezik súlyosabb (több eret érintő) formában. Jellege azonban megváltozik és többször fordul elő — a nem specifikus gyulladással jellemezhető, ill. fibrinoid necroticus típusú vasculitis mellett — a granulomatosus típusú vasculitis (13, 14). Granulomatosus típusú vasculitis észlelése esetén indokolt lehet az RA-s betegek tbc irányában történő kivizsgálása.

Nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a tuberculosis és az amyloidosis között. Közismert, hogy hosszan tartó gennyedések, így a krónikus tuberculosis is (22, 26) gyakran okoznak secunder amyloidosist. RA-s boncolási anyagunkon azonban többé-kevésbé gyógyult fibrocaseosus tuberculoticus folyamatok exacerbatióját és késői generalizálódást tételezhetünk fel a szórás kiterjedése, ill. az érintett szervek száma alapján. A betegek korán meghaltak toxicosis, keringési elégtelenség, vagy egyéb ok miatt, krónikus masszív gennyedés nélkül. A viszonylag korai halál miatt egyszerűen nem volt idő az amyloidosis kialakulására. A kapcsolat hiánya másrészt arra is utal, hogy anyagunkon az amyloidosis nem a tbc miatt alakult ki.

Társult kórfolyamatok, egyidejű szövődmények esetén módosulhatnak az egyes betegségekre külön-külön jellemző klasszikus tünetek (12, 13, 14). A vizsgált RA-s szövődmények vonatkozásában megállapítható, hogy a miliaris tbc-s disseminatio csak a vasculitis megjelenési formáját befolyásolta.

IRODALOM: 1. *Baggenstoss, A. H., Rosenberg, E. F.:* Visceral lesions associated with chronic infectious (rheumatoid) arthritis. Arch. Path., 1943, *35,* 503—516. — 2. *Bálint G., Földes K., Szebenyi B. és mtsa:* Gyakorlati reumatológia. Springer Hungarica, Budapest, 1993. 13. old. — 3. *Bély, M., Apáthy, Á., Pintér, T.:* Amyloidosis localised to islets of Langerhans in rheumatoid arthritis. Magyar Rheumatol., 1991, *32,* 77—81. — 4. *Bély M.:* Sekundäre Amyloidose bei chronischer Polyarthritis. Zentralbl. allg. Pathol. pathol. Anat., 1990, *136,* 337—357. — 5. *Bély, M., Apáthy, Á.:* Miliare epitheloidzellige Granulomatose (miliare Tuberkulose) bei chronischer Polyarthritis — Untersuchung am Autopsie-material. Rheuma, 1993, *13,* 197—205. — 6. *Bély, M., Apáthy, Á.:* Generalisierte (systemische) Vaskulitis bei chronischer Polyarthritis — Untersuchung am Autopsie-Material. Akt. Rheumatol., 1992, *17,* 145—154. — 7. *Bély, M., Apáthy, Á., Zsíros, I.:* Septische Komplikationen bei chronischer Polyarthritis. Rheuma, 1992, *12,* 18—26. — 8. *Bély, M., Apáthy, Á.:* Generalized secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis. Acta Morph. Acad. Sci. Hung., 1992, *40,* 49—69. — 9. *Bély M., Apáthy Á., Ratkó I.:* Miliaris epitheloidsejtes granulomatosis rheumatoid arthritisben. Magyar Rheumatol., 1994, *35,* 41—48. — 10. *Bély, M., Apáthy, Á.:* Systemic vasculitis in rheumatoid arthritis. Rheumatologia, 1994, *8,* 221—240. — 11. *Bély, M., Apáthy, Á.:* Generalisierte septische Infektionen bei chronischer Polyarthritis. Eine Untersuchung am Autopsiegut. Zentralbl. Pathol., 1994, *140,* 27—37. — 12. *Bély, M., Apáthy, Á.:* Disease modifying factor, miliary tuberculosis in rheumatoid arhtirits. Br. J. Rheumatol. Suppl., 1992, *2,* 186. — 13. *Bély, M., Apáthy, Á.:* Krankheitsmodifizierende Faktoren bei chronischer Polyarthitis: Über Zusammenhänge zwischen generalisierter Vaskulitis, sekundärer Amyloidose, septischen Infektionen und Auftreten von miliaren epitheloidzelligen Granulomen. Eine Untersuchung am Autopsiegut. Zentralbl. Pathol., 1993, *139,* 51—60. —14. *Bély M.:* A kórfolyamatot módosító tényezők rheumatoid arthritisben. Doktori értekezés (német nyelven) Thesis. Budapest, 1993. — 15. *Bély M., Apáthy Á.:* Halálokok szövődmények rheumatoid arthritisben. Orv. Hetil., 1994, *135,* 2029—2034. — 16. *Buchanan, W. W., Sturrock, R. D., Ahola, S. J.:* Diagnostic problems in joint disease. Practicioner, 1974, *213,* 168—175. — 17. *Bush, D. C., Schneider, L. H.:* Tuberculosis of the hand and wrist. J. Hand. Surg., 1984, *9,* 391—198. — 18. *Dillon, J., Millson, C., Morris, I.:* Mycobacterium Kansasii infection in the wrist and hand. Br. J. Rheumatol., 1990, *29,* 150—153. — 19. *Gömör B.:* A reumatológiai betegségek nómenklatúrája és epidemiológiája. In Reumatologia. Szerk.: Gömör B., Bálint G., Medicina, Budapest, 1989. *21. old.* — *20. Isaacs, A. J., Sturrock, R. D.:* Poncet's disease — fact or fiction? A re-appraisal of tuberculous rheumatism. Tubercule, 1974, *55,* 135—142. — 21. *Jurik, A. D., Davidsen, D., Gradual, H.:* Prevalence of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to some characteristics of the patients. Scand. J. Rheumatol., 1982, *11,* 217—224. — 22. *Kennedy, A. C., Burton, J. A., Allison, M. E. M.:* Tuberculosis as a continuing cause of renal amyloidosis. Br. Med. J., 1974, *3,* 795—797. — 23. *Lindholm, S., Pylkkanen, P.:* Recurrent effusion in the synovectomized knee joint. Scand. J. Rheumatol., 1977, *6,* 11—16. — 24. *Lentner, C.:* Geigy Scientific Tables. Volume 2. Basle Cyba Geigy, 1982, 30—33, 227 (818 számú képlet). — 25. *Munari, F. A. C., Alcala, A. H., Martinez-Cairo, S.:* Cause of arthritis in childhood. Relation to age, sex and effected joints. Bol. Med. Hosp. Infant, Mex., 1980, *37,* 153—161. — 26. *Pasternack, A.:* Fine-needle aspriation biopsy of spleen in diagnosis of generalized amyloidosis. Br. Med. J., 1974, *2,* 20—22. — 27. *Poncet, A.:* De la polyarthrite tuberculeuse deformante ou psudorheumatisme chronique tuberculeux. Congés Francaise de Chirurgie, 1897, *1,* 732—739. — 28. *Püschel, W.:* Sektionsstatistische Untersuchungen bei der Rheuamatoid-Arthritis. Dtsch., Ges. wesen., 1972, *27,* 754—756. — 29. *Rainer, F., Lanzer, G., Schmid, P. és mtsai:* Susceptibility for infections in patienth with chronic polyartritis. Z. Rheumatol., 1980, *39,* 139—140. — 30. *Ranft, K.:* Klinische Aspekte zum Erythema nodosum. Münch. med. Wschr., 1973, *115,* 2074—2078. — 31. *Rehm-Graves, S., Weinstein, A. J., Calabrese, L. H. és mtsai:* Tuberculosis of the greater trochanteric bursa. Arthr. Rheum., 1983, *26,* 77—81. — 32. *Romhányi, Gy.:* Selective differentiation between amyloid and connective tissue structures based on the collagen specific topooptical staining reaction with congo red. Virchows Arch., 1971, *354,* 209—222. — 33. *Romhányi, Gy.:* Differences in ultrastructural organization of amyloid as revealed by sensitivity or resistance to induced proteolysis. Virchows Arch., 1972, *357,* 29—52. — 34. *Sachs, L.:* Applied statistics. A handbook of techniques. Springer, New York etc., 1984, 292—303. old. — 35. *Stierle, H. E., Goth, D., Ernst, H. U. és mtsa:* Synovialitis tuberculosa — Zur Differenzialdiagnose der isolierten Tenosynovialitis und der

Monarthtritis. Akt. Rheumatol., 1984, *9*, 193—195. — 36. *Tobin, J., Hiebel, J., Nowlan, J. és mtsai:* Synovia und Gelenkbiopsie bei atypischer Arthritis. W. Med. Wschr., 1972, *122*, 282—289. — 37. *Young, D., Schwedel, J. B.:* The heart in rheumatoid arthritis. Am. Heart. J., 1944, *28*, 1—23. — 38. *Vignon, G., Touraine, R., Meunier, P. és mtsai:* Les lésions radiologiques pulmonaires dans 330 cas de polyarthrite rheumatoide comparés a 330 témoins. Rev. Rheumatism., 1972, *39*, 505—512. — 39. *Zollinger, H. U.:* Pathologische Anatomie. Band I. Thieme, Stuttgart, New York, 1981. 297. old.

(Bély Miklós dr., *Budapest*, 114, Pf. 54. 1525)

HA A FINN MINŐSÉGEN KÍVÜL AZ OLCSÓ ÁR IS ÉRDEKLI...

VERPAMIL

40 mg és 120 mg filmtabletta

	Fogy. ár	Támogatás	Fizetendő
40 mg filmtabl. 30x	207,- Ft	191,- Ft	**16,- Ft**
120 mg filmtabl. 30x	427,- Ft	395,- Ft	**32,- Ft**

ORION

ÚJONNAN FORGALOMBA KERÜLT . . . **MÉG EGY LEHETŐSÉG...**

ABAKTAL TABLETTA 400 mg

AZ OLCSÓ PEFLOXACIN TERÁPIA

HASI, HÚGYÚTI ÉS LÉGÚTI FERTŐZÉSEK KEZELÉSÉRE

Térítési díj: 10 tabletta 354,- Ft, 50 tabletta 1473 Ft

PDP Pharma

ÁRCSÖKKENTÉS

A Pfizer Biogal Kft. tisztelettel értesíti Önt, hogy az Unasyn 375 mg x 12 tabletta árát 1995. október 1-től az alábbiak szerint csökkentette:

UNASYN
375 mg x 12 tabletta

1995. szeptember 30-ig érvényes térítési díj 548 Ft

1995. október 1-től érvényes térítési díj 408 Ft

Pfizer

UNASYN

UVEK Ultrahangvezérelt VESE-EPEKŐZÚZÁS

VESEKŐ EPEKŐ

LITHOTERÁPIÁS (ESWL) kezelés

„MI MEGYÜNK A BETEGHEZ”

A MOBIL DORNIER COMPACT LITHOTERÁPIÁS RENDSZERE MÁR MŰKÖDIK AZ ALÁBBI KÓRHÁZAKBAN:

1. BUDAPEST:	Újpesti Városi Kórház	Telefon: 169-3297, 169-0666
2. KECSKEMÉT:	Hollós József Megyei Kórház	Telefon: 06 (76) 481-781
3. SZEGED:	SZOTE Urológiai Sebészeti Tanszék	Telefon: 06 (62) 490-590
4. KAPOSVÁR:	Kaposi Mór Megyei Kórház	Telefon: 06 (82) 311-511
5. DEBRECEN:	DOTE Urológiai Klinika	Telefon: 06 (52) 311-600
6. DEBRECEN:	Kenézi Gyula Megyei Kórház	Telefon: 06 (52) 313-555
7. OROSHÁZA:	Orosháza Városi Önkormányzat Kórháza	Telefon: 06 (68) 311-166
8. GYULA:	Pándy Kálmán Megyei Kórház	Telefon: 06 (66) 361-833
9. SZOMBATHELY:	Vas Megyei Markusovszky Kórház	Telefon: 06 (94) 311-542
10. GYŐR:	Petz Aladár Megyei Kórház	Telefon: 06 (96) 418-244
11. VESZPRÉM:	Csolnoky Ferenc Megyei Kórház	Telefon: 06 (88) 320-211
12. BAJA:	Baja Városi Kórház	Telefon: 06 (79) 322-233
13. EGER:	Markhot Ferenc Megyei Kórház	Telefon: 06 (36) 411-422
14. SZOLNOK:	Hetényi Géza Megyei Kórház	Telefon: 06 (56) 421-521
15. PÉCS:	POTE Urológiai Klinika	Telefon: 06 (72) 332-622
16. DOMBÓVÁR:	Dombóvár Városi Kórház	Telefon: 06 (74) 365-844
17. SOPRON:	Sopron Városi Kórház	Telefon: 06 (99) 312-120
18. NAGYKANIZSA:	Nagykanizsa Megyei jogú Városi Kórháza	Telefon: 06 (93) 311-500
19. SALGÓTARJÁN:	Madzsar József Megyei Kórház	Telefon: 06 (32) 311-222
20. SZENTES:	Csongrád Megyei Önkorm. Területi Kórháza	Telefon: 06 (63) 313-244
21. ZALAEGERSZEG:	Zala Megyei Kórház	Telefon: 06 (92) 311-447
22. SZÉKESFEHÉRVÁR:	Szent György Megyei Kórház	Telefon: 06 (22) 316-001
23. SZEKSZÁRD:	Tolna Megyei Önkormányzat Kórház	Telefon: 06 (74) 312-211

Az EPEHÓLYAG-EPEÚT köves megbetegedéseinek ESWL kezelése:
Budapesten az Erzsébet (Korányi Sándor és Frigyes) Kórház Sebészeti Osztályán történik.
Tel.: 122-3457, 121-5215. Fax: 122-9460.

A köves megbetegedések Lithoterápiás gyógyítását az OTF finanszírozza.

A berendezés várható beosztásáról információ:

UVEK Kft.

1015 Budapest, Hunfalvy u. 8. Telefon/fax: 201-3783

Elhízottak echokardiográfiás vizsgálata

Sidó Zoltán dr.[1], Jákó Péter dr.[1], Martos Éva dr.[2], Ékes Erzsébet dr.[2] és Haász Péter[2]

Országos Sportegészségügyi Intézet, Budapest (főigazgató: Jákó Péter dr.)
Kondicionáló és Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Jákó Péter dr.)[1]
Kutatóosztály (osztályvezető főorvos: Pucsok József dr.)[2]

A szerzők célul tűzték ki különböző testtömegindexű elhízottak echokardiográfiás paramétereinek összehasonlítását. Vizsgálták azt, hogy a különböző mértékű obesitas milyen strukturális és funkcionális változásokat hoz létre a szívben. A vizsgálatban 81 túlsúlyos egyén, 26 férfi és 55 nő vett részt, akik rendszeres testmozgást nem végeztek. A kontroll csoportot 25 egészséges, közepesen edzett fő, 11 férfi és 14 nő alkotta. Testtömegindex szerint nemenként két-két csoportot képeztek. A szerzők megállapították, hogy a vizsgált elhízottaknál nagyobb az aorta átmérő, a bal pitvar átmérő és a bal kamra diasztolés átmérő index, melyek a normális tartományban voltak. A bal kamra izomtömeg, a bal kamra izomtömeg index és a bal kamra falvastagság index mindkét nemben egyaránt szignifikáns növekedést mutatott az elhízás fokozódásával. Az ejekciós frakció a férfiaknál szignifikánsan csökkent. Mindkét nemben szignifikánsan növekedett a végszisztolés volumen, míg a végdiasztolés volumen növekedése nem volt ugyan szignifikáns, de ezek együttes változása a bal kamra szisztolés funkció zavarára utal. Megállapítható, hogy az obesitas önmagában is jelentős terhet ró a szívre, melynek üregméreteiben közepes, a bal kamra izomtömegében jelentős növekedést idéz elő. Megállapították, hogy nemcsak a bal kamra és a bal pitvar méretei növekszenek, hanem a változás érinti a jobb szívfelet is. A fentiek alapján a szerzők szükségesnek tartják az elhízottak testsúlycsökkentését. Megfontolandónak tartják olyan gyógyszerek alkalmazását súlyos elhízásban szenvedőknél, melyek bizonyítottan csökkentik a bal kamra hypertrophiát (ACE-gátlók, kalciumantagonisták).

Kulcsszavak: elhízás, testtömegindex, bal kamra izomtömeg

Echocardiography in obese patients. The aim of the study was to compare echocardiographic data of obese patients, having different body mass index. In different degrees of obesity the structural and the functional changes of the heart were under study. Eighty-one sedentary overweighted patients, 26 men and 55 women were subjects of the investigation. Obese patients were divided according to body mass index in two groups. Twenty-five healthy, non-obese, moderately trained persons, 11 men and 14 women took part as controls. There was an increase in the parameters of aortic diameter, left atrial diameter and left ventricular diastolic diameter, index which were in normal range. Left ventricular mass, left ventricular mass index and left ventricular thickness index in the investigated obese patients in both sexes were increased, Ejection fraction was reduced in men significantly. End-systolic volume was significantly enlarged in both sexes. The enlargement of end-diastolic volume was not significant, but the simultaneous modification of these components might prevail the impairment of the systolic function of the left ventricle. These observations reveal the significant effect of obesity on the heart, which, in response, enlarges and becomes hypertrophic. The right side of the heart is also affected beside the enlargement of the left heart. This investigation underline the importance of weight reduction of obese patients in time. Medication, proved to be effective in regression of left ventricular hypertrophy should be considered (ACE-inhibitors, calcium-antagonists), especially in case of extremely obese patients.

Key words: obesity, body mass index, left ventricular mass

A felnőttkori elhízás bizonyítottan szoros összefüggést mutat a cardiovascularis morbiditással és mortalitással (1, 10, 18, 22). Ez a kérdés azért is fontos, mert a gazdaságilag fejlett országokban a férfilakosság több mint 40%-a, a nők több mint 30%-a elhízott. Az enyhe elhízás gyakoribb a férfiaknál, míg a súlyos elhízás a nőknél fordul elő gyakrabban (8). A Framingham Heart Study igazolta, hogy az obesitas független tényezőként szerepel a coronaria betegségben, a pangásos szívelégtelenségben, a stroke-ban, valamint a cardiovascularis halálozásban (2, 18). Az is ismert tény, hogy az elhízással gyakran szövődik hypertonia,

Rövidítések: BMI = testtömeg index; AOD = aorta átmérő; LAD = bal pitvar átmérő; RVOTD = jobb kamra kiáramlási pálya átmérő 2 ram; IVSDT = szeptum diasztolés vastagság; LVPWDT = hátsó fal diasztolés vastagság; LVIDD = bal kamra diasztolés átmérő; RAD = jobb pitvar hosszátmérő; LVT = bal kamra falvastagság; LVTI = bal kamrafal vastagság index; LVIDDI = bal kamra diasztolés átmérő index; IVSDT/LVPWDT = szeptum-hátsó fal arány; EDV = végdiasztolés volumen; ESV = végszisztolés volumen; EF = ejekciós frakció; LVM = bal kamra izomtömeg; LvMI = bal kamra izomtömeg index

csökkent glükóz tolerancia, zsíranyagcserezavar, atherosclerosis, valamint egy speciális típusú cardiomyopathia, mely tünetegyüttest összefoglalóan multimetabolikus X syndromának nevezünk (19).

Az utóbbi időben rendkívüli mértékben megnőtt az érdeklődés az obesitas és a bal kamra hypertrophia összefüggése iránt, mely utóbbi önmagában is független kiváltó tényezője a cardiovascularis morbiditásnak és mortalitásnak (4, 6, 9). A bal kamra hypertrophiának fontos szerepet tulajdonítanak a hirtelen cardiovascularis halálozásban (11, 20). A hypertonia, mely gyakori az elhízottaknál, okozhat bal kamra hypertrophiát, de a Framingham Heart Study bizonyította, hogy a bal kamra izomtömeg növekedés az elhízottaknál független a hypertoniától (14, 15). Ezt azzal magyarázhatjuk, hogy az elhízásban gyakori inzulinrezisztencia, illetve következményes hyperinsulinaemia közvetlenül szívizom hypertrophiához vezethet az inzulinszerű növekedési faktoron (IGF-1) keresztül (3, 12, 17).

A hazai irodalomban kevés adat áll rendelkezésre az obesitas és a bal kamra geometriája kapcsolatáról enyhe, közepes, illetve jelentős elhízásban szenvedőknél.

Munkánkban célul tűztük ki különböző testtömeg indexű (BMI) elhízottak echokardiográfiával mért, illetve egyes számított paramétereinek összehasonlítását, valamint az adatok összevetését a nem elhízott, egészséges kontroll csoport adataival. Vizsgáltuk azt, hogy a különböző mértékű obesitas milyen strukturális és funkcionális változásokat hoz létre a szívben.

Módszer és betegek

A vizsgálatot 1994. január 5. és szeptember 30. között végeztük el az osztályra beutalt túlsúlyos betegeknél. A részletes anamnesis felvételekor rögzítettük az elhízás fennállásának időtartamát. A vizsgálatból kizártuk azokat a betegeket, akik súlyos hypertoniában, illetve diabetes mellitusban szenvedtek.

Az echokardiográfiát Hitachi EUB 450 készülékkel végeztük, 3,5 MHz-es transducert használva. A vizsgálatokat 5 perces pihenőt követően végeztük el. A betegeket bal oldalt fekvő helyzetben vizsgáltuk. Kétdimenziós echo vezérelte M-mód képeket rögzítettünk parasternalis rövid és hossztengelyi síkokban, valamint a csúcsi két- és négyüregű felvételeken végeztük el méréseinket. A méréseket, illetve a számításokat az Amerikai Echocardiographiás Társaság ajánlásai szerint végeztük. A parasternalis hossztengelyi síkban mért paraméterek: aorta átmérő (AOD), bal pitvar átmérő (LAD), jobb kamra kiáramlási pálya átmérő (RVOTD), diasztolés szeptum vastagság (IVSDT), hátsó fal diasztolés vastagság (LVPWDT), bal kamra diasztolés átmérő (LVIDD), a csúcsi négyüregű felvételen mért jobb pitvar átmérő (RAD). A számított paraméterek a következők voltak: a szeptum és a hátsó falvastagság összege képezte a bal kamrafal vastagságot (LVT), a bal kamra falvastagság és a testmagasság aránya képezte az LVTI-t, a bal kamra diasztolés átmérő és a testmagasság aránya képezte a LVIDDI-t, vizsgáltuk a szeptum és a hátsó fal vastagság arányát (IVSDT/LVPWDT), az echokardiográfban lévő szoftver adta meg a végdiasztolés (EDV), végszisztolés (ESV) térfogatot, valamint *Teichholz* szerint az ejekciós frakciót (EF). A bal kamra izomtömeget (LVM) *Devereux* és *Reichek* által kidolgozott képlet alapján számítottuk ki: LVM = 1,04* [(LVDD + IVS + PW)^3 — (LVDD)^3 — 13,6].

A bal kamra izomtömeg és a testmagasság aránya képezte az LVMI-t.

Munkánkban a bal kamra diasztolés funkcióját nem vizsgáltuk, mivel a rendelkezésre álló echokardiográf Doppler egységgel nem rendelkezett. A vizsgálatokat ugyanaz az orvos végezte minden esetben. Az adatokat számítógépen dolgoztuk fel, a statisztikai analízist SPSS programmal végeztük.

A vizsgálatban összesen 81 túlsúlyos egyén (döntő többségük szellemi foglalkozású), 26 férfi és 55 nő vett részt, akik rendszeres testmozgást nem végeztek. A kontroll csoportot összesen 25 fő képezte, amelyből 11 normál testsúlyú, egészséges, közepesen edzett férfi és 14 közepesen edzett nő volt, akik heti 1—2 alkalommal sportoltak (úszás, futás, kerékpározás).

A túlsúlyos férfiak esetében BMI szerint kettő csoportot képeztünk. BMI 25 és 32 között, I. csoport: 9 fő, BMI 32 felett, II. csoport: 17 fő.

A túlsúlyos nők esetében is két BMI csoportot képeztünk. BMI 25 és 32 között, I. csoport: 30 fő, BMI 32 felett, II. csoport: 25 fő. Az adatokat az *1—2. táblázatban* tüntettük fel. Az extrém fokú elhízás miatt 9 betegnél (5 férfi és 4 nő) az echokardiográfia érdemben nem volt kivitelezhető.

1. táblázat: A vizsgált férfiak adatai a testtömegindex függvényében

Férfiak	BMI < 25 (n = 11)	25 < BMI < 32 (n = 9)	BMI > 32 (n = 17)
Életkor (év)	28,3 ±11,2	39,1 ±10,5	38,5 ±10,8
Testmagasság (cm)	184,3 ± 8,3	176,3 ± 6,9	180,9 ± 6,6
Testtömeg (kg)	73,1 ± 8,6	88,0 ± 9,2	125,9 ±18,8
BMI (kg/m^2)	21,5 ± 1,8	28,3 ± 2,3	38,4 ± 4,9
Testfelszín (m^2)	1,93± 0,15	2,07± 0,14	2,51± 0,21
Vérnyomás syst (Hgmm)	118±10	134±19	143±11
Vérnyomás diast (Hgmm)	72±5	84±11	96±9
Obesitas fennállási ideje (év)	—	9,3±9,2	10,0±6,2

2. táblázat: A vizsgált nők adatai a testtömegindex függvényében

Nők	BMI < 25 (n = 14)	25 < BMI < 32 (n = 30)	BMI > 32 (n = 25)
Életkor (év)	22,9 ±6,1	39,3 ±12,9	38,9 ±11,9
Testmagasság (cm)	169,4 ±7,5	166,8 ± 7,5	164,0 ± 5,0
Testtömeg (kg)	59,1 ±7,0	81,0 ± 9,2	100,1 ±10,8
BMI (kg/m^2)	20,7 ±2,6	29,1 ± 2,3	37,2 ± 3,6
Testfelszín (m^2)	1,67±0,11	1,93± 0,15	2,13± 0,13
Vérnyomás syst (Hgmm)	117±11	130±18	134±13
Vérnyomás diast (Hgmm)	75±9	81±10	88±9
Obesitas fennállási ideje (év)	—	5,6 ± 2,3	6,9±5,7

Eredmények

A parasternalis hossztengelyi, valamint a csúcsi 4 üregű felvételen mért eredményeket tüntettük fel a *3. táblázatban.* Az adatokból látható, hogy mindkét nemben szignifikánsan nőtt az AOD és a LAD. A férfiaknál továbbá szignifikáns volt az LVID növekedése is. A nőknél szignifikánsan nőtt az RVOTD és az LVPWDT is.

A *4. táblázatban* látható, hogy mindkét nemben szignifikánsan nőtt a LVTI, az LVIDDI és az ESV, ugyanakkor

3. táblázat: Férfiak echokardiográfiás adatai a testtömegindex függvényében (NS = nem szignifikáns)

Férfiak	BMI < 25 (n = 11)	25 < BMI< 32 (n = 9)	BMI > 32 (n = 17)	p érték BMI < 25—BMI > 32
AOD (mm)	31,8 ± 4,8	33,0 ± 4,2	35,8 ± 2,1	0,002
LAD (mm)	31,9 ± 3,3	36,2 ± 4,9	42,1 ± 6,0	0,001
RVOTD (mm)	31,9 ± 5,4	36,0 ± 4,2	36,1 ± 6,1	NS
IVSDT (mm)	8,9 ± 1,5	9,7 ± 2,3	9,9 ± 2,1	NS
LVPWDT (mm)	9,1 ± 1,4	10,3 ± 1,8	10,4 ± 2,2	NS
RAD (mm)	39,3 ± 6,4	41,0 ± 2,3	49,1 ±10,2	NS
LVIDD (mm)	50,4 ± 3,6	52,8 ± 6,2	58,6 ± 7,7	0,004
LVT (mm)	17,9 ± 2,0	20,1 ± 3,5	20,3 ± 4,0	0,046
LVTI (mm/m)	9,7 ± 1,1	11,4 ± 2,0	11,2 ± 2,2	0,028
IVSDT/LVPWDT (-)	1,00± 0,26	0,95± 0,22	0,96± 0,12	NS
LVIDDI (mm/m)	27,4 ± 2,0	30,0 ± 3,5	32,4 ± 4,3	0,002
EDV (ml)	118,0 ±19,4	126,8 ±42,7	179,2 ±51,4	0,001
ESV (ml)	41,5 ±13,0	65,4 ±35,3	92,6 ±40,2	0,001
EF (%)	64,6 ±10,3	50,9 ±11,6	49,9 ±11,0	0,020

4. táblázat: Nők echokardiográfiás adatai a testtömegindex függvényében (NS = nem szignifikáns)

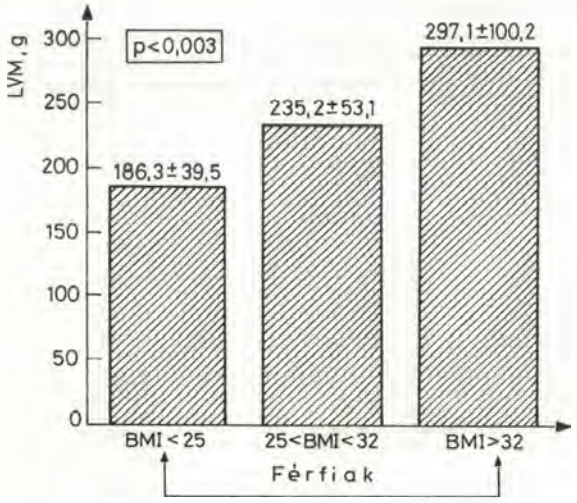
Nők	BMI < 25 (n = 14)	25 < BMI< 32 (n = 30)	BMI > 32 (n = 25)	p érték BMI < 25—BMI > 32
AOD (mm)	26,9 ± 3,0	28,3 ± 3,5	29,8 ± 2,9	0,007
LAD (mm)	29,4 ± 4,4	33,4 ± 4,4	36,8 ± 3,2	0,001
RVOTD (mm)	30,0 ± 4,2	32,4 ± 5,2	33,9 ± 4,9	0,025
IVSDT (mm)	8,6 ± 2,2	8,5 ± 1,9	9,68± 2,5	NS
LVPWDT (mm)	8,5 ± 1,6	9,6 ± 1,9	9,8 ± 1,8	0,029
RAD (mm)	39,5 ± 6,4	43,9 ± 4,9	41,2 ± 3,9	NS
LVIDD (mm)	47,1 ± 4,0	48,3 ± 5,2	49,9 ± 5,5	NS
LVT (mm)	17,1 ± 3,7	18,1 ± 3,4	19,5 ± 3,6	NS
LVTI (mm/m)	10,1 ± 2,1	10,9 ± 2,0	11,9 ± 2,0	0,018
IVSDT/LVPWDT (-)	1,01± 0,14	0,90± 0,16	1,00± 0,26	NS
LVIDDI (mm/m)	28,3 ± 2,4	28,9 ± 3,1	30,4 ± 3,3	0,012
EDV (ml)	107,5 ±30,0	111,7 ±28,7	125,2 ±29,0	NS
ESV (ml)	40,5 ±12,5	43,7 ±20,0	57,7 ±27,5	0,012
EF (%)	61,8 ± 9,9	61,5 ±13,2	55,3 ±12,4	NS

a férfiaknál szignifikáns volt az LVT és az EDV növekedése, valamint az EF csökkenése is.

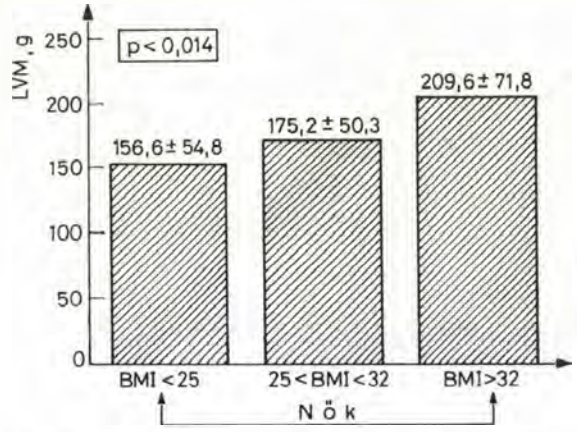
Az *1. ábrán* tüntettük fel az LVM alakulását a férfiaknál. Megállapíthatjuk, hogy a bal kamra izomtömeg szignifikánsan nagyobb volt a legsúlyosabban elhízottaknál, mint a kontroll csoportban. A nőknél megfigyelt LVM változást tüntettük fel a *2. ábrán.* Megállapíthatjuk, hogy itt is szignifikánsan nagyobb volt a bal kamra izomtömeg a legsúlyosabb elhízásban szenvedőknél, összevetve a kontroll csoport adatával. Az elhízottak egyes csoportjai között nem volt szignifikáns eltérés egyik esetben sem. A *3. ábrán* látható, hogy az LVMI a férfiaknál szignifikánsan nagyobb a legsúlyosabban elhízottaknál, mint a kontroll csoportban. A nőknél is megfigyelhető hasonló szignifikáns eltérés az LVMI vonatkozásában, a leginkább túlsúlyosak csoportjában, összehasonlítva a kontroll csoport adatával, melyet a *4. ábrán* láthatunk.

Megbeszélés

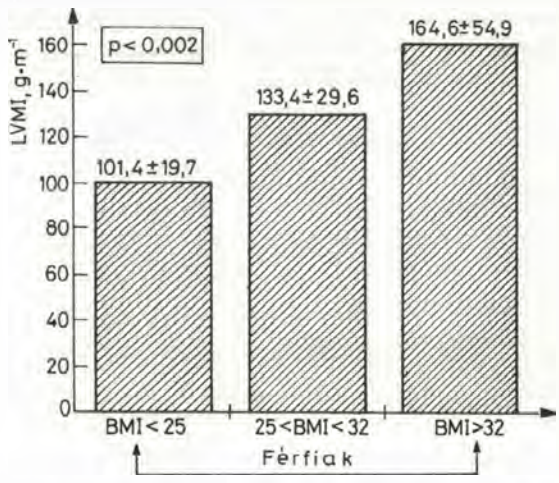
Korábbi munkák igazolták jelentős elhízásban szenvedőknél a bal kamrafal megvastagodását, a bal kamra üregméretének, valamint a bal kamra izomtömegének növekedését a nem elhízottakkal összevetve (14, 15). Adataink arra utalnak, hogy az obesitas önmagában is jelentős terhet ró a szívre, a szív üregméreteiben és falméreteiben mérsékelt növekedést idézve elő. Az elhízottaknál megfigyelt bal kamra fal- és üregméreteiben létrejövő mérsékelt változások a bal pitvar átmérőjében jelentős, szignifikáns változást eredményeznek. A mindkét nemben megfigyelt bal kamra falvastagság index és bal kamra diasztolés átmérő index növekedés excentrikus hypertrophizálódási tendenciára utal. A nemek közötti különbségek hátterében a férfiaknál megfigyelt, lényegesen hosszabb ideje fennálló elhízás lehet. A legsúlyosabban elhízott férfiaknál megfigyelt bal kamra izomtömeg nagyság extrém mértékű, mely meghaladhatja az állóképességi sportot végző, élsportolóknál mért bal kamra izomtömeg nagyságot is (3, 7, 18). Megállapítható az is, hogy nemcsak a bal szívfél méretei növekednek az elhízás fokozódásával, hanem a változás érinti a jobb szívfelet is. Ugyanakkor a vizsgálatból az is kiderül, hogy nemcsak a szív geometriája változik meg, hanem szisztolés funkciója is károsodik az állandó, fokozott igénybevételtől. *De Vitis és mtsai* hívták fel a figyelmet az elhízottaknál létrejövő bal kamra diszfunkcióra, mely pangásos szívelégtelenséghez vezethet (5). *Katz*



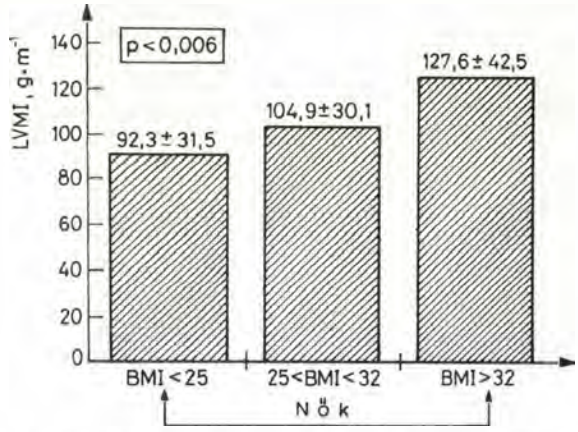
1. ábra: Bal kamra izomtömeg alakulása férfiaknál a testtömeg index függvényében (LVM: bal kamra izomtömeg; BMI = testtömeg index)



2. ábra: Bal kamra izomtömeg alakulása nőknél a testtömeg index függvényében (rövidítéseket l. 1. ábra)



3. ábra: Bal kamra izomtömeg index alakulása férfiaknál a testtömeg index függvényében (LVMI = bal kamra izomtömeg index; BMI = testtömeg index)



4. ábra: Bal kamra izomtömeg index alakulása nőknél a testtömeg index függvényében (rövidítéseket l. 3. ábra)

is megállapította, hogy a nyomás vagy a volumen terhelés elhízottaknál congestiv szívelégtelenséghez vezethet (13). A férfiaknál megfigyelt szignifikáns ejekciós frakció csökkenést — mely a legsúlyosabban elhízott férfiaknál már a kóros tartományban volt — az esetükben hosszabb ideje meglévő jelentős elhízással magyarázhatjuk, mivel az elhízás mértéke közel azonos volt mindkét nemben. Ismert az a tény, hogy ezek az általunk megfigyelt, geometriai és funkcionális eltérések még további patofiziológiai változásokat generálhatnak a szívben (9, 19). A fent igazolt elváltozások — elsősorban a jelentős bal kamra izomtömeg növekedés — fokozhatja a bal kamra irritabilitását. Bizonyított, hogy a megnövekedett bal kamra izomtömeg önmagában is jelentős rizikófaktora a hirtelen halálnak (3, 4, 9, 15, 17). *Mac Mahon és mtsai* munkájából ismert, hogy a testsúlycsökkentéssel szignifikánsan csökken a bal kamra izomtömege (16). Meg kell említenünk, hogy a jelentősen elhízott betegek echokardiographiás vizsgálata nagyobb arányban sikertelen, mint más betegcsoportoknál.

Mindezek alapján, de elsősorban a jelentős bal kamra izomtömeg növekedés miatt fontosnak tartjuk a súlyosan elhízottak körültekintő kardiológiai vizsgálatát. Az irodalmi adatok, illetve saját megfigyeléseink alapján szükségesnek véljük az elhízottak megfelelő időben történő testsúlycsökkentését, a kedvezőtlen elváltozások megelőzése, illetve csökkentése érdekében. Az ellenőrzött diéta- és mozgásprogramon alapuló testsúlycsökkentő kezelés hatékonysága elhízottak esetében bizonyítottnak tekinthető (4, 16, 19, 21). A jelentős fokú bal kamra izomtömeg növekedés miatt megfontolandó elhízott betegeknél a testsúlycsökkentés mellett olyan gyógyszerek alkalmazása, melyek bizonyítottan csökkentik a bal kamra hypertrophiát (ACE-gátlók, kalcium-antagonisták).

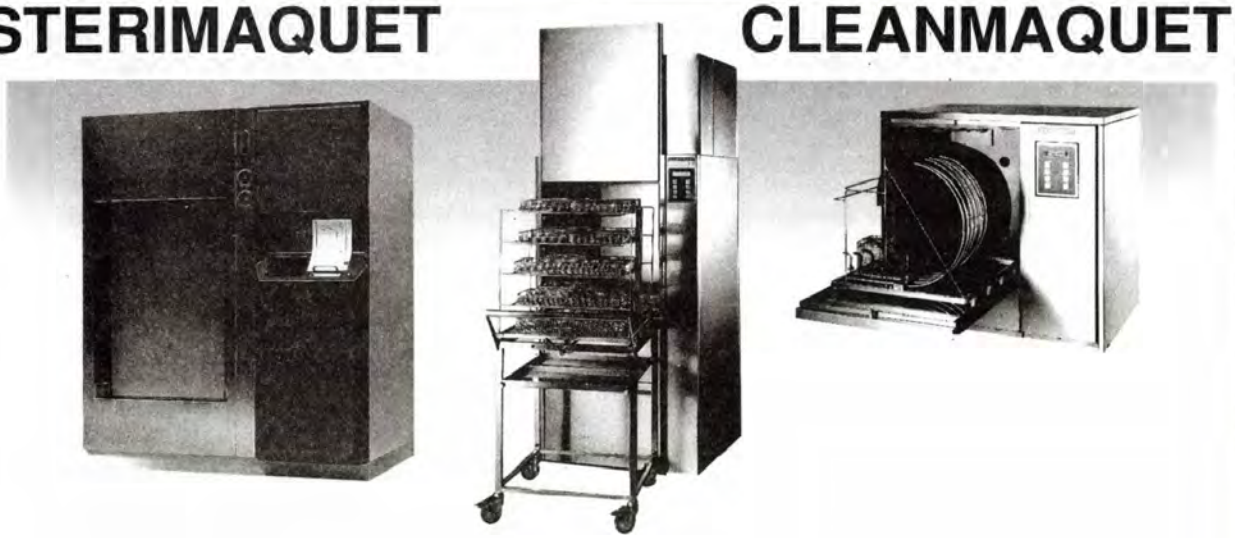
IRODALOM: 1. *Baglivo, H., Fabrigues, G.:* Effect of moderate physical training on left ventricular mass in mild hypertensive persons. Hypertension, 1990, *15,* (Supl. 1.). 153—156. — 2. *Buchner, M. Elizabeth, Willard, J.:* Left ventricular hypertrophy associated with chronic cocaine abuse. Circulation, 1991, *84,* 1130—1135. — 3. *De Piccoli, B., Giada, F.:* Anabolic steroid use

in Body Builders: Echocardiographic Study of left ventricle Morphology and Function. Int. J. Sports Med., 1991, *12*, 408—412. — 4. *De Vitis, O., Celentano, A.:* Management of the patients with left ventricular hypertrophy. Eur. Heart J., 1993, *14*, (Supplement D), 22—32. — 5. *De Vitis, O., Fazio, S., Pettito, M. és mtsa:* Obesity and cardiac function. Circulation, 1981, *64*, 477—482. — 6. *Devereux, R. B., Korean, M. J.:* Methods for detection of left ventricular hypertrophy: application to hypertensive heart disease. Eur. Heart J., 1993, *14*, (Supplement D), 8—15. — 7. *Di Bello, V., Lattanzi, F., Talarico, L. és mtsa:* Left ventricular function and quantitative ultrasonic tissue characterization of the athletes "isotonic" heart: an echocardiographic study. Int. J. Sports Cardiol., 1992, *13*, 131—144. — 8. *Drewonski, A.:* Progress in Obesity Research. Eds.: Libbey, 1990, 459—464. old. — 9. *Gosse, P., Dallochio, M.:* Left ventricular hypertrophy: epidemiological prognosis and associated critical factors. Eur. Heart J., 1993, *14*, (Supplement D), 16—21. — 10. *Hammond, I. W., Dewerux, R. B.:* Relation of blood pressure and body build to left ventricular mass in normotensive and hypertensive employed adults. J. Am. Coll. Cardiol., 1988, *12*, 996—1004. — 11. *Hatle, C.:* Doppler ultrasound in cardiology. Lea and Febiger, Philadelphia, 1988— 12. *Hiroyasu, I., Masahiko, K., Mitsunori, D.:* Left ventricular mass and subsequent blood pressure changes among middle-aged men in rural and urban japanese populations. Circulation, 1994, *89*, 1717—1724. — 13. *Katz, A. M.:* Cardiomyopathy of overload: a major determinant of prognosis in congestiv heart failure. N. Engl. J. Med., 1990, *322*, 100—110. — 14. *Laurel, M. S., Anderson, K. M., Kannel, W. B. és mtsa:* The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. JAMA, 1991, *266*, 231—236. — 15. *Levy, D. Garrison, R. J.:* Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N. Engl. J. Med., 1990, *322*, 1561—1566. — 16. *MacMahon, W. S., Wicken, E. L. D., Macdonald, J. G.:* The effect of weight reduction on left ventricular mass. N. Engl. J. Med., 1986, *314*, 334—339. — 17. *Natsume, T.:* Therapeutic advances in the treatment of left ventricular hypertrophy. Eur. Heart. J., 1993, *14* (Supplement D), 33—37. — 18. *Röcker, K., Dickhuth, H.-H.:* Echocardiography and Doppler sonography in the evaluation of cardiac hypertrophy. Br. J. Sports Cardiol., 1992, *1*, 135—141. — 19. *Sasson, Z., Rasooly, Y.:* Insulin resistance is an important determinant of left ventricular mass in the obese. Circulation, 1993, *88*, (part 1), 1431—1436. — 20. *Shapiro, L. M.:* Physicological left ventricular hypertrophy. Br. Heart J., 1984, *52*, 135—138. — 21. *Sidó Z., Jákó P., Pucsok J. és mtsa:* Elhízott cukorbetegek kondicionálásával szerzett tapasztalatok. Sportorvosi Szemle, 1994, *35*, 143—149. — 22. *Vogt, M., Motz, W. H.:* Pathophysiology and clinical aspects of hypertensive hypertrophy. Eur. Heart J., 1993, *14*, (Supplement D), 2—7.

(Sidó Zoltán dr., *Budapest*, Alkotás út 48. 1123)

Központi sterilizáció egy kézből

STERIMAQUET **CLEANMAQUET**



STIEFENHOFER

C. Stiefenhofer GmbH
Zechenstraße 12
86971 Peiting
Telefon 0 88 61/6 89-0
Telefax 0 88 61/6 89-99

Minőség
Biztonság
Megbízhatóság

Magyarországi képviselet:
QUICK HAND Kft.
1122 Budapest, Pethényi u. 11/D
Telefon/fax: 155-8081

A Stierlen-MAQUET AG vállalata

Tadenan: a prosztata hyperplasia kezelésére

LABORATOIRES FOURNIER
1124 Budapest, Tamási Áron u. 38.
Tel: 213-0914 Fax: 213-0916
GROUPE FOURNIER

Az izotópos gyomorürülés vizsgálat jelentősége a cukorbetegek autonóm neuropathiájának kórismézésében, valamint a terápia hatékonyságának nyomon követésében

Bordy Zsuzsanna dr., Gulyás György, Pasztarak Erzsébet dr., Sudár Zsolt dr., Tornóczky János dr. és Simon László dr.

Megyei Kórház-Rendelőintézet, Szekszárd, Izotópdiagnosztikai Osztály (osztályvezető főorvos: Pasztarak Erzsébet dr.)
IV. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Tornóczky János dr.)
II. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Simon László dr.)

A szerzők 35 inzulinnal kezelt cukorbetegnél vizsgálták a szilárd táplálék gyomorürülését izotópos módszerrel. Tanulmányozták a gastrointestinalis autonóm neuropathia kórismézési lehetőségeit, valamint a gastrointestinalis motilitást fokozó cisaprid terápia hatékonyságát. Megállapították, hogy a módszer diagnosztikus értékű a neuropathia korai stádiumában is, amikor a betegek még nem jeleznek gastrointestinalis panaszokat és a gyomormotilitási zavarokra „csak" a cukoranyagcsere labilitása, nehéz beállíthatósága utal. A szilárd táplálék gyomorürülésének ütemét két paraméterrel, a retencióval és a felezési idővel fejezték ki. Kimutatták, hogy a szilárd táplálék ürülése ép gyomorból szignifikánsan gyorsabb volt, mint a diabeteses autonóm neuropathiás betegeknél (retenció: 43±9,24%, ill. 70,25±12,0%, $T^1/_2$: 76,25±19,66 min, ill. 140,12±63,16 min. $p<0,01$). Hasonlóképpen szignifikáns eltérés volt az autonóm neuropathiás betegek kezelés előtti és a kezelés utáni értékei között (kezelés utáni retenció: 47,08±14,76%, $T^1/_2$: 90,26±25,35 min $p<0,01$). Eredményeik alapján módszerüket alkalmasnak tartják cukorbetegségben az autonóm neuropathia kórismézésére, a gastrointestinalis panaszokkal jelentkező cukorbetegeknél a gastrointestinalis autonóm neuropathia és a diabetestől független gastrointestinalis betegségek objektív elkülönítésére, valamint a cisaprid terápia hatékonyságának nyomon követésére.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, izotópos gyomorürülés vizsgálat, autonóm neuropathia

The importance of the radioisotopic gastric emptying investigation in the diagnosis of autonomous neuropathy in patients with diabetes mellitus and in the follow-up of the efficiency of therapy. The possibilities of the diagnosis of autonomous neuropathy and the efficiency of cisapride therapy on impaired gastric motility were investigated by the authors in 35 insulintreated diabetes mellitus patients with the use of radioisotopic gastric emptying investigations of solid food. This method was found of diagnostic value even in the initial stage of neuropathy when patients did not have any indigestion symptoms and the digestive motility disturbances were indicated only by the instability of carbohydrate metabolism, which was difficult to adjust. The gastric emptying rate of solid food was expressed with two parameters, the gastric retention rate and the half-time. It was established that the emptying rate from a healthy stomach was significantly faster (ret.: 43±9.24%, $T^1/_2$ = 76.25±19.66 min) than those of patients suffering from autonomous neuropathy before therapy (ret. = 70.25±12%, $T^1/_2$ = 140.12±63.16 min $p<0.01$). Similarly a significant difference was found between the values of patients suffering from neuropathy before and after theapy (ret. = 47.08±14.76, $T^1/_2$ = 90.26±25.35 min., $p<0.01$). This radioisotopic investigation technique of gastric emptying proved to be useful in the diagnosis of diabetic autonomous neuropathy, as well as in the follow-up of the efficiency of cisapride therapy.

Key words: diabetes mellitus, gastric emptying, radioisotop, autonomous neuropathy

Az autonóm neuropathia (AN) a cukorbetegség specifikus szövődménye (9), mely lassan, alattomosan kezdődik, a korai szakaszban nehezen ismerhető fel (4). Egyaránt érintheti a vegetatív idegrendszer sympathicus és parasympathicus rostjait, károsítva többek között a gastrointestinalis (GI) rendszert is (7, 14, 16, 20, 21). A meglassult gyomor motilitás az AN kezdeti stádiumában „csak" a felborult cukoranyagcsere beállításának nehézségeiben nyilvánul meg (18, 20), amikor a gastrointestinalis autonóm neuropathia még kezelhető (19, 20). Munkánkban az alkalmazott módszer (2) értékét vizsgáltuk a diabeteses gastrointestinalis AN kórismézésében, a GI panaszokkal jelentkező cukorbetegeknél a gastrointestinalis AN és a diabetestől független GI betegségek objektív elkülönítésében, valamint a cisaprid terápia hatékonyságának a nyomon követésében.

Rövidítések: GI = gastrointestinalis; AN = autonóm neuropathia; Ret. = retenció; $T^1/_2$-felezési idő

Betegek

35 inzulinnal kezelt cukorbeteget vizsgáltunk, 21 nő és 14 férfi, életkor 19—81 év (átlagéletkor 58 év). Azon egyéneknél, ahol kórosan elhúzódó gyomorürülést észleltünk, 4 hetes (napi 30 mg dózisú) cisaprid kezelés után kontroll vizsgálatot végeztünk. A vizsgálatokból kizártuk azokat az egyéneket, akik idült alkoholizmusban, májcirrhosisban, hyperthyreosisban vagy hypothyreosisban, malignus folyamatban, vagy központi idegrendszeri betegségekben szenvedtek, illetve azokat, akik olyan gyógyszert kaptak, amely a vegetatív idegek működését befolyásolhatta. A morfológiai elváltozásokat endoszkópos vizsgálattal zártuk ki. A gyomorürülés jellemző paramétereinek normál értékeit 12 önként jelentkező egészséges egyénen határoztuk meg, életkor 18—60 év (átlagéletkor 45 év).

Módszer

Szilvási és munkatársai által kidolgozott módszert alkalmaztuk (2). A vizsgálandó egyének reggel éhgyomorra egy szelet vajas kenyérből és 2 db 40 MBq ^{99m}Tc-sulfur-kolloiddal jelölt főtt tojásból álló standard reggelit fogyasztottak el 100 ml vízzel 5 perc alatt. Ezt követően azonnal a szcintillációs gamma-kamera (MB 9100, MB 9200, Gamma Művek) alatt hanyatt fekve helyeztük el őket. 1 perces frame sorozatot készítettünk a gyomorról 90 percen keresztül a kamerához on line csatlakozó számítógéppel (DIAG). Ezt követően ROI technikával a gyomorról időaktivitás görbét generáltunk és a ^{99m}Tc 6 órás fizikai felezési idejének figyelembevételével, elvégeztük a mérési adatok bomlás korrekcióját. Meghatároztuk azt az időt, amely alatt a kezdeti gyomoraktivitás a felére csökken (felezési idő), valamint a vizsgálat végén a gyomorban maradt aktivitás retenciót %-ban kifejezve. Az átlagértékek mellett standard deviatiót adtunk meg (±SD). A statisztikai analízisnél a kétmintás Student t próbát alkalmaztuk, 0,01 vagy annál kisebb p értéket tekintve szignifikánsnak.

A vizsgált cukorbetegek aktuális anyagcsere helyzetének felmérésére, a gyomorürülés vizsgálat előtt, meghatároztuk a betegek Hb_{A1} vér tartalmát kationcserélő kromatográfiával. Az általunk használt módszer normál tartománya 6—8,3% között van.

Eredmények

A szilárd táplálék gyomorürülés vizsgálata 18 betegnél mutatott kórosan magas retenciót és kórosan megnyúlt felezési időt.

Mindkét paraméter szignifikánsan ($p<0,01$) eltért a kontroll csoport, valamint a normális gyomorürülést mutató cukorbetegek retenciójától és felezési idejétől. A 18 beteg közül 16-nál emelkedett Hb_{A1} szintet mértünk, a kapott átlagérték 10,62% volt, mely rosszul ellenőrzött cukoranyagcserét tükröz. A normális gyomorürülést mutató betegek közül 8 esetben mértünk emelkedett Hb_{A1} szintet, míg 9 betegnél a normál tartományba eső értékeket észleltük.

A 18 elhúzódó gyomorürülést mutató cukorbeteg közül 12-nél végeztünk 4 hetes (napi 30 mg dózisú) cisaprid kezelés után kontroll vizsgálatot, a már leírt módszerrel. A 12 beteg közül 9-nél hatékonynak bizonyult a kezelés, a felezési idő és a retenció szignifikánsan csökkent az alapvizsgálathoz viszonyítva. Három esetben a gyógyszer nem hatott, a második vizsgálat paraméterei változatlanok maradtak az alapvizsgálathoz viszonyítva.

A 35 inzulinnal kezelt cukorbeteg közül 6 esetben észleltünk gyorsult gyomorürülést. Ezeknél a betegeknél a retenció szignifikánsan ($p<0,01$) csökkent, a felezési idő a kontroll csoport értékeihez viszonyítva szignifikánsan ($p<0,01$) rövidebb volt.

Eredményeinket az *1. táblázatban* foglaltuk össze.

1. táblázat: Gyomorürülés-vizsgálatok eredményei csoportokra bontva

	n	Retencio %	Felezési idő min.
Kontroll	12	43 ± 9,24	76,25±19,66
Cukorbetegek norm. gy.-ü.-sel	11	45,73± 6,33	77,82±12,16
Cukorbetegek elh. gy.-ü.-sel kezelés előtt	18	70,25±12	140,12±63,16
Cukorbetegek gy.-ü.-e kezelés után	12	47,08±14,76	90,25±25,35
Cukorbetegek gyorsult gy.-ü.-sel	6	17,8 ± 6,09	45 ± 4,95

Rövidítések: n = vizsgált egyének száma; min. = minutum; norm. gy.-ü. = normális gyomorürülés; elh. gy.-ü. = elhúzódó gyomorürülés

Megbeszélés

A cukorbetegséghez társuló számos szövődmény korai felismerése és célzott kezelése egyre fontosabb feladattá válik, hiszen csakis a tartósan jó anyagcsere helyzet biztosításával és a magasabb színvonalú gondozással lehet a betegség progresszióját lassítani, valamint a betegek életének minőségét és munkaképességét javítani.

Az autonóm neuropathia, mint azt már említettük, a cardiovascularis és a gastrointestinalis rendszert érinti, a vagus idegrostok károsítása révén. A cardiovascularis rendszer AN-ját már sokan vizsgálták, mind a külföldi, mind a belföldi szakirodalomban számos közlemény jelent meg e témával kapcsolatban (3, 5, 7, 12, 16).

A gastrointestinalis AN kimutatására Magyarországon mindeddig csak a dinamikus oesophagus scintigraphiát alkalmazták (11, 12, 14, 16). E módszer kétségkívül gyorsan kivitelezhető, kényelmes és elég megbízhatóan jelzi a gastrointestinalis AN-t. Ezért nagyszámú cukorbetegnél az induló állapot felmérésére és ennek követésére továbbra is ezt a tesztet javasoljuk. A diabeteses gastrointestinalis AN alaposabb kivizsgálására, pontosabban a gyomormotilitás megítélésére azonban más noninvazív módszerek állnak rendelkezésre. Ilyenek a radiológiai és izotóp tesztek, az ultrahangvizsgálat, valamint az epigastrialis impedantia mérése (8), utóbbi azonban csak a folyadék ürülésének mérésére alkalmas. Az rtg-vizsgálat szubjektív, nem quantitativ és a kontrasztanyag nem tekinthető fiziológiás gyomorbennéknek. Az ultrahangvizsgálat fáradságos és időigényes, ezért a klinikai rutin gyakorlatban nem ajánlott (1). Az izotóp módszer bevezetése (4) a gyomorürülés noninvazív, fiziológiás körülmények közötti funkcionális vizsgálatát, a computer alkalmazása a számszerűsítést tette lehetővé. A módszer olcsó, egyszerű, a betegekre nézve

minimális sugárterheléssel jár, sajnos időigényessége miatt szűrővizsgálatra nem alkalmas. Válogatott beteganyagon azonban, véleményünk szerint a klinikai gyakorlatban is jól alkalmazható. Vizsgálati eredményeink azt tükrözik, hogy a cukorbetegeknél a gastrointestinalis AN gyakran előfordul, különösen hosszabb betegségtartam mellett (16). Továbbá azt is tapasztaltuk, hogy a gyomorürülés a cukorbetegek jelentős részében már akkor kóros, amikor a gastrointestinalis AN klinikai jelei (telítettség érzés, diffúz hasi fájdalom, hányinger, hányás stb.) még nem észlelhetők. *Vogelberg* (18, 19, 20) feltételezésekből kiindulva bizonyította, hogy a gastrointestinalis AN kezdeti stádiumában e szövődmény egyedüli megnyilvánulása gyakran a felborult cukoranyagcsere lehet, mely étkezéseket követő hypoglycaemiás, illetve étkezéseket megelőző hyperglycaemiás állapotokban nyilvánul meg. Ezek az állapotok kiszámíthatatlanok és a cukoranyagcsere beállítása ilyen esetekben súlyos nehézségekbe ütközik. Vizsgálataink Vogelberg állítását igazolják. Az általunk vizsgáltak fele labilis anyagcseréjű volt. Ezeknél kevés kivételtől eltekintve, kórosan elhúzódó gyomorürülést észleltünk, mely a négyhetes cisaprid kezelés után lényegesen javult, amint ez kontroll vizsgálatainkból kitűnik. A cisaprid indirekt cholinergiás mechanizmus révén, az 5-HT-4-acethylcholin receptorokra hatva, fokozza az acetylcholin felszabadulását (17), ezúton fokozva a gyomor-bél rendszer motilitását. E gyógyszer hatékonyságát több külföldi kutató is bizonyította (6, 13, 19), arra a következtetésre jutva, hogy cisaprid a legjobb jelenleg rendelkezésre álló gyomormotilitást javító gyógyszer. Nincsenek mellékhatásai és hosszasabb alkalmazás után is megőrzi hatékonyságát (20). Úgy véljük, hazai viszonylatban a cisaprid hatékonyságának objektív bizonyítását elsőként végeztük. Továbbá újdonságnak tekinthető az a vizsgálatainkból levonható következtetés, miszerint a labilis diabetes hátterében gyakran a gastrointestinalis AN állhat, melynek kimutatása és a cisaprid terápia nyomon követése az izotópos gyomorürülés vizsgálat segítségével könnyen elvégezhető.

Igen fontos a gastrointestinalis AN pontos kórismézése azoknál a cukorbetegeknél, akik GI panaszokról számolnak be. Ilyenkor az izotópos gyomorürülés vizsgálattal tisztázni lehet, hogy a tüneteket AN, illetve annak talaján kialakult GI szövődmény okozza-e, vagy pedig a diabetestől független GI betegség áll a háttérben. Ha a gyomorürülés kórosan elhúzódó, az AN objektíve bizonyított, ellenkező esetben kizárható.

A gyorsult gyomorürülés gyomor resectión átesett betegeken, valamint dumping syndromában fordul elő. Cukorbetegeknél észlelt gyorsult gyomorürülésre vannak szakirodalmi utalások, a jelenség objektív okaira hypothesisek, melyek azonban tisztázatlanok.

A szilárd táplálék izotópos gyomorürülés vizsgálatának klinikai gyakorlatba való bevezetését ajánljuk elsősorban labilis diabeteses betegek vagus neuropathiájának a kimutatására, a cisaprid terápia hatékonyságának nyomon követésére, valamint olyan diabeteses betegek vizsgálatára, akiknél GI szövődmény gyanúja merül fel.

Köszönetünket nyilvánítjuk Tüzes Katalinnak, a GYOGYINFOK munkatársának a munkához szükséges statisztikai számítások elvégzéséért.

IRODALOM: 1. *Bolondi, L., Bortolotti, L. M., Santi, V. és mtsai:* Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasonography. Gastroenterology, 1985, *89,* 752. — 2. *Dobó I., Szilvási I., Pastinszky I. és mtsai:* Egyszerű izotóp módszer a szilárd táplélék gyomorürülésének vizsgálatára. Orv. Hetil., 1989, *130,* 19. — 3. *Ewing, D. J., Campbell, I. W., Clarke, B. F.:* Heart rate changes in diabetes mellitus. Lancet, 1981, *1,* 183. — 4. *Griffith, G. H., Owen, G. M., Shilds, R.:* Measurement of rate of gastric emptying using Chromium-51. Lancet, 1966, *1,* 1244. - 5. *Halmos T., Povázsai É., Suba I. és mtsai:* A cardiorespiratorikus reflex károsodása, mint az autonóm neuropathia részjelensége diabetes mellitusban. Orv. Hetil., 1983, *124,* 263. — 6. *Horowitz, M., Maddox, A., Harding, P. E. és mtsai:* Effect of cisapride on gastric and oesophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. Gastroenterology, 1987, *92,* 1899. — 7. *Jermendy Gy., Fornet B., Koltai M. Zs. és mtsa:* A nyelőcső motilitási zavar és a cardiorespiratorikus reflex károsodás összefüggésének vizsgálata, autonóm neuropathia gastrointestinalis tüneteitől mentes cukorbetegekben. Magyar Diabetes Társaság X. Kongresszusa, Dunaújváros, 1990. Előadáskivonatok 42. — 8. *McLelland, G. R., Sutton, J. A.:* Epigastric impedance: a non-invasive method for the assessment of gastric emptying and motility. Gut, 1985, *26,* 607. — 9. *Rundles, R. W.:* Diabetic neuropathy: general review with report of 125 cases. Medicine (Baltimore), 1945, *24,* 111. — 10. *Simon L., Tornóczky J., B. Tóth M. és mtsai:* Campylobacter pylori fertőzés jelentősége a gastroenterológiai és dibetológiai gyakorlatban. Orv. Hetil., 1989, *130,* 1325. — 11. *Simon L., Pasztarak E., Tornóczky J.:* A dinamikus nyelőcső-scintigraphia (radioizotóp tranzit vizsgálat) értéke a nyelőcső motoros rendellenességeinek vizsgálatában. Orv. Hetil., 1985, *126,* 827. — 12. *Sudár Zs., Tornóczky J., Kiss M.:* Cukorbetegek autonóm neuropathiájának koraibb kórismézési lehetősége. Magyar Diabetes Társaság X. Kongresszusa. Dunaújváros, 1990. Előadáskivonatok, 87. — 13. *Tympner, F.:* Ultrasound study of the effect of cisapride on gastric emptying time. Digestion, 1986, *34,* 137. — 14. *Tornóczky J., Pasztarak E, Muth L. és mtsai:* Cukorbetegek nyelőcső működésének vizsgálata dinamikus scintigraphiával. Orv. Hetil., 1985, *126,* 1217. — 15. *Tornóczky, J., Réhm M., Sziládi E.:* A cukorbetegek gastrointestinális komplikációi és kezelésük. Az orvostudomány aktuális problémái. 1989, *63,* 89. — 16. *Tornóczky J., Sudár Zs., Hoffmann E. és mtsai:* A cukorbetegek autonóm neuropathiájának koraibb kórismézési lehetőségei. Orv. Hetil., 1991, *132,* 571. — 17. *Van Neuten, J. M., Schuurkes, J. A. J.:* Pharmacodynamics of cisapride, prokinetic agent with indirect cholinergic properties. Digestion, 1986, *34,* 137. — 18. *Vogelberg, K. H., Kübbler, G. W.:* Magenentleerung und Blutglucose bei insulinpflichtigem Diabetes mit Autonomer Neuropathie. Dtsch. med. Wschr., 1985, *110,* 110. — 19. *Vogelberg, K. H., Dalügge, A.:* Sonographische Untersuchungen bei der medikamentösen Behandlung der diabetischen Gastroparese. Dtsch. med. Wschr., 1988, *113,* 967. — 20. *Vogelberg, K. H.:* Magenentleerungsstörungen bei diabetischer Gastroparese. Dtsch. med. Wschr., 1988, *113,* 988. — 21. *Yang, R., Arem, R., Chan, L.:* Gastrointestinal tract complications of diabetes mellitus. Pathophysiology and management. Arch. Intern. Med., 1984, *144,* 1251.

(Bordy Zsuzsanna dr., *Szekszárd,* Alkotmány u. 7. 7100)

HÍREK

Posztgraduális tanfolyamok a SOTE Pulmonológiai klinikáján 1996. I. félévében

A tanfolyam helye: SOTE Pulmonológiai Klinika, 1125 Budapest, Diósárok u. 1/C. Levélcím: 1536 Bp., 114. Pf. 250. Jelentkezés: Dr. Orosz Márta tanfolyamszervezőnél.

A légzőrendszer immunpathológiája 2 nap *1996. január 11—12.*

A SOTE Családorvosi Tanszék által hivatalosan elismert továbbképző tanfolyam.

Kreditpontszám: 5.

Részvételi díj: 5700,— Ft.

Családi orvosoknak allergológus és immunológusoknak, gégészeknek, pulmonológusoknak szervezett tanfolyam.

Tematika: 1. nap: A pulmonológiában fontos immunológiai alapismeretek. A légzőrendszer immunvédelme. Immunológiai és molekularbiológiai módszerek. Légúti asthma klinikuma, formái. Légúti asthma etiopathogenezise. A légúti ashtma therapiája.

2. nap: Vizsgáló módszerek a szisztémás immunbetegségek pulmonológiai manifesztációjának kimutatására. SLE, RA stb. pulmonológiai manifesztációi. Sarcoidosis. Cryptogén fibrotisáló alveolitis. Therapiás lehetőségek a szisztémás immunbetegségek pulmonológiai manifesztációja esetén.

Allergiás tüdőbetegségek 2 nap *1996. január 18—19.*

A SOTE Családorvosi Tanszék által hivatalosan elismert továbbképző tanfolyam.

Kreditpontszám: 5.

Részvételi díj: 6200,— Ft.

Családi orvosoknak, allergológus és immunológusoknak, pulmonológusoknak, gégészeknek szervezett tanfolyam.

Tematika: 1. nap: Az allergiás tüdőbetegségek diagnosztikája (prick, RAST, immunológiai vizsgálatok, provokációs eljárások gyakorlattal) Rhinitis allergica (tünetei, diagnózisa, differential diagnózis, therapiás lehetősége). Allergiás alveolitis. Allergiás bronchopulm. aspergillosis.

2. nap: Asthma bronchiale, típusai, klinikuma. Asthma bronchiale pathomechanizmusa. Asthma bronchiale therapiája. Churg-Strauss syndroma. Gyógyszerindukálta tüdőelváltozások (amiodarone tüdő stb.) Eosionophil pneumoniák.

Légzészavarok funkcionális diagnosztikája. 3 nap *1996. február 14—16.* Részvételi díj: 7100,— Ft.

Pulmonológus szakorvosok, ill. szakorvosjelöltek, aneszteziológusok, családi orvosok számára szervezett tanfolyam.

Tematika: 1 nap: A külső légzés (ventiláció, diffúzió, distributio, perfúzió) fiziológiája.

Légzésfunkciós vizsgálatok indikációja. Vizsgáló módszerek (spirometria, gázdiluciós technika, testpletizmografia, diffúziós kapacitás mérése, vérgázanalízis).

Gyakorlati bemutatás.

2. nap: Ventilációs zavarok: restriktív, obstruktív, kevert típusú — gázeloszlási zavar — diff. zavar. Specifikus és aspecifikus inhalációs provokációs tesztek. Gyakorlati bemutatás.

3. nap: Bronchodilatáció mérése. A terhelés élettana. Terheléses vizsg. típ., indikációi, értéke a pulmonológiai diagnosztikában. Gyakorlati bemutatás.

Budagyöngye központjában mfsz-i igen jó állapotú 4,5 szobás lakás rendelőnek eladó. Tel.: 176—2563.

Toshiba Cardioecho printerrel: 8500,— DM, Pie Medical (Philips) Ultrahang, 3,5 Mhz sector, printer: 7400,— DM, ATL (Krauzbühler) Ultrah., 3 és 7,5 Mhz sector printer: 6800,— DM, Leisegang kolposkóp: 2500,— DM, Bosch Sonomed 5 (új) Therap. Ultrah.: 2800,— DM, Bosch Dyadyn 5 (új) Physik. Th. gép: 2800,— DM, Bosch EKG 3 csat.: 1800,— DM.

T: 0049/8501/580.

V. kerületi, Városház utcai, I. emeleti telefonos, 56 m^2-es lakást, igény szerint, fogorvosi rendelőnek kialakítom és bérbe adom. Tel.: 137—3797 (16 óra után).

Meghívó

A Magyar Orvostudományi Társaságok és Egyesületek Szövetsége (MOTESZ) 1995. évi interdiszciplináris fórumsorozatának következő programját *„A konzílium szerepe a klinikumban. A konzílium etikája, formája, tartalma és következményei"* címmel rendezi.

Időpont: *1995. december 15.* (péntek) 10.00—14.00 (büfé ebéd: 12.30—13.00)

Helyszín: Hotel Flamenco (1113 Budapest, Tas vezér u. 7.).

Tematika

— A háziorvos konzultál a szakorvossal, hogyan működik ez visszafelé?

— Sürgősség és felelősség

— A járóbeteg-ellátásban szakorvosok konzíliuma egymás közt

— Konzílium a fekvőbeteg-ellátásban.

Moderátor: *Prof. Dr. Berentey György,* a MOTESZ v. elnöke

A kerekasztal résztvevői:

Prof. Dr. Arnold Csaba, SOTE Családorvosi Tanszék

Dr. Faragó Ferenc, Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet.

Prof. Dr. Fenyvesi Tamás, SOTE III. sz. Belklinika

Dr. Fornet Béla, Szent Imre Kórház-Rendelőintézet.

Prof. Dr. Füredi János, HIETE Pszichiátriai és Klinikai Pszichológiai Tanszék

Prof. Dr. Kendrey Gábor, HIETE Patológiai Intézet

Prof. Dr. Mayer Árpád, Uzsoki utcai Kórház-Rendelőintézet.

Prof. Dr. Perner Ferenc, SOTE Transzplantációs és Sebészeti Klinika

Prof. Dr. Süveges Ildikó, SOTE I. sz. Szemészeti Klinika

Prof. Dr. Vadon Gábor, Pécsi Diagnosztikai Központ

A fórumra Önt ezúton tisztelettel meghívjuk.

A meghívottak a témákat kötetlen kerekasztal-beszélgetés formájában tárgyalják, melyhez várják a hallgatóság aktív bekapcsolódását.

Interdiszciplináris rendezvényeink a HIETE hivatalos elismerése alapján továbbképzésnek minősülnek. (Az igazolás kiállításához szükséges az orvosi nyilvántartási szám.)

A rendezvény látogatása ingyenes.

Szeretettel várunk minden érdeklődőt.

A rendezvénnyel kapcsolatosan további felvilágosítással a Magyar Orvostudományi Társaságok és Egyesületek Szövetsége (MOTESZ) Szervezési és Jogi Osztálya készséggel áll rendelkezésre. Telefon: 112-3807, Telefax: 183-7918.

A malignus lymphomák „REAL"-osztályozásáról („revideált európai—amerikai lymphoma osztályozás")

Kelényi Gábor dr.

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Pathologiai Intézete (igazgató: Pajor László dr.)

A malignus lymphomák (ml) „REAL"-osztályozása értékes, időszerű pathologiai tanulmány, mely összefoglalja az utóbbi évek új felismeréseit, tolmácsolja 19 tapasztalt haematopathologus konszenzuson alapuló véleményét. A nem-Hodgkin malignus lymphomák mintegy 35 subtípusa közül 20 körül van azok száma, melyek esetén a korábbi, közhasználatú elnevezést alkalmazza. Jól és kevésbé egyértelműen meghatározott új entitásokat ismertet (gyakran ideiglenes jelzővel és több típust magába foglalóan) a legfontosabb pathomorphologiai, immuncytologiai és cytogenetikai sajátságok megadásával. Az osztályozás rendező elvei közül a B és T/NK sejtes nem-Hodgkin malignus lymphomák elkülönítése indokolt. A követhetőséget nehezíti, hogy kevéssé veszi figyelembe a lymphocyta differenciálódás nem daganatos jellegű menetét. Rendszerezésében a B és T sejt malignus lymphomákat precursor és perifériás nagyobb csoportokba sorolja, az utóbbihoz tartozik az entitások döntő többsége. Ennek a felosztásnak elméleti háttere nem teljesen világos. Nem alkalmazza a mérsékelt és kifejezett malignitás megkülönböztetést (eltekintve a nem osztályozható mérsékelt és kifejezett malignitású ml-któl, továbbá a Burkitt-szerű kifejezett malignitású ml-tól). A tanulmány fontos új entitásokat magában foglaló klinikopathologiai javaslatnak tekinthető, mely csak további, elsősorban a reprodukálhatóságra vonatkozó vizsgálati adatok figyelembevételével és megfelelőbb rendszerezéssel válhat általánosan elfogadottá. A haematologus-klinikus számára áttekinthetőbb, követhetőbb csoportosítás bizonyára hasznos lenne, fontosnak tűnik továbbá a klinikai észleletek fokozottabb figyelembevétele.

Kulcsszavak: malignus lymphoma, nem-Hodkin malignus lymphoma, Hodgkin-kór, lymphoid tumorok osztályozása

On the "REAL"-classification of malignant lymphomas. The "REAL"-classification represents an actual and excellent study summarizing — on the basis of views of 19 experienced haematopathologists, — recent achievements in the pathomorphological diagnostic field of malignant lymphomas. Among 35 types of non-Hodgkin's malignant lymphomas there are about 20 well-established entites, the generally used names of which were retained. More or less well-defined new types are also presented (some of them as provisional and representing more then one entity) with detailed pathomorphological, immunocytological and molecular biological data. B and T cell lymphomas are separately described and subdiveded into precursor and peripheral types, most of the tumours belonging to the latter group. The theoretical basis of this distinction of precursor and peripheral lymphomas is not clearly defined. The comprehensibility of the new classification is hindered by the non-consistent reference to the differentiation of non-lymphomatous lymphoid cells. The classification does not use the terms low and high grade malignant lymphomas (except at two points: unclassifiablae malignant lymphomas, low and high grade, Burkitt-like lymphoma, high grade). The classification may be considered as a clinicopathological proposal needing — before its general acceptance — more clearly defined concepts in systematization and reproducibility studies. For the clinician a more concise grouping is needed together with incorporation of further clinical data.

Key words: malignant lymphoma, non-Hodgkin's malignant lymphoma, Hodgkin's disease, classification of lymphoid neoplasms

A malignus lymphomák (ml) osztályozásának célja logikus és követhető rendszerbe foglalása azon entitásoknak, melyeket meghatározott pathomorphologiai és a terápiás válasz, valamint a prognózis szempontjából mérvadó sajátságok jellemeznek (28). A ml-k osztályozásában érdekeltek körében kiterjedt viták zajlottak le egy-egy új osztályozás kapcsán, melyek végül is a kérdésről alkotott felfogásunk fejlődéséhez, pontosításához vezettek. *Rappaport és mtsai* (29, 34, 35) osztályozása egyes sejtek erede-

Rövidítések: ALCL = anaplasiás nagysejtes lymphoma („anaplastic large cell lymphoma"); ATL/L = adult (felnőtt kori) T sejtes lymphoma/leukaemia; CLL = chronicus lymphocytás leukaemia; LGL = nagy szemcsés lymphocyta („large granular lymphocyte"); MALT = mucosa asszociált lymphaticus szövet („mucosa associatated lymphatic tissue"); ml = malignant lymphoma; PLL = prolymphocytás leukaemia; „REAL" = revideált európai-amerikai lymphoma osztályozás („revised European-American lymphoma classification"); WF = Working Formulation (32)

tét tévesen megítélő morphologiai jellegű munka volt, mindenesetre számos, ma is érvényes megállapítással [pl. a nodularis/follicularis ml-k jobb prognózisa a diffúzakkal szemben). Az 1974-ben ismertetett *kieli* (12) és a *Lukes—Collins* (26) klasszifikációk már azon évek immunológiai felismeréseinek tükrében alakultak ki. Ezeket követte 1982-ben az ún. *Working Formulation* (WF, 36), amelyet megfogalmazói nem új osztályozásnak, inkább különböző osztályozások összeegyeztetését elősegítő eszköznek tekintettek. A WF az Egyesült Államokban, a kieli osztályozás inkább Európában terjedt el. 1988-ban közöltük az ún. időszerűsített, felújított kieli osztályozást (39), mely már elkülöníti a T és B sejtes eredetű ml-kat. 1988 óta sokasodnak a ml-kra vonatkozó, elgondolásainkat lényegesen módosító új immunológiai, de különösen molekuláris biológiai adatok, melyek egyre inkább indokolták új lymphoma osztályozás kialakítását [pl. follicularis ml-k: t(14;18) a bcl-2 antiapoptoticus oncoprotein fokozott expressiójával, köpenysejtes ml: t(11;14) a bcl-1 (PRAD 1) átrendeződésével, Burkitt-lymphoma: t(8;14, 2;8, 8;22) a c-myc oncogen amplificatiójával, ill eltérés az Ig gének töréspontja helyében az endemiás és a sporadicus formák között].

A „REAL" osztályozás 1994 szeptemberében jelent meg a Blood-ban 31 oldal terjedelemben 19 tapasztalt haematopathologus tollából (15). Ezt követték ugyanezen szerzők hasonló terjedelmű munkái a Histopathology-ban (3), ill. az American Journal of Clinical Pathology-ban (4). Ez utóbbit *Dehner* (6) szerkesztőségi közleménye vezette be. Amikor a „REAL" osztályozás elnevezésében a „revised" — újra átgondolt, revideált — kifejezést használja, minden bizonnyal a WF-re (36) és a felújított kieli osztályozásra (39) gondol, minthogy korábbi európai—amerikai osztályozás nem létezett (6). A Blood-ban megjelent közleményt *Rosenberg* (33) szerkesztőségi állásfoglalása vezeti be, melyre a „REAL" osztályozás szerzői hamarosan válaszoltak (16). Időközben néhány további rövidebb észrevétel került közlésre, ugyancsak a Blood-ban (1, 6, 25, 28). Áttekintésünkben véleményt kívántunk megfogalmazni arról, hogy a „REAL" osztályozás mennyiben tükrözi a ml-kal kapcsolatos ismereteink fejlettségét, ill. mennyire felel meg a fentebb már említett klinikai, terápiás és prognosztikus elvárásoknak. Foglalkozunk 1. az osztályozás rendező elveivel; 2. a lymphoproliferatiók clonalitásával és ennek kapcsán a ml-kat megelőző állapotokkal. 3. Részletesebben elemezzük az egyes csoportokat (B és T sejtes ml-k, Hodgkin-kór) és entitásokat; 4. Az osztályozás gyakorlati pathologiai próbájaként kitérünk az entitások reprodukálhatóságára és 5. végül rövid véleményt fogalmazunk meg az osztályozás klinikai relevanciájáról.

1. A „REAL"-osztályozás váza: rendező elvek

Az *1. táblázat* a „REAL" osztályozás főbb vonásait mutatja be a B és T sejtes ml-k és a Hodgkin-kór elkülönítésével.

A *„precursor" és „perifériás" típusú ml-k* elkülönítése elméleti és gyakorlati szempontból is vitatható. Nem világos ugyanis, mit jelentenek ezek a jelzők, centralis és peripheriás nyirokszervi eredetet, vagy a ml-s sejtek differenciáltsági fokát? Az előbbit aligha, mert elsődleges precursor sejtes ml-k (lymphoblastoma) előfordulnak a

1. táblázat: A B- és T-sejtes precursor csoportba 2—2, a perifériás csoportba 16, ill. 18, részben ideiglenes entitás tartozik, Hodgkin-kór esetében öt subtipust különít el

B-sejtes
— precursor
— perifériás
T-sejtes és feltehetően NK-sejtes
— precursor
— perifériás
Hodgkin-kór

nyirokcsomókban, a bőrben is. Amennyiben a differenciáltság a mértékadó, nem világos a két kategória határvonala. A peripheriás jelző a T sejtes ml-k esetében mindennaposan alkalmazott elnevezés, B sejteseknél ez ideig azonban nem volt használatos. Esetleg kifejezőbb lenne antigenre nem elkötelezett és elkötelezett sejttípusokról és ml-króI beszélni, bár ismereteink e tekintetben ma még ehhez bizonyára nem elégségesek. Emellett valószínű, hogy közti formák — bizonyos fokú elkötelezettséggel — itt is léteznek: így a $CD5^+$ B sejtek nem képesek az IgV gének nagyfokú somaticus diverzitásának és ebből következően az antigenek által szelektálható magas affinitású kötőhelyeknek kialakítására (IgM izotípusú B sejtes chronicus lymphocytás leukaemia, 17, ill. köpenysejtes ml esetében, 20). *Meijer és mtsai* (28) hozzászólásukban egy további lehetőséget említenek. Véleményük szerint egy ml sejtjeinek recirculatiós sajátságai határozzák meg a tumor biológiai viselkedését, így nodalis vagy extranodalis lokalizációját, továbbá adott szerv, ill. szervcsoport ml-inak egyes specifikus vonásait, melyeket a ml-k osztályozásánál feltétlenül figyelembe kellene venni (pl. a bőr ml-i, 38, 40).

A „REAL"-osztályozás bevezetőjében egy további rendező elv szerepe, hatékonysága válik kétségessé. Ismeretes, hogy a ml-k keletkezésében a különböző onkogen behatások előidézte érésgátlásnak tulajdonítunk szerepet. A differenciálódásukban gátolt sejtek felszaporodnak és egy viszonylag homogen sejtpopulatiót képeznek. Ezen atípusos sejtek sajátságai emlékeztetnek az azonos differenciáltságú nem daganatos lymphoid sejtformákra. A lymphoproliferatív folyamatok tanulmányozása során ez az elgondolás — mely különben csaknem minden daganat esetében érvényesül — visszahatott a nem daganatos immunrendszer megismerésére, ill. a *„physiologiás megfelelő sejt"* sajátságaiból következtethettünk az atípusosakéra. A közlemény hangsúlyozza, hogy ezek a kétirányú analógia következtetések (reaktív⟷atípusos) értékes információt képviselnek és nem mint helytelent veti el, inkább mint olyan elgondolást, melyről még igencsak keveset tudunk és mely így „nem alkalmas korrekt osztályozás kialakítására" (15). Mindezek után csak helyeselhető, hogy az egyes entitások leírását a „physiologiás megfelelő sejt" megadása zárja, illetve, hogy pl. a marginalis zóna ml-k esetében, melyek rendszerbe foglalása az osztályozás jelentős pozitívuma, az elkülönítés alapja a „physiologiás megfelelő sejt" felismerése, az ahhoz való hasonlatosság értékelése volt.

Az osztályozás nem alkalmazza a *mérsékelt és kifejezett malignitás* beosztást, a szöveges részben a nem osztályozha-

tó ml-kkal összefüggésben és egy más helyen (l. alább) azonban említi. Mérsékelt és kifejezett malignitás alapján történő csoportosítás mellőzése klinikai szempontból aligha szerencsés; ez a szempont terápiás javallatok, prognózis megítélése szempontjából — legalábbis napjainkban — nélkülözhetetlennek tűnik. Erre utal, hogy a „REAL"-osztályozás szerzői — mint fentebb említettük sem tudtak teljesen elszakadni ettől a csoportosítástól. Lehetséges, hogy a jövőben a sejtoszlások száma, a proliferáló sejtek aránya és a cytologiai sajátságok, valamint a stádium, továbbá egyéb paraméterek együttesen ml-k terápiás és prognosztikai spektrumba rendezéséhez fognak vezetni, mely a betegek „egyedibb" kezelését és prognosztikai megítélését teszi lehetővé. Ennek az elgondolásnak *Rosenberg* (37) a már említett szerkesztőségi közleményében a „REAL"-osztályozás mintegy 40 entitásának sokallásakor hangot ad, azonban a „minden ml más és más" felfogás gyakorlati megvalósulását valószínűtlennek gondolja.

2. A lymphoproliferatiók clonalitása, „prelymphomák"

Egy-egy lymphoproliferatív betegség esetében felmerülhet a folyamat evolúciójának kérdése. Az Ig és a T sejt receptor gének átrendeződésének, az immunglobulinok és a plasmasejtek clonalitásának vizsgálatával követhetjük a polyclonalis folyamat oligo-, majd bi- és végül monoclonalissá alakulását (pl. posttransplantatiós lymphoproliferatív betegség, AIDS-hez társuló ml-k, angioimmunoblastos lymphadenopathiaszerű ml, multicentricus Castleman-betegség 5, 10, 21, 22). Hangsúlyoznunk kell, hogy a monoclonalitás nem jelent klinikai értelemben tumoros jellegű proliferatiót, ill. egy polyclonalis folyamat klinikailag tumorszerű vonásokat mutathat. Hangsúlyozni kell azt is, hogy egy banalis, reactiv folyamat esetén (pl. follicularis hyperplasia) immunológiai és molekuláris biológiai paraméterek tumoros jellegű sajátságokat mutathatnak (aneuploidia, specifikusnak tartott translocatio jelenléte 13, 24, 30). Úgy véljük tehát, hogy egy napjainkban közreadott terjedelmes ml osztályozásban a lymphomák kialakulását megelőző („prelymphomás") állapotok felsorolása hasznos lehetne. Fontosnak tartható azon entitások (elsősorban T sejtes lymphoproliferációk) összefoglaló megemlítése is, amelyekben rutin pathomorphologiai módszerekkel a clonalitás nem határozható meg egyértelműen. Növelte volna továbbá az osztályozás értékét annak megemlítése, hogy a Burkitt-lymphoma és az adult T sejtes lymphoma/leukaemia mellett egyéb ml-k sejtjeiben Epstein—Barr-vírus genom jelen van-e, ill. hogy csak az atípusos sejtekben, vagy esetleg a kísérő reactiv elemekben is kimutatható-e, továbbá hogy a vírus genom insertio clonalis-e? Hasonlóan napjainkban fontos lett volna az AIDS-szel társult ml típusainak, sajátos biológiai-klinikai vonásainak rövid ismertetése is.

Entitások: a) B és b) T sejtes nem-Hodgkin ml-k, c) Hodgkin-kór

Helyeselhető, hogy a „REAL" osztályozás számos, széles körben alkalmazott ml típus elnevezését megtartja. Bár szokatlan, a myeloma multiplex besorolása rendszertanilag helyesnek mondható.

2. táblázat: „REAL"-osztályozás:
B-sejtes malignus lymphomák

I. Precursor sejtes: B-lymphoblastos ml/leukaemia
II. Perifériás B-sejtes ml-k
1. B-CLL (B-PLL) kis lymphocytás ml
2. Lymphoplasmocytoid ml/immunocytoma
3. Köpenysejtes ml
4. Folliculus centrum ml, follicularis (ideiglenes cytologiai fokozatok: I: kis, II: kis és nagy, III: nagy sejtes)
Ideiglenes entitás: diffúz, kissejtes
5. Marginalis zóna ml
(extranodalis MALT típusú ± monocytoid B-sejtek)
Ideiglenes subtipus: nodalis (± monocytoid B-sejtek)
6. Ideiglenes entitás: splenicus marginalis zóna ml (± villosus lymphocyták)
7. Hajas sejtes leukaemia
8. Plasmocytoma, multiplex myeloma
9. Diffúz nagy B-sejtes ml*
10. Burkitt-lymphoma
11. Ideiglenes entitás: Burkitt-szerű kifejezett malignitású B-sejtes ml*

A *-gal jelölt típusok feltehetően több entitást is tartalmaznak

a) A 2. *táblázat — B sejtes ml-k* — részben a jól meghatározott típusokat sorolja fel (chronicus lymphocytás leukaemia, prolymphocytás leukaemia, kis lymphocytás ml, lymphoplasmocytoid ml/immunocytoma, köpenysejtes ml, hajassejtes leukaemia, plasmocytoma, myeloma multiplex, Burkitt-lymphoma).

Már vitatható a folliculus centrum ml-k subtipizálása: a kis, kis és nagy, valamint nagy sejtes ml-k" elkülönítését a „grade I—II—III" besorolással kívánja megoldani. A közlemény azt a gyakorlati szempontból kétséges megoldást ajánlja, hogy minden haematopathologus maga alakítsa ki a sejtnagyságnak megfelelő grade I—II—III besorolási rendszerét. Kérdéses, hogy ebben egyéb sajátságok, pl. a follicularis (nodularis) mellett diffúz területek jelenléte, milyen jelentőségűek? „Enyhítő" körülmény, hogy a besorolási rendszert a közlemény ideiglenes megoldásként javasolja.

A „REAL" osztályozás igen hasznos eleme a marginalis zóna ml-k extranodalis (MALT-típusú) és nodalis formáinak elkülönítése. A nyirok follikulusok csíracentrumát és köpenyzónáját a lép Malpighi-testjeiben gyakran kifejezett B sejtes, ún. marginalis zóna övezi, jellegzetes megjelenésű sejtekkel. A lép marginalis zónája megfelelhet a Peyer-plaque-ok ún. dóm-régiójában leírt perifollicularis B sejtes mezőknek, azonban a nyirokcsomókban a zóna ritkán szembetűnő, legtöbbször kevés elszórt sejtből áll a sinusok és a köpenyzóna külső rétege területében. Kérdéses a cytologiailag hasonló marginalis zóna és a monocytoid vagy sinusoidalis B sejtek, ill. a MALT típusú és a monocytoid B sejtes ml-k kapcsolata (8, 9, 31). Nem világos, hogy a nodalis marginalis zóna ml (monocytoid B sejtes ml) miért képvisel ideiglenes entitást, pathomorphologiai és immunhistologiai megjelenése jellegzetes. Kétségtelen, hogy a proliferatio perifollicularis jellege e tumorok kórfejlődésének késői szakaszában néha kevéssé szembetűnő.

„REAL"-osztályozás, „diffúz nagy B sejtes ml" típusa a szerzők szerint is több entitást tartalmazhat [a kieli osztályozás centroblastos és immunoblastos ml-ja, a mediastinalis B sejtes (thymus eredetű, a leíró rész subtípusként külön bekezdésben ismerteti), az angiotrop B sejtes, a T sejt gazdag B sejtes ml-ák és az anaplasiás nagysejtes ml B sejtes formája]. Elgondolkoztató ily sok entitást egy csoportba sorolni, különösen akkor, ha ezek között megbízhatóan elkülöníthető típusok is szerepelnek. Arról sem szabad megfeledkeznünk, hogy a kifejezett malignitású ml-k legalább 90%-a ebbe a csoportba sorolható [túlnyomóan centroblastos ml-k, melyeket a megújított kieli osztályozás, ill. *Hui és mtsai* (19) négy subtípusba sorolnak].

Ideiglenes és valószínűen több entitást is tartalmazó kategóriaként említik a Burkitt-*szerű* kifejezett malignitású ml-t. E típus bevezetését mindazonáltal hasznosnak tartjuk, mert a nagy B sejtes lymphomák mellett előfordulnak olyan középnagy sejtes tumorok, melyeket részben centrocytoid centroblastos (éretlen köpeny sejtes) ml-nak, vagy nem osztályozhatónak minősítettünk, vagy felvetettük a Burkitt-típusú ml-val való hasonlatosságot. Azonban azt is megfigyeltük, hogy e ml-k között jelentősek a cytologiai képben és a proliferatiós aktivitásban [mitosis ráta, mib 1 (Ki 67) pozitivitás] megnyilvánuló különbségek (23). Így egyet lehet érteni az ideiglenes besorolással és a heterogénnek jelzett összetétellel.

b) A *3. táblázat — T sejtes (és feltételezett NK sejtes) ml-ák* — több, jól meghatározott ml típus közhasználatban forgó nevét tünteti fel (T sejtes chronicus lymphocytás leukaemia, prolymphocytás leukaemia, a T és NK sejtes nagy szemcsés lymphocytás leukaemia, mycosis fungoides, Sézary-syndroma, angioimmunoblastos ml, enteropathia asszociált ml, adult T sejtes lymphoma/leukaemia).

A T sejtes ml-knak leggyakoribb típusait — eltekintve a bőr lymphomáktól — a „perifériás, nem specifikált"-nak nevezett csoport képviseli, melyet a „REAL"-osztályozás érthetően heterogénnek tart és egyes típusokat ideiglenesnek minősít. A „perifériás" jelző itt és a későbbiekben, ahol a „specifikált" T sejtes ml-kat ismerteti, zavaró, hiszen az alcím már perifériás T sejtes tumorokról beszél. A felújított kieli osztályozás (39) kis, középnagy és nagysejtes pleomorph kategóriái közül a két utóbbi szerepel a „REAL"-osztályozásban is, kiegészítve egy kevert, középnagy és nagysejtes formával, a kissejtes pleomorph nem kerül említésre. Elgondolkoztató, hogy a felújított kieli osztályozás T sejtes ml-kra vonatkozó kategóriáit egyes utánvizsgálatok nem tudták megnyugtatóan elkülöníteni (18). Valószínűnek tűnik tehát, hogy e tumorok jobb megismerése, jellemzése vezethet megnyugtatóbb kategorizáláshoz, különösen a Távol-Keleten, ahol a T sejtes ml-k jóval gyakoribbak, mint Európában, vagy az Egyesült Államokban. Mindezek mellett nem világos, hogy a lymphoepitheloid ml (Lennert-lymphoma) miért ideiglenes entitás, hiszen pontosan körülhatárolt sajátságai diagnosztikus értékűek. A perifériás T sejtes ml-k egyes subtípusainak (hepatosplenicus γ/δ ml, panniculitises ml) ideiglenes entitásként való besorolása elsősorban az észlelt esetek csekély száma miatt érthető. Az angiocentricus lymphomát nem gondoljuk megnyugtatóan elkülöníthetőnek, minthogy az angiocentricus, angioinvazív és angiodestruktív vonások nem specifikusak egy ml típusra, B sejtes lymphoproliferatív folyamatok is mutathatnak ily elváltozásokat.

A T sejtes ml-k színes csoportjában is előnyösnek tűnne a mérsékelt és kifejezett malignitásúak elkülönítése, bár összességükben e tumorok agresszívebben viselkednek, mint a B sejtesek. A T és 0, hasonlóan a B sejtes eredetű anaplasiás nagy sejtes ml-k (ALCL) kérdésével Hodgkin-kórral összefüggésben foglalkozunk. A T sejtes ml-k „REAL"-osztályozása visszatükrözi a korábbi osztályozások bizonytalanságát, esetleg a tapasztalatok és mindenekelőtt a T sejtek funkcionális differenciálódására és ezzel kapcsolatos cytologiai sajátságaikra vonatkozó ismereteink korlátozott voltát.

c) A Hodgkin-kór kórszövettani subtípusait a „REAL"-osztályozás kevéssé módosította, az ideiglenes típusként javasolt lymphocyta dús kevert sejtes formát — elsősorban fiatalkorúaknál, — a haematopathologusok ismerik. Más kérdés, hogy ma, amikor a subtipizálásnak klinikai jelentősége szerény, entitásként indokolt-e elkülöníteni? Ugyanekkor ez a variáns a betegség pathomechanizmusát tekintve feltétlenül figyelemre méltó. Szerencsésnek mondható az osztályozásban a lymphocytás túlsúlyos forma paragranuloma elnevezésének feltüntetése, ami hangsúlyozza e subtípus sajátságos — B sejtes — eredetét.

A haematopathologiai kórszövettani gyakorlatban sok gondot jelent az anaplasiás nagysejtes lymphoma T, 0 és B sejtes variánsainak (ALCL-T, -0 és -B, gyakorisági sorrend) elkülönítése Hodgkin-kórtól és egyes nem-Hodgkin ml-któl (lymphocyta depletiós és syncitialis nodular sclerosticus Hodgkin-kór, CD 30 pozitív nagy B sejtes lymphomák, T sejt gazdag B sejtes ml, 2, 10). Bonyolítja a képet, hogy a pathologus gyakran lát nem besorolható határeseteket is (10, 27), továbbá, hogy egyes ml-k ALCL-vá transz-

3. táblázat: „REAL"-osztályozás: T és feltehetően NK sejtes malignus lymphomák

I. Precursor sejtes: T-lymphoblastos ml/leukaemia
II. Perifériás T és NK sejtes ml-k
1. T-CLL, T-PLL
2. LGL leukaemia, T- és NK-sejtes
3. Mycosis fungoides, Sézary-syndroma
4. Perifériás T-sejtes ml, nem specifikált*
Ideiglenes cytologiai kategóriák: középnagy, kevert kp. nagy és nagysejtes, nagy sejtes, lymphoepitheloid ml.
Ideiglenes subtypusok: hepatosplenicus γ/δ T-sejtes ml, subcután panniculitises T-sejtes ml
5. Angioimmunoblastos ml
6. Angiocentricus ml
7. Intestinalis ml (±enteropathia asszociált)
8. ATL/L
9. ALCL, CD30$^+$, T- és 0-sejtes típus
10. Ideiglenes entitás: ALCL, Hodgkin-kór szerű

A *-gal jelölt típusok feltehetően több entitást is tartalmaznak. ALCL = anaplasiás nagysejtes lymphoma, ATL/L = adult T-sejtes lymphoma/leukaemia, LGL = nagy szemcsés lymphocyta („large granular lymphocyte").

formálódhatnak (14). Az ALCL és a Hodgkin-kór atípusos sejtjei (eltekintve a lymphocyta túlsúlyos formától) egyaránt CD 30 (Ki 1) pozitívek. Az egyéb immunhistochemiai reakciók (CD 45-LCA, CD 15, CD 20, CD 3, EMA) csak statisztikus értelemben értékelhetőek (32, 33), ezért adott esetben a pathohistologiai sajátságok a mérvadóak.

4. Reprodukálhatóság, konszenzus: a pathologiai gyakorlat próbája

A „REAL"-osztályozás tapasztalt haematopathologusok megegyezésén alapuló entitásokat tartalmaz és jelentős mértékben támaszkodik irodalmi adatokra (296 idézet).

Ami a reprodukálhatóságot illeti, hangsúlyozni kell, hogy még a WF (36) kidolgozásában részt vevő hat pathologus — az akkori idők legtapasztaltabb szakemberei — diagnózisai igencsak eltérőek voltak. Kérdés, amit *Al-Saleem* (1) mint „common person" (haematopathologiában némileg járatos általános feladatokat ellátó pathologus) fogalmaz meg hozzászólásában: mennyire reprodukálható a „REAL"-osztályozás rutin diagnosztikus tevékenység kapcsán? Meggondolandó javallata egy egyszerűbb osztályozás kidolgozása — összevont csoportokkal —, amit azután haematopathologiai centrumok szakértői pontosíthatnak. Ez a gyakorlat különben világszerte elterjedt és a klinikus számára is lehetőséget ad a kezdeti teendők megtételére.

A „REAL"-osztályozás egyik jelentős állásfoglalása, hogy a nagy B sejtes lymphomákat egy csoportba sorolja. E területen reprodukálhatósági utánvizsgálat is történt a kieli osztályozás idetartozó subtípusai tekintetében (centroblastos, immunoblastos ml, nem osztályozható egyéb nagy B sejtes ml). A 23 esetet 12, a közleményben szerzőként szereplő pathologus véleményezte (a résztvevők nincsenek nevesítve, nem lehet tehát tudni, milyen osztályozást használtak mindennapos gyakorlatukban). E szakértők valamivel több mint fele 21/23 esetben (egy esetet technikailag alkalmatlannak minősítettek) a kieli osztályozás fentebb említett típusait el tudta különíteni, ami idevágó tapasztalatok szerint elfogadható arány. A reprodukálhatóság bizonytalanságait jelzi a perifériás nem specifikált T sejtes ml-k értékelésének javaslata: ajánlja a kis, közepes és nagy sejtek számának meghatározását, jóllehet „ez nem pontos és nem reprodukálható" (15).

Összefoglalóan az entitások egy részénél, különösen az ideigleneseknél, kiterjedt további tanulmányokra van szükség az entitások pathologiai valóságának („real") megítélésére. Számos ml, elsősorban a jól meghatározhatók esetében, az egyetértés adott. Kevésbé mondható ez el éppen azon entitásokról, melyek újszerűek, ritkábbak, és melyekben nem ismertek egyértelmű, cytologiai vagy egyéb „marker" sajátságok.

5. Klinikai relevantia — a kérdések legfontosabbika

A „REAL"-osztályozás alapvetően nem klinikopathologiai tanulmány. *Rosenberg* (37) némileg szigorú kritikájában kifogásolja, hogy az osztályozás nem sorol fel klinikailag mérvadó adatokat (gyakoriság, életkor, lokalizáció, klinikai lefolyás, prognózis, gyógykezelés), szavai szerint az ezekre vonatkozó közlések „hiányzanak, elégtelenek, anekdotalisak". Ezt támasztják alá *Demeter és mtsai* (6) terápiás vonatkozású észrevételei is. Bizonyos, hogy a pathologiai-klinikai összefüggések pontos megfogalmazása szervesen hozzátartozik egy entitás leírásához, még akkor is, ha azt, mint a „REAL"osztályzást, pathologiai munkának tekintjük. Igen fontos kérdés, jelent-e a „REAL"-osztályozás segítséget, előrelépést a klinikus számára? A válasz nem egyértelmű: a klinikus bizonyára előbb az új osztályozás bonyolultságát érzékeli és aligha tud eligazodni a nem teljesen világos rendező elveket is tartalmazó munkában. Mindenesetre — legalábbis az osztályozás gondos tanulmányozását követően — megismerkedik részben talán új alkotóelemekkel, véleményekkel is. Az osztályozás klinikai megközelítésben valószínűen inkább javaslat, mint osztályozás. A klinikus és a pathologus számára — amint ezt a szerzők megjegyzik — a munka „entitások egyszerű listája" (15). Mindazonáltal a kifejtettek tükrében azt is kimondhatjuk, igen értékes listáról van szó.

IRODALOM: 1. *Al-Saleem, T.:* Classification of lymphoid neoplasms between the hematopathologists and the „common person". Blood, 1995, *85,* 1974—1975. — 2. *Carbone, A., Gloghini, A., Volpe, R.:* Paraffin section immunohistochemistry in the diagnosis of Hodgkin's disease and anaplastic large cell (CD 30^+) lymphomas. Virch. Arch. A, 1992, *420,* 527—532. — 3. *Chan, J. K. C., Banks, P. M., Cleary, M. L. és mtsai:* A proposal for classification of lymphoid neoplasms (by the International Lymphoma Study Group). Histopathology, 1994, *25,* 517—536. — 4. *Chan, J. K. C., Banks, P. M., Cleary, M. L. és mtsai:* A revised European—American classification of lymphoid neoplasms proposed by the International Lymphoma Study Group. Am J. Clin. Path., 1995, *103,* 543—560. — 5. *Craig, F. E., Gulley, M. L., Banks, P. M.:* Posttransplantation lymphoproliferative disorders. Am. J. Clin. Path., 1993, *99,* 265—276. — 6. *Dehner, L. P.:* Here we go again: a new classification of malignant lyphomas. A viewpoint from the trenches. Am. J. Clin. Path., 1995, *103,* 539—540. — 7. *Demeter, J., Schmid, M., Porzsolt, F.:* Observations regarding hairy cell leukemia and chronic lymphocytic leukemia within the proposed new classification of lymphoid neoplasms. Blood, 1995, *85,* 1972—1973. — 8. *Dunn-Walters, D., Isaacson, P. G., Spencer, J.:* Normal human marginal zone B cells are post-follicular. J. Pathol., 1995, *175, (Suppl.),* 113 A. — 9. *Fend, F., Kraus-Hounder, B., Müller-Hermelink, H. K. és mtsa:* Monocytoid B-cell lymphoma: its relationship to and possible origin from the marginal zone. Hum. Pathol., 1993, *24,* 336—339. — 10. *Frizzera, G.:* The distinction of Hodgkin's disease from anaplastic large cell lymphoma. Sem. Diagnost. Path., 1992, *9,* 291—296. — 11. *Gaidano, G., Carbone, A.:* AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. Brit. J. Haem., 1995, *90,* 235—243. — 12. *Gerard-Marchant, R., Hamlin, I., Lennert, K. és mtsai:* Classification of non-Hodgkin's lymphomas. Lancet, 1974, *2,* 406—408. — 13. *Grace, J., Hall, B. E., Lew, M. és mtsai:* Cytogenetic abnormalities in benign lymphoid hyperplasia; a dual parameter study using chromosome analysis and flow cytometry. Int. J. Canc., 1989, *44,* 959—964. — 14. *Harris, N. L.:* The relationship betweeen Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Sem. Diagn. Path., 1992, *9,* 304—310. — 15. *Harris, L. N., Jaffe, S. E., Stein, H. és mtsai.* European—American classification of lymphoid neoplasms. A revised proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood, 1994, *84,* 1361—1392. — 16. *Harris, L. N., Jaffe, S. E., Stein, H. és mtsai:* Lymhoma classification proposal: clarification. Blood, 1995, *85,* 857—860. — 17. *Hashimoto, S., Dono, M., Wakai, M. és mtsai:* Somatic diversification and selection of immunoglobulin heavy and light chain variable region genes in IgG^+CD5^+ chronic lymphocytic leukemia B cells.

J. Exp. Med., 1995, *181*, 1507—1517. — 18. *Hastrup, N., Hamilton-Dutoit, S., Ralfkiaer, S. és mtsa:* Peripheral T cell lymphomas: an evaluation of reproducibility of the updated Kiel classification. Histopath., 1991, *18*, 99—106. — 19. *Hui, P. K., Feller, A. C., Lennert, K.:* High-grade non-Hodgkin's lymphoma of B-cell type. I. Histopath., 1988, *12*, 127—143. — 20. *Hummel, M., Tamaru, J., Kalvelage, B. és mtsa:* Mantle cell (previously centrocytic) lymphomas express V_H genes with no or very little somatic mutations like the physiologic cells of the mantle zone. Blood, 1994, *84*, 403—407. — 21. *Kaplan, M. A., Ferry, J. A., Harris, N. és mtsa:* Clonal analysis of posttransplant lymphoproliferative disorders using both episomal Epstein-Barr virus and immunoglobulin genes as markers. Am. J. Clin. Path., 1994, *100*, 590—596. — 22. *Krishnan, J., Danon, A. D. és Frizzera, G.:* Reactive lymphadenopathies and atypical lymphoproliferative diseases. Am. J. Clin. Path., 1993, *99*, 385—396. — 23. *László T., Méhes G., Kelényi G.:* „Kifejezett malignitású B sejtes lymphomák multiparaméteres elemzése". Magyar Pathologus Találkozó, Székesfehérvár, 1994, *9*, 30—10.1, poster. — 24. *Limpens, J., Stad, R., Vos, C. és mtsai:* Lymphoma-associated translocation (14;18) in blood B cells of normal individuals. Blood, 1995, *85*, 2528—2536. — 25. *Lister, T. A., Norton, A. J., Rohatiner, A.:* The proposed revised European—American classification of lymphoma. Blood, 1995. *85*, 1975. — 26. *Lukes, R.J., Collins, R. D.:* Immunological characterization of human malignant lymphomas. Cancer, 1974, *34*, 1488—1503. — 27. *McCarty, M. J., Vukelja, S. J., Sausville, E. A. és mtsai:* Lymphomatoid papulosis associated with Ki-1 positive anaplastic large cell lymphoma. Cancer, 1994, *74*, 3051—3058. — 28. *Meijer, C. J. L. M. van der Valk, P., de Bruin, P. C. és mtsa:* The revised European—American Lyphoma (REAL) classification of non-Hodgkin's lymphoma: a missed opportunity? Blood, 1995, *85*, 1971—1972. — 29. *Nathwani, B. N.:* A critical analysis of the classification of non-Hodgkin's lymphomas. Cancer, 1979, *44*, 347—384. — 30. *Ornvold, K., Carstensen, H., Christensen, L. és mtsai:* DNA aneuploidy in sarcoid granuloma. J. Clin. Path., 1989, *42*, 1225—1226. — 31. *Ortiz-Hidalgo, C., Wright, D. H.:* The morphological spectrum of monocytoid B-cell lymphoma and its relationship to lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. Histopath., 1992, *21*, 555—561. — 32. *Perkins, P. L., Ross, C. W., Schnitzer, B.:* CD30-positive, anaplastic large-cell lymphomas that express CD15 but lack CD45. Arch. Pathol. Lab. Med., 1992, *116*, 1192—1196. — 33. *Piris, M., Brown, D. C., Gatter, K. C. és mtsa:* CD30 expression in non-Hodgkin's lymphoma. Histopath., 1990, *17*, 211—218. — 34. *Rappaport, H., Winter, W. J., Hicks, E. B.:* Follicular lymphoma. A reevaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. Cancer, 1956, *9*, 792—821. — 35. *Rappaport, H.:* „Tumors of the hematopoietic system", in „Atlas of tumor pathology", Section 3, Fascicle 8. US Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D. C., 1966. — 36. *Rosenberg, S. A., Berard, C. V., Brown, B. W. és mtsai:* National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. Cancer, 1982, *49*, 2112—2135. — 37. *Rosenberg, S. A.:* Classification of lymphoid neoplasms. Blood, 1994, *84*, 1359—1360. — 38. *Slater, D. N.:* Diagnostic difficulties in „non-mycotic" cutaneous lymphoproliferative diseases. Histopath., 1992, *21*, 203—213. — 39. *Stansfeld, A., Diebold, J., Kapanci, Y. és mtsai:* Updated Kiel classification for lymphomas. Lancet, 1988, *1*, 292. — 40. *Willemze, R., Beljaards, R. C., Meijer, C. J. L. M. és mtsa:* Classification of primary cutaneous lymphomas. Dermatology, 1994, *18*, (Suppl. 2), 8—15.

(Kelényi Gábor dr., *Pécs*, Szigeti út 12. 7624)

TOVÁBBRA IS . . . **(KÖZGYÓGYELLÁTÁSBAN IS)**

DOXILEK 500 mg 30x

AZ OLCSÓ KÁLCIUM DOBEZILÁT TERÁPIA,

HAVI KEZELÉSI KÖLTSÉGE **87,-** Ft

(diabeteszes retinopatiában, napi 1,5 g dózis)*

Fogy. ár: 30 kapszula 770,- Ft Térítési díj: 29 Ft,* **egyéb indikációban:** 361,- Ft **PDP Pharma**

3M

Littmann™ fonendoszkópok

Típus, elnevezés	Fogy. ár
Select	7.500
Belgyógyász Classic II.	10.950
Belgyógyász "Master" Classic	13.375
Gyermekgyógyászati Classic II.	12.750
Csecsemőgyógyászati Classic II.	12.750
Kardiológus II. SE hangolható membránnal	24.750
Kardiológus "Master"	31.250

Minden fonendoszkóphoz ajándékba adunk egy fül-orr-gége lámpát: értéke 1.900 Ft

MIKROLAB GMK 1027 Budapest Fő u. 68. II. em. 244. Tel:201 2011/453 és 551 Tel-fax: 201-9760

Nyitvatartás:hétfőtől péntekig: 9^h-16:30^h. Szállítás postai utánvéttel is Megrendelhető telefonon is

Multisystemás mitochondrium betegség

Horváth Magdolna dr., Bock Ildikó dr., Trombitás Károly dr.[1] és Melegh Béla dr.

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Gyermekklinika (igazgató: Méhes Károly dr.)
Pécsi Orvostudományi Egyetem, Központi Kutatólaboratórium (igazgató: Belágyi József dr.)[1]

A szerzők esetükben a nem kielégítő fejlődés, a boholyatrophia, a cardiomyopathia, a hepaticus érintettség, az ataxia, a mentalis retardatio, a myopathiás tünetek és az izombiopsiában a mitochondrium degeneratiója alapján a multisystemás mitochondrialis betegség diagnózisát állították fel. Esetükben a klinikai kórlefolyás és a tünetek szokatlan társulása hívta fel a figyelmet erre a betegségre.

Kulcsszavak: multisystemás mitochondrialis betegség

Multisystemic mitochondrial disease. On the base of failure to thrive, villous atrophy, cardiomyopathy, hepatic involvement, ataxia, mental retardation, myopathic features and abnormal mitochondrial findings, the diagnosis of multisystemic mitochondrial disease had been set up in a nine-years old boy. The diagnosis was confirmed by electronmicroscopic examination of the skeletal muscle. In the reported case the association of the typical clinical course and symptoms directed the attention to the disease.

Key words: multisystemic mitochondrial disease

A mitochondrialis myopathia klinikailag és biokémiailag igen különböző képpel járó betegségcsoportot jelent (2, 9). A mitochondrium szerkezeti és következményes működésbeli károsodása elsősorban a központi idegrendszert, az izmokat és a szívet érintheti, de lehet multisystemás is. A hazai irodalomban több részletes összefoglaló áll rendelkezésre az adott témakör vonatkozásában, illetve morfológiailag és/vagy biokémiailag igazolt eseteket is közöltek (1, 3—6, 11, 12).

Jelenleg kilencéves betegünkben többéves klinikai megfigyelés történt, a kórlefolyás során a szervi manifestatiók változóak voltak. A kórlefolyás, a tünetek, valamint az elvégzett vizsgálatok alapján a multisystemás mitochondrialis betegség diagnózisát állítottuk fel.

Esetismertetés

M. János (1985. 05. 07.) ikerpár I. tagjaként 1660 g-mal született. A perinatalis időszak átmeneti adaptatiós problémától eltekintve zavartalan volt. A születést követően nevelőszülőkhöz került a szülőintézményből.

1988-ban jelentkezett a klinikán első alkalommal. Dystrophia miatt vizsgáltuk (súly: 10,6 kg, hossz: 86 cm, mindkettő 3-as percentilis alatt). Az 1988—1990 közötti időszakban az ESPGAN kritériumok alapján a coeliakia diagnózisát állítottuk fel. Rendszeres gastroenterologiai gondozásba vetük.

Ezt követően ismételten kezelték kétoldali serosus otitis miatt.

1991-ben újból felvettük bal oldali fülfolyás, valamint a jobb oldalon a hallójárat hátsó falán észlelt lágyrész-bedomborodás miatt. Ez cholesteatomának bizonyult. A hallásvizsgálat az együttműködés hiánya miatt nem volt kivitelezhető.

A másik gond az időnként bizonytalan járás volt, de ez nem progrediált. A neurológiai vélemény ekkor enyhe fokú ataxiás cerebralis paresis volt.

Ebben az időben kardiológiai vizsgálat történt, amely a bal szívfél felett magasabb R hullámot, illetve mélyebb Q hullámot mutatott ki. A szív ultrasonographiás vizsgálatánál normális tágasságú üregek voltak.

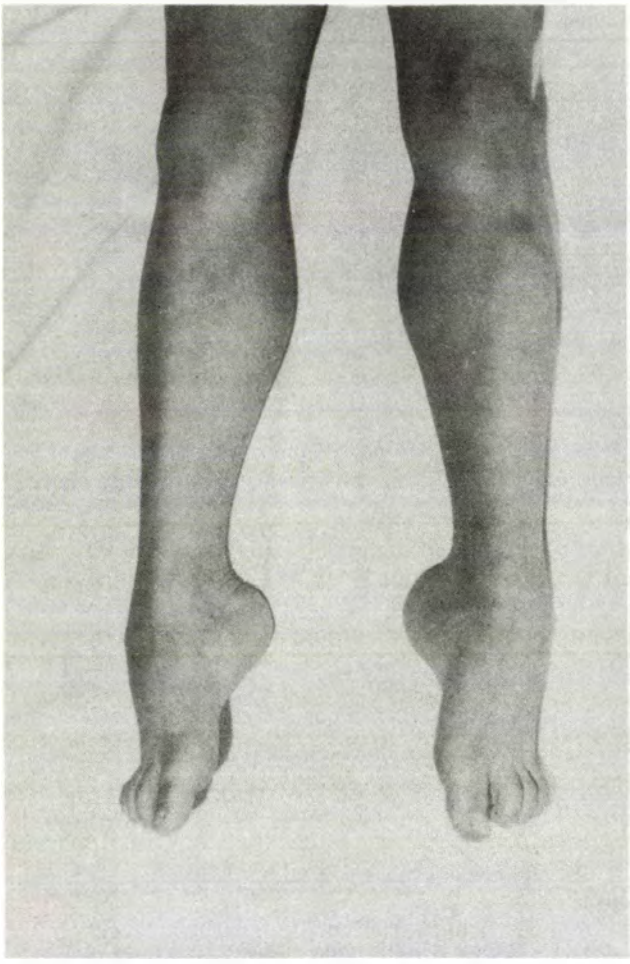
1991. 04. 30-án cholesteatoma miatt műtétet terveztünk. A szokásos premedikációt követően (Halotan, nitrogén-oxydul) tachycardia, bradycardia, majd asystolia állt be. Sikeres reanimatio történt. Az ekkor történt laboratóriumi vizsgálatok a hepatocellularis laesio lehetőségét vetették fel (GOT: 606, GPT: 249, gamma GT: 6, LDH: 2355 U/l). Az ellenőrzés folyamán a laboratórimi értékek javultak, de nem normalizálódtak. Ezért májbiopsiát végeztünk, mely fénymikroszkóposan normális májstruktúrát mutatott.

Kardiológiai ismételt vizsgálat történt, mely során a septalis hypertrophiára utaló mélyebb Q hullámok mértéke csökkent az előző lelethez képest. Ekkor rövid átvezetési időt észleltünk, mely a paroxysmalis tachycardiát megmagyarázta.

1992-ben megfelelő előkészítés és anaesthesia mellett jobb oldali tympanoplastica történt (1992. 06. 19.). A műtétet követően lázas lett, alsó végtagjai fájdalmasan megduzzadtak, vizelete sötét színű lett, az alsó végtagokon spasticitás jelentkezett. A klinikai kép, valamint a laboratóriumi leletek rhabdomyolysis mellett szóltak (GOT: 600, GPT: 340, gamma GT: 7, LDH: 4440, CK: 64 400 U/l). Ezen szövődmény alapján vetődött fel annak a lehetősége, hogy myopathiáról van szó.

1994-ben 9 éves betegünk ismét felvételre került statusfelmérés céljából. Változatlanul dystrophiás (súlya: 20,6 kg, hossza: 115 cm, mindkettő 3-as percentilis alatt). Jól látható volt az alsó végtag izomzatának hypertrophiája *(l. ábra)*. A szülő arról szá-

Rövidítések: ESPGAN = European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition; MERRF = myoclonus epilepsia, „ragged-red fibres"; MELAS = mitochondriális myopathia, encephalopathia, lactat acidosis, stroke-szerű epizódok



1. ábra: A betegünkről 9 éves korában készült felvételen jól látható az alsó végtag izom-hypertrophiája

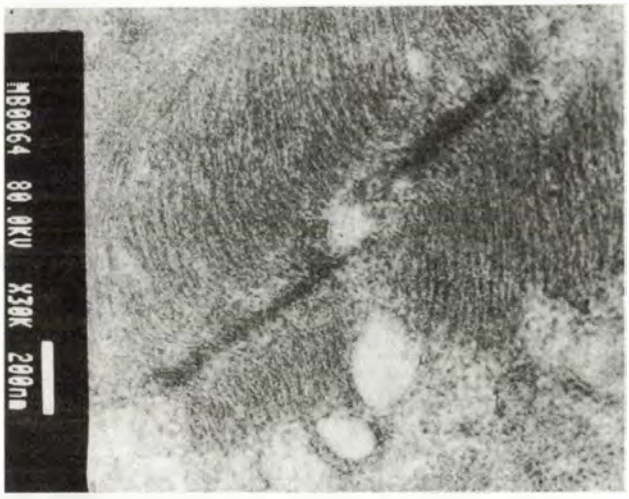
molt be, hogy az utóbbi időben elsősorban infectiók kapcsán fáradékonyabb lesz a gyermek, végtagizomzata ,,megdagad", vizelete sötét színű lesz.

Az állapot rendeződése után került sor az izombiopsiára (m. quadriceps femoris caput lateraléjából). A fénymikroszkópos szövettani lelet myositist véleményezett (öt nagy nagyítású látótérnek megfelelő gócban egyértelmű gyulladásos jelenségek voltak). Az elektronmikroszkópos feldolgozás során a harántcsíkolatok szerkezete helyenként megtartott, helyenként azonban örvényszerűen összemosódott volt. A mitochondriumok hozzávetőleg fele morfológiailag intaktnak mutatkozott, másik felében az enyhe degradatiotól a krisztastruktúra teljes széteséséig összetett degeneratio volt megfigyelhető. Helyenként a mitochondriumok belső szerkezet nélküli üres képletként ábrázolódtak. A kép megfelelt a ,,ragged-red-fibers" elváltozásnak *(2. ábra)*.

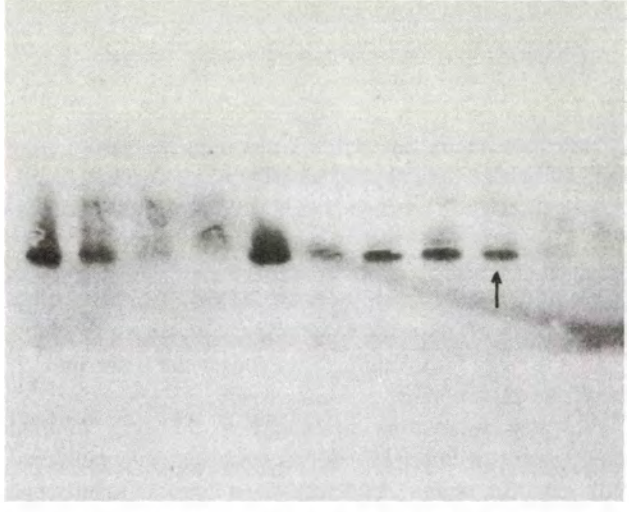
Miután ebben a betegségcsaládban a mitochondrialis DNS mutatiója (pontmutatio vagy deletio) szerepelhet oki tényezőként, a gyermek izmának DNS-ét vizsgáltuk mitochondrialis DNS deletio irányában standard módszerek segítségével (8). Ahogyan a *3. ábrán* látható, az izomban deletiót igazolni nem sikerült, így valószínű, hogy amennyiben a mitochondrialis DNS érintettsége áll a betegség hátterében, az pontmutatio volt.

Egyéb irányú vizsgálati eredményeink (pH-status, laktát, piruvát, simaizom-ellenes antitest) normálisnak bizonyultak.

A vizsgálati leleteket a gyermek eddigi betegségeivel, illetve a kórlefolyással egybevetve a multisystemás mitochondrium betegség diagnózisát állítottuk fel. Diagnózisunkat a nem kielégítő fejlődés, a boholyatrophia, cardiomyopathia, hepaticus érintettség, ataxia, mentalis retardatio, myopathiás megjelenés alapján megerősítettnek véljük.



2. ábra: A harántcsíkolt izom magas feloldódású elektronmikroszkópos képe. A feltüntetett sectioban az intaktnak látszó Z csíkból eredő harántcsíkolatok örvényszerűen feltekeredettek, a mitochondriumok (üres vacuolák) súlyosan degeneráltak, üres vacuolaként ábrázolódtak



3. ábra: A beteg izom mitochondriális DNS-ének Southern blot analízise. Az izomból a teljes DNS extrakciója történt, amelyet Pvu II restrikciós enzimmel emésztettünk (ennek az enzimnek egy felismerési és hasítási helye van a mitochondriális DNS-en, következésképpen normális esetben egy 16 kilobázisból álló fragmentum képződik a mitochondriális DNS-ből). Próbaként humán placentából származó mitochondriális DNS-t használtunk, a jelölés ECL (Amersham) kittel történt. A betegben (nyíllal jelölve) egy normális mitochondriális DNS-típust láttunk. A további csíkok normális kontrollok és egyéb neuromuscularis betegségben szenvedő betegek anyagai

Megbeszélés

Betegünkben a mitochondriumok degeneratiója mellett a vázizomzat, a központi idegrendszer, a máj, a szívizom és a bél érintettsége alapján állítottuk fel a multisystemás mitochondrialis betegség diagnózisát.

1. táblázat: Mitochondriális betegségek klinikai tüneteinek spectruma Munnich (7) közleménye alapján

Metabolikus ketoacidoticus coma
Májkárosodás
Csontvelő: pancytopaenia, macrocyter anaemia
Szív: cardiomyopathia, „majdnem hirtelen halál"
Vese: tubulopathia, D-vitamin-dependens rachitis
Bél: diarrhea, boholy atrophia, nem kielégítő fejlődés
Pancreas: exocrin pancreas dysfunctio
Endokrin: diabetes, törpeség, hypoparathyreoidismus
Bőr: pigmentatio, bőr-rash
CNS: neonatalis hypotonia, Leigh-syndroma, **ataxia**
MERRF, Kearns-Sayre, MELAS
Szem: Leber-féle opticus atrophia
Izom: izomgyengeség, myopathiás kép
Multivisceralis forma

(Vastag betűvel a saját esetünkben észlelt tüneteket emeltük ki.)

A klinikai tünetek széles spektruma *Munnich és mtsai* (7) közleménye alapján az *1. táblázatban* látható. Külön kiemeltük azokat a tüneteket, amelyeket betegünknél észleltünk.

Hazánkban *Zombori és mtsai* (12) vetették fel egy esetük kapcsán, hogy multisystemás érintettségről lenne szó.

A metaboliás zavar oka több esetben jól ismert. *Tulinius és mtsai* (10) közleményükben két leány esetét ismertetik. A multisystemás betegség hátterében a mitochondrialis DNA deletiója áll fenn. Az egyik betegükben hypothyreoidismus volt az első manifestatio 4 éves korban, majd progresszív törzs- és végtag-ataxia, spasticus paraparesis, izomgyengeség, a retinán pigmentáció, valamint sensoroneuralis hallászavar alakult ki. A fentieken kívül alacsonynövés, vitiligo, diabetes mellitus és exocrin pancreasdysfunctio volt a kísérő tünet. A másik leányban a probléma 6 éves korban kezdődött polyuria, polydypsia tüneteivel. Ennek hátterében renalis tubularis dysfunctiót találtak. Majd ehhez progresszív növekedési zavar, izomgyengeség, törzs- és végtagataxia és hallászavar társult. A szerzők eseteikben is arra hívják fel a figyelmet, hogy a multisystemás mitochondrialis betegségek milyen változatos képben manifesztálódhatnak.

Az öröklődés a legtöbb esetben nehezen verifikálható. A mitochondrialis öröklés uniparentalis (anyai) jellegű. A genetikus minta öröklődése két csoportra osztható, vagy a klasszikus mendeli szabályok szerint, vagy a mitochondrialis DNA geneticus laesiója alapján történik. Az utóbbi pontmutatio (például MERRF-syndroma) (5). Bár esetünkben a pontos családi háttér nem ismert, a mitochondrialis DNS friss pontmutatiója lehetséges. Ezt látszik támogatni, hogy betegünk leány ikertestvére egészséges.

A diagnózis felállítása egyelőre oki kezelést nem tesz lehetővé. Néhány esetben menadion és ascorbinsav jótékony hatásáról számolnak be (1, 11).

Esetismertetésünk kapcsán fel szeretnénk hívni a figyelmet arra, hogy nemcsak a vázizomzat érintettsége esetén kell gondolni a mitochondrium betegségére, hanem egyéb szervek érintettségének szokatlan kombinációja, valamint meg nem magyarázható tünetek esetén is.

Megfigyelésünk arra is felhívja a figyelmet, hogy a molekuláris neurobiológia és a klinikai patobiokémia új eredményei a gyakorló klinikus számára lehetővé teszik a neurológiai kórképek korszerű megítélését, későbbiekben esetleg terápiás alternatívák mérlegelését.

Köszönetnyilvánítás: A munka részben a T-6244 és a T-6280-as számú OTKA, valamint a T-662/93 számú TKT támogatását felhasználva készült.

IRODALOM: 1. *Adamovich, K., Melegh, B., Sümegi, B.:* Cytochrom C oxydáz hiány. Orv. Hetil., 1990, *131,* 1761—1763. — 2. *Clayton, D. A.:* Structure and function of the mitochondrial genome. J. Inher. Metab. Dis., 1992, *15,* 439—447. — 3. *György Ilona, Virga Ágnes:* Csecsemőkorban manifestálódó mitochondriális myopathia. Orv. Hetil., 1987, *128,* 1447—1450. — 4. *György Ilona:* Újabb ismeretek a mitochondriális myopoathiákról és encephalopathiákról. Orv. Hetil., 1987, *128,* 1923—1927. — 5. *Herczegfalvi Ágnes:* Új lehetőségek a gyermekkori neuromuscularis betegségek diagnosztikájában. Gyermekgyógyászat, 1994, *45,* 227—233. — 6. *Molnár M., Diószeghy P., Mechler S.:* Carnitin hiányos myopathia. Clin. Neurosci/Ideggyógy. Szle, 1992, *43,* 301—305. — 7. *Munnich, A., Rustin, P., Rötig, A. és mtsai:* Clinical aspects of mitochondrial disorders. J. Inher. Metab. Dis., 1992, *15,* 448—455. — 8. *Sambrook, J., Fritsh, E. F., Maniatis, T.:* Molecular Cloning, 1989. Gold Spring Harbor Laboratory Press. — 9. *Sengers, R. C. A., Stadthounders, A. M., Trijbels, J. M. F.:* Mitochondrial myopathies. Clinical, morphological and biochemical aspects. Eur. J. Pediatr., 1984, *141,* 192—207. — 10. *Tulinius, M. H., Oldfors, A., Holme, E. és mtsai:* Atypical presentation of multisystem disorders in two girls with mitochondrial DNA deletions. Eur. J. Pediatr., 1995, *154,* 35—42. — 11. *Vécsei L., Pál E.:* Újabb adatok a neurodegeneratív kórképek és néhány izombetegség pathogenesiséhez: terápiás perspektívák. Orv. Hetil., 1993, *134,* 1683—1687. — 12. *Zombori J., László Aranka, Török I. és mtsa:* Mitochondriális myopathia (mono- és multisystemás mitochondrium betegség). Orv. Hetil., 1992, *133,* 91—95.

(Horváth Magdolna dr., *Pécs,* József Attila u. 7. 7623)

A Pluss, HIV pozitívokat és AIDS betegeket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegséggel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák, rendelőintézetek és orvosi rendelők részére.

Telefon: 06-20-349-449

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Egészségügyi Gyermekotthonok Országos Módszertani Intézete (Budapest, Kápolna u. 3. 1223) *gyermekgyógyász szakorvos* részére, 1996. január 1-jével betölthető állást hirdet. Jelentkezni a főigazgató főorvos titkárságán a 226-8165 telefonon lehet. Pályakezdők is jelentkezhetnek.

Darvas Istvánné
főig. gazd. h.

A **Réthy Pál Kórház-Rendelőintézet** ápolási igazgatója pályázatot hirdet *4 fő gyógytornász állás* betöltésére az Intézet rehabilitációs osztályán.

Az állások azonnal betölthetők.

Bérezés a közalkalmazotti besorolás szerint.

Elhelyezés férőhelyen megbeszélés szerint lehetséges.

Jelentkezni lehet: Tárkány-Szűcs Zsuzsanna ápolási igazgatónál, 5600 Békéscsaba, Gyulai u. 18. Telefon: 441-411/150 mellék.

Az **Országos Kardiológiai Intézet** (1096 Budapest, Haller u. 29.) Szervezési és Módszertani Osztálya felvételre keres kezdő orvost kb. másfél éves szerződéses jogviszonyra.

Jelentkezés írásban.

Országos Kardiológiai Intézet, Szervezési és Módszertani Osztály, Budapest, Pf. 88. 1450.

A **Monor Városi Önkormányzat Egészségügyi Intézményének** (2200 Monor, Balassa u. 1.) orvos igazgatója pályázatot hirdet: *1 fő ideggyógyász szakorvosi* (organikus ideggyógyászati szakrendelés) állás betöltésére.

A feladatkör ellátása ingázással is biztosítható. Besorolás és bérezés a Kjt. szerint.

Dr. Batthyány Strattmann László Kórház-Rendelőintézet (9900 Körmend, Munkácsy M. u. 1. sz.) orvos igazgatója pályázatot hirdet:

1 fő belgyógyász szakorvos,
1 fő belgyógyász segédorvos állásra.

Az állások 1995. december 1-jétől betölthetők.

Szolgálati lakást biztosítunk, bérezés Kjt. szerint.

TOVÁBBRA IS . . . **(KÖZGYÓGYELLÁTÁSBAN IS)**

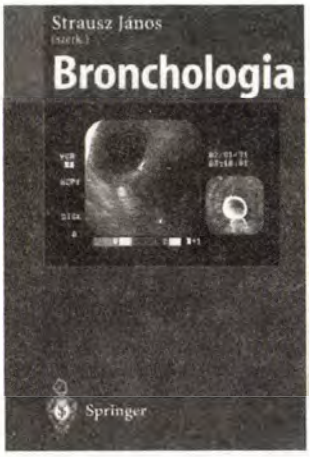
FENORIN

SZIRUP 125 ml (s-karboximetilcisztein)

EXPECTORÁNS
ANTIBIOTIKUMOKKAL EGYÜTT ADHATÓ.
SZORBITOLT NEM TARTALMAZ.

Fogy. ár: 125 ml 6,25 g 437,- Ft.

PDP Pharma



Strausz János (szerk.): **BRONCHOLÓGIA**

A hörgők endoszkópos vizsgálatát nemcsak a pulmonológusok, hanem gyermekgyógyászok, fül-orr-gégészek, aneszteziológusok és mellkassebészek is végzik.
Ez a könyv hazánkban évtizedes hiányt pótol. Megírását gyakorlati szempontok vezérelték.
156 oldal, 26 színes fotó, 1690,— Ft.

Megrendelőlap

Alulírott megrendelem: Strausz János (szerk.) Bronchológia című könyvét ..... példányban.

Megrendelő neve: .....

Címe: .....

Számla címzettje: .....

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

ÉRBETEGSÉGEK

Raynaud-fenomén, „Grand round" sorozat. Dowd, P., Goldsmith, P. és mtsai (Univ. College London Med. School): Lancet, 1995, *346,* 283.

Maurice Raynaud 1862-ben írta le a róla elnevezett tünetegyüttest, amely hidegben jelentkező, ujjakon látható elfehéredést jelent, melyet erythema, illetve cianózis előz meg. A jelenség okát a központi idegrendszer vaszkuláris beidegzésének fokozott érzékenységében látta („local syncope"). A századfordulón Jonathan Hutchinson fedezte fel, hogy multikauzális elváltozásról van szó, leggyakrabban a szisztémás szklerózis kísérőjelensége, de lehet gyógyszer kiváltotta, vagy foglalkozási ártalom. Thomas Lewis lokális ártalomnak vélte az elváltozást. A bőr vaszkuláris tónusa alfa-1-adrenerg vazokonstriktor befolyás alatt áll, reflexes vazodilatációval. A szabályozás neurális és biokémiai mechanizmussal történik, középpontjában az endotheliummal, mint aktív résztvevővel. Felfedezték a calcitonin-gén eredetű peptidet (CGRP), amely az egyik legerősebb vazodilatátor. A CGRP a szenzoros idegsejtek neuropeptidje, amely szoros kapcsolatban van emberben a bőr mikrovaszkulatúrájával. Új endothelium eredetű mediátorokat is felderítettek, úm. nitrogén-oxid, amely vazodilatátor és az endothelin-1, amely vazokonstriktor tulajdonságú.

A szerzők három beteg ismertetésének keretében (32 éves nővér primer Raynaud-fenoménnel, 68 éves háziasszony szisztémás sclerosisához társult a betegsége és egy 32 éves férfi, akinél vibrációs ártalomként jelentkezett az elváltozás) foglalkoznak a betegség újabb kutatási eredményeivel.

Az utóbbi időben jelentősen megnőttek ismereteink a vérkeringés helyi szabályozásáról, amelyben a perivascularis idegi plexus és az endothelium játszik kiemelkedő szerepet. A perivaszkuláris idegi szabályozás a véredény tónus szabályozásában a szimpatikus, intramuralis, szenzomotoros és paraszimpatikus perivaszkuláris idegeken keresztül vesz részt. A noradrenalin és acetilcholin mediátorokon túl újabban felfedezett vegyületek is szerepet játszanak a neurotranszmisszióban: ATP, neuropeptid Y, a vazoaktív intesztinális peptid (VIP) és a CGRP. Az endothelium receptorainak különböző vazoaktív anyagok révén történő stimulációja vazodilatációt (endothelium eredetű relaxációs factor = EDRF), vagy vazokonstrikciót eredményez. Az endothelin nevű peptid szintén vazokonstrikciót okoz. A kétféle hatás egyensúlya változhat különböző fiziológiai, illetve pathofiziológiai körülmények között.

Az endothelium közvetítette értágulat ATP, adenozin-5-difoszfataze (ATP), arachidonsav P-anyag, neurokinin, A,5-hidroxitriptamin, bradikinin és egyéb mediátorok révén jön létre. A receptorok különböző altípusai (az endothelen és a simaizmokon) a különböző mediátoranyagok révén eltérő hatást eredményeznek. Pl. a P2x purinreceptor az erek simaizmán ATP közvetítette érszűkületet okoz, de ugyanezen receptor az endothelialis sejten értágulatot vált ki. Az endothelium közvetítette különböző anyagok érszűkületet eredményeznek: ilyen a noradrenalin, thrombin, extracelluláris hyperkalaemia, hypoxia és az erek nyújtása (az endotheliális Ca-csatornák révén).

A calcitonin-gen-eredetű peptid 37 aminósavból áll. A központi és perifériás idegrendszer számos részén CGRP-szerű immunreaktivitás mutatható ki. A CGRP a plazmában kering és a véredények receptorain hat. Vazodilatációs hatása endothelium függő vagy endothelium független mechanizmusú (mindkét hatás a ciklikus AMP, illetve GMP szint növekedése révén érvényesül). A bőr mikrovaszkuláris endothel sejtjeiben a CGRP és a PGP 9,5 mediátoroknak van a legnagyobb szerepük. Primer Raynaud-syndromában a PGP 9,5 kisfokú és a CGRP érzékeny immunorekatív idegszálak nagyfokú csökkenését lehetett kimutatni. A Raynaud-jelenség kiváltásában ugyanis az axon reflex vazodilatator mechanizmus játszik fontos szerepet az alacsony hőmérsékleti körülmények között.

A kezelésben elsődleges a végtagok melegen tartása (gyapjúkesztyű, zokni viselése), a hideg expozíció, az átnedvesedés kerülése. Gyógyszeresen a Ca-antagonista szerek (nifedipin 10—80 mg, slow-release formában, vagy diltiazem 60—120 mg, háromszor naponta). Ha a mellékhatások miatt nem tolerálhatók, lokalis értágító kezelés javasolt (1—2%-os hexil-nicotinat kenőcs pl.) Szisztémás sclerosishoz társuló ujjakon levő ulcerációk kezelése nehezebb. Ha a Ca-csatorna blokkolók nem hatásosak, prostacyclin infúzió ajánlott, ha fertőzés is van, antibiotikummal. Amióta ismert, hogy a végtagok bőrében a CGRP-tartalmú idegszálak csökkent mennyiségben vannak jelen, a kezelésben a CGRP-infúzió is szóba jön. Egy randomizált, placeboval ellenőrzött vizsgálat során iv. CGRP-infúzióval (0,6 μg/min 3 óra — 5 napos időtartamban) kezelve a betegeket, azt jól tűrték, lényeges vérnyomáscsökkenés nélkül. Az infúzió során a bőr véráramlása szignifikánsan javult és a trofikus zavarok is enyhültek. A vibrációs ártalom következtében létrejövő szekunder formákban az ártalom kiküszöbölése javasolt. A harmadik bemutatott beteg tünetei nem voltak súlyosak és financiális kompenzáció hiányában diltiazem kezelésben részesült. 18 hónap múlva állapotában javulás következett be.

Orosz István dr.

Plasma-endothelin koncentráció hideg provokáció hatására primaer Raynaud-szindrómában. V. Bierbauer, A. és mtsai (Abt. Med., Poliklinik und Abt., Endokrinol., und Stoffwechsel, Zentrum f. Innere Med., der Univ., Marburg, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1995, *120,* 902.

Tüzetes kutatások ellenére a *primaer Raynaud-szindróma* (R. sz.) pathogenesise ma sincsen tisztázva. Felvetődött különböző vasoaktív anyagok szerepe, így a calcitonin-gén peptid, serotonin, thromboxan A_2 és a vérlemezkék aggregációja is; az utóbbi években viszont ide sorolták az *endothelint,* melynek három isoformája közül az ET-2-t mindeddig nem sikerült emberi plasmában kimutatni. Lényegesen kisebb vasokonstriktor aktivitása van az ET-3-nak, ami nem a cardiovascularis, hanem a központi idegrendszerben és az endokrin szisztémában termelődik, viszont érszűkítő hatása lényegesen kisebb, mint a másik két isoformáé.

Strukturálisan kígyóméreghez hasonló, az endothelsejtekben termelődő ET-1, in vitro és in vivo erős érszűkítő hatású peptid. A plasma-endothelin koncentráció olyan elváltozásokban magas, melyekben endothellaesio áll fennt.

A felvetődött kérdés az volt, hogyan változik az endothelinkoncentráció hideg hatására pr. R. sz.-ban és van-e valamilyen kapcsolata az érspasmus mértékével? Összesen 13 beteget vizsgáltak (5 ffi és 8 nő, átlagos életkoruk 33,2 év), akik pr. R. sz. gyanújával kerültek intézetbe a betegség jellegzetes tüneteivel. A provokáció a következőképpen történt: 20 perces szobahőmérsékleti akklimatizálódás után az egyik felső végtagot 3 percig + 10 °C fokú vízfürdőbe helyezték, majd utána megmérték a digitalis artériás nyomást a gyűrűsujjon, amit a másik kézen mért értékkel hasonlítottak össze. Ugyanígy történt az endothelinkoncentráció meghatározása a véna cubitiből vett vérben, mégpedig a hideghatás után 5—10 perc múlva.

A digitalis arteriás szisztolés nyomás a kontroll kéz ujjain változatlan maradt, a lehűtött végtagon viszont 30 Hgmm-rel csökkent, sőt egyes esetekben ennél is alacsonyabb volt.

A basalis endothelinkoncentráció pr. R. sz.-ás és kontroll esetekben nem különbözött egymástól, hasonlóan változatlan maradt, ha vasospasmus nem jött létre. R. sz.-ban viszont a hideg-expozíciónak kitett végtagban szignifikánsan emelkedett, ami annál a két betegnél volt a legkifejezettebb, akiknél teljes keringési stop következett be; mindebből arra a következtetésre jutottak, hogy az emelkedés mértéke a spasmus fokával arányos. Mindez a nem hűtött, vagyis a kontroll végtagon is kimutatható volt, jóllehet kisebb mértékben, annak ellenére, hogy itt érspasmust nem lehetett megállapítani. A legmagasabb koncentrációt az 5 perces időpontban találták, 10 perc után már csökkent, de még mindig a kiindulási érték felett volt. A másik kézen viszont az 5. percben talált ugyancsak magas koncent-

ráció a 10. percben visszatért az eredeti szintre.

A vizsgálatok elég egyértelműen igazolják, hogy hideg hatására a plasma endothelin tükör emelkedik, a basalis érték viszont nem különbözik az egészségesekétől. Hasonló és lényegesen magasabb koncentrációról számoltak be azokban a vizsgálatokban, ahol a hűtés +4 °C-os vízben 5 percig tartott és az érspasmus kifejezettebb volt. Az endothelinnek csak egy része kerül a keringésbe, másik hányada a szövetekbe jut és nem mérhető. Annak ellenére, hogy a vizsgálatok enyhe provokálás után történtek, az eredmények hasonlóak másokéhoz, amikor a műveletet hideg külső környezetben végezték; ilyenkor az alapérték is magas volt, ami megváltozott endothelfunkcióra, ill. ismételt Raynaud-kóros rohamokra vezethető vissza.

Kérdés, hogy mi váltja ki? Sympathicus idegrendszeren keresztül létrejövő vasoaktív anyagok, v. endothelsejt sérülés, de szerepe lehet thrombin indukált endothélgénexpressziónak, ide számítva a véráramlás sebességének és viszkozitásának megváltozását stb. Mindezen tűnődve az endothelin elsősorban lokálisan ható mediátor, ami a megfelelő sejtekben keletkező elváltozások során kerül a vérbe és biztosan szerepe van a pr. R. sz. pathogenesisében.

Probléma viszont jelenleg is akad, elsősorban az, hogy nem lehet lokális endothelinkoncentrációt mérni és a plasmakoncentráció nem más, mint a jéghegy csúcsa. Ez az ún. „overspill" jelenség különben a katecholaminoknál is ismert, jó része ezért pontosan nem mérhető, amit az is nehezít, hogy az endothelin felezési ideje 3,6 perc, sőt állatkísérletekben ezen belül van. A további vizsgálatok célja a lokális endothelinkoncentráció vizsgálata a digitalis arteriákban, hideg hatására és a sympathicus idegrendszer blokádja után. Ígéretes lehet endothelin-receptor antagonisták alkalmazása ahhoz, hogy pathogenetikai szerepét pr. R. sz.-ban pontosabban ismerjék.

Bán András dr.

Aktivált thrombocyták és thrombocyta aggregáció az atheroscleroticus endothelen. Pathophysiologiás szemlélet és új terápiás koncepció. Pongratz, G. és mtsai (Med. Klinik II und Poliklinik der Univ. Erlangen-Nürnberg, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1995, *120,* 1009.

Az atherosclerosis mai szemléletében a megváltozott endothelstruktúrán és az alvadási plasmafaktorokon kívül a thrombocytáknak is fontos szerepük van, melyek aktiválódva aggregálódnak és az endothelen megtapadva a folyamatot lépcsőszerűen katalizálják. Az ép endothelből felszabaduló nitrogén-monoxid és prostacyclin ezt a folyamatot fékezi, akárcsak adenosindiphosphatadok, viszont ha az endothel károsodik, mindezek termelése visszaszorul, aminek következtében a vérlemezkék aggregációja során thrombus keletkezik.

A megváltozott, tehát kóros endothelben több mediátor keletkezik, mely a thrombocyta-membránon a glyocprotein(GP)-receptor ligandok tisztét tölti be. Mindez egy igen szemléletes ábrán van feltüntetve, ahol a subendotheliumban felszaporodott mediatorok: vWillebrand-faktor, fibronectin, laminin és kollagén hatására a thrombocyták aktiválódnak és az endothelhez rögzülnek. ADP és thrombin viszont az arachidonsav-anyagcsere megkerülésével is képes erre. Aktivált thrombocytákban aztán a GP-IIb/IIIa-receptorok téralkatának megváltozása következtében ezeket ligandok kapcsolják össze (fibrinogén), aminek aggregáció a következménye. *A legerősebb thrombocytaaktivátor a thrombin,* minek újbóli keletkezését intakt endothelen ellenreguláló faktorok, mint „Tissue-Factor-Pathway-Inhibitor" (TFPI) vagy a thrombomodulin-függő C-protein rendszer ellensúlyozza: ez a folyamat azonban a sclerotikus endothellaesióban zavart. További thrombingeneratióban lényeges szerepe van a szöveti faktornak [„Tissue Factor" (TF)]. A slcerotikus plakk belsejében makrophagok és lipophagok módosult LDL révén képesek újabb szöveti faktor szintézisre és felszabadítására: mindennek thrombin lokális és masszív felszaporodása a következménye. A folyamat szabályozásában szerepe van az extrinsic és intrinsic véralvadásnak, ezen belül a X, Xa, a VIIa alvadási faktornak, melyek során a prothrombinból thrombin keletkezik. A GP-II/b/IIIa receptorok azonban az arachidonanyagcsere útján is aktiválódhatnak. Cyclooxygenase és thromboxan-synthetase hatására az arachidonsavból Thromboxan A_2 (TXA_2) keletkezik, ami egymaga képes a fenti receptor aktiválására és ezért a vérlemezkék granuláiból olyan anyagok szabadulnak fel, mint az adenosindiphosphat vagy a serotonin. Az aktivált thrombocytákból különböző mediátorok szabadulnak fel: az α-granulákból P-selektin, thrombocyta növekedési faktor (PGF), fibrinogén, vWillebrand-faktor, V-faktor, fibronectin, β-thromboglobulin, 4-thrombocyta-faktor, thrombospondin. Az elektrondenz szemcsék termékei a serotonin, Ca-ionok, ADP és ATP, míg a lysosomális szemcsékből savi-hydrolase válik szabaddá. P-selektin hatására polymorhmagvú granulocyták, monocyták adhesiója jön létre a vérlemezkecsomón. Az adhaesioval ellentétben az *aggregáció kizárólag a GP-Ib/IIIa receptor úton megy végbe,* aminek feltétele a receptor aktív állapota. Az aktivált receptorhoz fibrinogen (kis mennyiségben vWF) kötődik és az így keletkezett ligand-receptorkötés folytán további aggregáció következik be.

A terápia sokrétű. A cyclooxygenase-t *irreverzíbilisen gátolja az aszpirin.* Ennek során a TXA_2 keletkezése, vagyis a *thrombocyta-aktiválás és szekréció gátolt lesz,* amit cardiovascularis betegségek thrombosis prevenciójában világszerte alkalmaznak. Sajnos, a folyamattal együtt a prostacyclin (PGI_2) szintézise is csökken és hasonlóan csökken a thrombocyta-aktiválást gátló physiologiás inhibitorok szintje is. A cyclooxygenase gátlásnak nincs hatása a thrombin indukált GP-IIb/IIIa receptorokra és nem befolyásolja az aszpirin az α-szemcsékből keletkező ADV v. thrombin-indukált szekréciót sem.

TXA_2-synthetase keletkezését kevés szer gátolja, melyeket klinikailag is teszteltek, sajnos az eredmények instabil anginában csalódást keltettek. Az említett szerek a thromboxan/prostaglandin-endoperoxid-receptort blokkolják és ennek révén gátolják a TXA_2/közvetített thrombocyta-aktiválási folyamatot és hasonlóképpen a szekréciót. Ilyen hatású szer pl. a Ridogrel (R68070), de klinikai beteganyagon még nincsenek végleges adatok, annak ellenére, hogy igen erősen gátolja TXA_2 synthetase-t. Per os adva legalább annyira gátolja a vérlemezkeaggregációt, mint az aszpirin. Randomizált beteganyagon vizsgálva kitűnt, hogy nem jobb annál.

A thrombocyta-aktiválásban, -szekrécióban és -aggregációban kulcsszerepe van a thrombinnak, melyet a *heparin-antithrombin III* inaktiválni képes. Heparinnal együtt a folyamat több, mint ezerszeresére gyorsul. Az alvadékból felszabaduló thrombinra viszont a heparin alig hat. A direkt-thrombininhibitorok hatásához cofaktorra, mint AT-III, tulajdonképpen nincs szükség. Egyes közlemények jónak ítélték Argatroban — egy új direkt thrombininhibitor-hatását infarktusban, amit azonban nagyobb beteganyagon kellene vizsgálni; rebound fenoménről már beszámoltak. Hasonló hatású a D-Phe-L-Pro-L-Arginyl-chloro-methyl-keton (PPACK), ami modellkísérletekben ígéretesnek mutatkozott. Hirudin irreverzíblilisen gátolja a thrombinnak minden lényeges effektusát, ideszámítva a vérlemezkék aktiválását és a fibrinogén hasadást monomerekre. Géntechnológiával sikerült rekombináns hirudint előállítani (r-Hirudin, CGP 39393) ami jobbnak bizonyult, mint a heparin percutan transluminalis angioplasticában és instabil anginában, jóllehet a késői recidívák időpontjában nem volt különbség. Thrombolysis után az újabb elzáródás mértéke ugyan csökkent, viszont a vérzésrizikó fokozódott.

Prostaglandin és PGI_2 analógok a cAMP tükör növelése útján hatnak a thrombocytákban, amivel párhuzamosan csökken a Ca-ion koncentráció és ezzel együtt az aktiválási folyamat. PGI_2 és iloprost (analóg szer) hatékonyságát korlátozza a vérnyomásnak és a szöveti plasminogén-aktivátor fibrinolyticus hatásának a csökkenése. *Ticlopidin hatására megváltozik a thrombocytákon az ADP receptor,* emiatt a GP-IIb/IIIa receptor nem aktiválódik, vagyis elmarad az aggregáció. Átmeneti ishaemiás attakokban (TIA) v. ún. „minor stroke"-ban a ticlopodin lényegesen hatásosabb volt, mint az aszpirin. Instabil anginában és szívinfarktusban ugyancsak jónak bizonyult. A GP-IIb/IIIa receptorokhoz fibrinogén kötődik és hidak keletkezésével bekövetkezik az aggregáció. Olyan peptidek, melyek arginin-glycin-arginin szekvenciát

tartalmaznak, a CP-IIb/IIIa receptort megkötik, ilyképpen lehetetlenné válik a keringő ligandok kapcsolódása. Ennek a csoportnak egyes képviselői állatkísérletekben aktikoaguláns hatásúak voltak, és ezt instabil anginában is megerősítették (Integrelin és ciklikus MK-852-peptid). Klinikailag *monoklonalis antitesteket* is kipróbáltak c7E3 *(Fab-fragmentum)*, mivel elég gyorsan 85%-os thrombocyta aggregáció érhető el. Az esetek 5%-ában immunizáció jött létre: az eredmények sokat ígérőek instabil anginában és PTCA-ban. Egy hónapos kezelés után mintegy harmaddal csökkent az ischaemiás szövődmények száma, összehasonlítva nitrátok, heparin és aszpirin kezeléssel, viszont a vérzések aránya kétszeres volt az előbbi csoportokénak, beleszámítva agyvérzést is.

Az *oralis antikoagulánsok* hatása ismert, ezek a II, VII, IX és X. faktorok és thrombin keletkezését gátolják. Hatásukkal egyidőben csökken az antithrombotikus C- és S-protein, és a thromboemboliás szövődményeket mindenképpen csökkentik, jóllehet ez vérzések kockázatának növekedésével jár együtt. Az *aggregáció csökkentéséhez* szükséges a plasma fibrinogén csökkentése, amire az ismert lipidcsökkentők nem alkalmasak, Ancrod ugyan hasítja, de gyakori immunizálás korlátozza alkalmazását. Rekombináns úton előállított C-protein állatkísérletekben eredményes volt, betegeknek is adják. Perspektivikus az ún. anti-sens technológia, mellyel egy bizonyos gén funkcióját specifikusan fel lehet függeszteni, amivel párhuzamosan a nem kívánt faktorok expresszivitását szelektíve lehet gátolni. Az eredményekre még várni kell. Számolni kell antithrombotikus anyagok lokális célba juttatásával, melyek az elzáródás helyén nagy koncentrációban vethetők be.

Bán András dr.

A thoracalis aorta arteriosclerosisa, mint a szisztémás embolusok forrása. Mitusch, R. és mtsai (Klinik für Kardiologie und Inst., für Pathologie der Med. Universität, Lübeck, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1995, *120,* 353.

Az aortának, mint embóliaforrásnak a szerepét még ma is csak részben lehet kideríteni, aminek legfőbb oka a diagnosztikus módszerek tökéletlensége, melyek alkalmatlanok ahhoz, hogy egyértelmű választ adjanak klinikai összehasonlító vizsgálatokra. A dignosztikus hézagot transoesophageális echocardiográfiával sikerült áthidalni, de még ma is csak szórványos megfigyelések és kisebb tanulmányok foglalkoznak azzal a problémával, hogy az aortának melyik szakasza a leggyakoribb embóliaforrás.

A két intézet munkatársai klinikopathologiai vizsgálat keretén belül vizsgálták ezt a kérdést, kapcsolatot keresve az atheromatosis mértéke és lokalizációja között, mégpedig nemcsak az orta különböző szakaszain, hanem a carotisok és az agyalapi arteriákhoz tartozó cerebrális területekben is; szóba került maga a szív is, mint potenciális embóliaforrás. A tanulmányban 120 konszekutív sectio eredményét elemezték 65 férfinál és 55 nőnél, akiknek 71 év volt az átlagos életkoruk. A vizsgálat foglalkozott az arteriosclerosis rizikófaktoraival, az egyes esetekről tájékoztatták a kezelőorvosokat, figyelembe véve a régebbi leleteket. A különböző eltéréseket a thoracalis aorta ascendáló és descendáló szakaszán, valamint az aortaíven regisztrálták és súlyosságuk szerint osztályozták; ezek szerint az említett szakszokon lipidosist, fibrotikus, meszes és komplex plakkokat különböztettek meg és aszerint, hogy találtak-e embóliát vagy sem, két csoportra bontották. Embólia 39 betegben fordult elő, amit tulajdonképpen a sectio derített ki. Kérdés, hogy ezt szignifikánsnak lehetett-e tekinteni, összehasonlítva azokkal, ahol az említett sclerotikus elváltozások ellenére embolizáció nem jött létre. Szignifikáns differenciát az aortaív fibrotikus és komplex plakkjainál figyeltek meg, míg a leszálló szakaszon ugyanez volt észlelhető meszes és komplex plakkok fennállásakor. Hasonlóképpen szignifikáns volt a különbség az ipszilaterális art. carotis nagyfokú szűkülete és az agyalapi arteriák közepes v. nagyfokú szűkülete esetében. A carotisszűkület akkor volt lényeges, ha meghaladta a 75%-ot v. a plakkok kifekélyesedtek. Cardiális embóliaforrásnak tekintették a pitvarfibrillatiót, lezajlott myocardiális infarktust, szív-aneurysmát, friss endocarditist és szívüregi thrombusok fennállását. Ezen szempontokat vizsgálva lényeges volt a szív-hypertrophia, ami a szerv tömegének a megnagyobbodásával járt együtt, továbbá a pitvarfibrillatio. Rizikófaktornak tekinthető a cukorbetegség és a hypercholesterinaemia is, ahol ugyancsak gyakoribb volt az embólia. Mindezt precíz számításokkal támasztották alá, amiből az tűnt ki, hogy az aorta ívén és leszálló szakaszán talált atherosclerotikus folyamatból származó embolizáció gyakoribb, mint az aorta felszálló szakaszán lévő plakkokból. Bizonytalan eredetű agyi infarktus 9 esetéből 7-ben találtak az aortaíven kifekélyesedett, részben thrombotikus plakkokat. Az ischaemiás agyi infarktusok jó részét nem ismerték fel klinikai vizsgálatokkal, melyek régebbiek voltak és éppen ezért kerülték el jelenlegi felvétel során a figyelmet.

Az embólia keletkezésében lényeges a plakk minősége, ahol egyaránt szerepel kifekélyesedés, friss, éppen behámosodott folyamat és lokális thrombosis. A diagnosztikában többen is hangsúlyozzák a transoesophageális echocardiographia szerepét. De nemcsak a cerebrális infarktusok, hanem a peripheriás embólusok jó része sem derült ki a kórfolyamat retrospektív elemzésekor, aminek az lehet az oka, hogy az aorta atherosIcerosisát mint potenciális embóliaforrást még mindig nem veszik komolyan tekintetbe. Erre csupán egy irodalmi adat utalna: pitvarfibrillációban a betegek közel felében lehetett CT-s vizsgálattal, már néma agyi infarktusokat kimutatni. Mindenképpen szükséges nagyobb beteganyag vizsgálata.

Bán András dr.

FOG- ÉS SZÁJBETEGSÉGEK

A fogászati sebészet antibioterápiájának értékelése. Dupon, M. és mtsai (Service de Maladies infectieuses et Médecine interne, Hôpital Pellegrin, F-33076 Bordeaux, Franciaország): Presse Médicale 1994, *23,* 1803.

Már az ötödik konferencia a „Konszenzusért az antiinfekciózus terápiában" tartotta meg a Francia nyelvű Fertőzéses Patológus Társaság (SPILF), amely az endocarditis infectiosa (EI) prophylaxisával foglalkozott, ahol is kiderült a rendelkezésre álló adatok alapján, hogy a fogászati gyakorlatban alkalmazott antibioterápia elégtelen. Ugyanott kiemelést kapott az is, hogy az Orvosi Egyetemen (II. Bordeaux) belül az odontologia-képzés és -kutatás felelős ezért az elégtelenségért. Ez a tanulmány és megállapításai indították el azt a programot — a betegbiztosító támogatásával —, hogy analizálják a magán sebész-fogászok antibioterápiás gyakorlatát, hogy megmutassák, milyen indikáció és protokoll szerint kerülnek az antibiotikumok alkalmazásra.

A szerzők leírják a vizsgálati anyagot és az alkalmazott módszereket, az általában adott antibiotikumokat, a véletlenszerűen kiválasztott beteganyagot, a telefonos, vagy levél útján történt adatgyűjtést, az antibiotikum indikációját, az antibiotikum prophylaktikus vagy terápiás adagját. Az antibioprophylaxisban az EI-nál megszokott módszer szerint jártak el (Párizs, 1992.). Az adatokat statisztikailag is elemezték: (χ^2).

A Gironde kerületben a gyakorló sebészfogászok 583 esetben írtak elő antibiotikumokat, beleértve a szisztémás módon alkalmazottakat is (53%). A közlemény hat táblázata szemlélteti 308 betegnél a nyert adatokat, a kor és nem szerinti megoszlást, az antibioprophylaxisban használt antibiotikumokat, azok adagját a gyermekkorban (amoxicillin, clindamycin, pristinamycin), a fogászatban használt antibiotikumok gyógyulást szolgáló indikációit, az adagolás tartamát, a vonatkozó fogászati kórképeket, a per os adagolt antibiotikumok fogászati gyógyító értékeit, aszerint, hogy adagolásuk jogos volt-e vagy indokolatlan.

A konzerváló fogászat volt a fő alkalmazási területe az antibioterámpiának. Az antibioterápiát gyógyító szándékkal 86%-ban rendelték, részben corticoterápiával kiegészítve.

A terápiás indikációt érintve a szerzők megállapították, hogy nem találtak lényeges adatot arra, hogy a gyógyszerfelírások az EI megelőzésére utaltak volna. A levélben nyújtott antibioterápia minőségi alkalmazását illetően megállapították, hogy azt sokkal gyakrabban alkalmazták, mint

ahogy a gyakorló orvos jogosultnak vélte. Általában 26%-ban a kuratív antibiotikum-adagolás megfelelő volt. Az antibiotikum megválasztásában több bizonytalanság van. Nem logikus a kettős terápia és a kétfajta metacyclint követő amoxicillin-adagolás; összességében az antibiotikum megválasztását a terápiás előírások 20%-ában nem találták alkalmasnak. Ezzel szemben kontraindikációt nem észleltek. Az EI esetében 43%-ban nem feleltek meg a bevezetőben említett konferencia ajánlásainak.

201 esetben lehetőség nyílt arra, hogy a gyógyító céllal rendelt antibioterápiával foglalkozzanak, így meg tudták állapítani a gyógyszerek értékét, mennyiségét, az alkalmazás időtartamát. Az EI esetében alkalmazott antibioprophylaxis, illetve a protokoll nem volt alkalmas a Consensus Conferencia ajánlásának teljesítésére.

A szerzők vizsgálataik értékének megbeszélésében a következőket hangsúlyozzák:

1. A sebész-fogász gyógyszerfelírási jogát csak 1985-ben szabályozta a törvény. Ez magába foglalta azt is, hogy az orvostanhallgatókkal szemben a fogászati tanulmányokat végzettek gyógyszerfelírási joga korlátozott lett.

2. Az antibioterápiát prophylaktikusan az endocarditisek megelőzésére alkalmazták. Ezt a Conférence de Consensus határozatai alapján az endocarditisek és szövődményeik megelőzésében, kezelésében hasznosították. Megállapítást nyert, hogy a fogászati képzettségű orvosok hátrányban vannak az általános orvosok gyógyszerfelírási gyakorlatában. A bucco-endodentalis szférában olyan aero-anaerob flóra jelentkezett bőségesen, amely jelentős szerepet játszhat az infekciózus szövődmények, lokális elváltozásokban alkalmazott gyógyszerek megválasztásában. A korábban említett Consensust érintő Conferencia a prophylaktikus antibioterápiát az EI-ra vonatkoztatta. Ez meghatározta az antibiotikumok nemét és adagját, az alkalmazás időtartamát. Mindez érinti a fogász-sebészi beavatkozásokat s utal a rizikós területre, amely specikális kezelést igényel, vagy sem.

A szerzők kutatásuk során megállapították azt is, hogy a prophylaktikusan alkalmazott 37 esetben az indikáció alapját a klinikai, esetleg a radiológiai elváltozások támasztják alá.

Az antibiotikumok megválasztása könnyebb, ha ismerjük a bakteriológiai eredményt, úgy az endo-buccalis flórát illetően, mint az antibiotikumok pharmakodynamiás jellemzőit. A klinikai tanulmányok nem túlzottan nagy számúak, hogy a választás megfelelően értékelhető legyen. Az antibiotikum spektruma érintheti az anaerobokat, ahol az aminopenicillinek értékesek lehetnek együtt a β-lactamase gátlókkal, vagy a metronidazzal kapcsolt macrolidekkel. Ez utóbbiak közül többet is kiemelnek az értékelésükben.

A leggyakrabban előírt antibiotikumok a β-lactamok, amelyek közül leginkább az ampicillinek kerülnek felhasználásra. A rendelések 19%-a macrolideket, vagy a tetracyclineket érinti; kevésbé aktívak a Gram-negatív anaerobokkal szemben. Az első, vagy második generációs cephalosporinok kisebb aktivitást mutatnak az enterococcusokkal és az anaerob kórokozókkal szemben.

Végezetül a szerzők hangsúlyozzák, hogy a fogász-sebész szabadon és gyakran ír fel antibiotikumokat. Ezeket leggyakrabban a gyógyító tevékenységhez adaptálják. Valós korrekt metodológiához kapcsolt munka szükséges ahhoz, hogy az odontostomatologiában alkalmazott antibioterápiában a bizonytalanság megfelelően tisztázódjék. A fertőzéses endocarditis antibioprophylaxisában az antibiotikum felírások nem alkalmasak az újabb adatok értékelésében.

Kövér Béla dr.

Makroglossia. Murthy, P. és Laing, M. R. (Raigmore Hospital NHS Trust, Inverness, Egyesült Királyság): BMJ, 1994, *309*, 1386.

A folyóirat „eredeti közlemények" c. rovatában megjelent cikk tulajdonképpen a makroglossia különböző okait és formáit ismerteti azzal a megjegyzéssel, hogy a sebészeti és konzervatív gyógyszeres kezelésen kívül a betegeknek hosszan tartó psychologiai segítségre is szükségük van. Hagyományos definíció szerint olyan nyelvet értenek alatta, melynek a csúcsa túlér a fogsoron, illetve az alveoluson. Egyrészt el kell dönteni, hogy valóban nagyobb nyelvről van-e szó, vagy csak egyszerűen olyan állapotról, mikor az alsó állkapocs fejlődési zavara miatt (mikrognathia) tűnik nagyobbnak anatómiai elváltozás nélkül.

A valódi formára a szerv hypertrophiája és hyperplasiája jellemző az izomzat megnagyobbodásával, hisotpathologiai elváltozásokkal vagy azok nélkül.

Gyermekekben hypothyreosis, lymphangioma, anyagcserezavarok és kromoszómarendellenességeknek (Beckwith—Wiedemann-szindróma) lehet a következménye. Felnőttekben primaer és secundaer amyloidosis, benignus és malignus térszűkítő folyamatok — hygroma cysticum, dermoid cysta, neurofibromatosis, granulosa sejttumor, rhabdomyosarkoma — azonkívül akromegalia, angio-oedema, lymphoma, lues, tbc stb. szövődménye lehet. Jól ismert tünet a pseudomakroglossia, amikor a nyelv normális, csak éppen kilóg a szájból: Down-kór, Pierre—Robin-szindróma és szélütés tünete.

Szövődményei közül a leglényegesebb, amikor fekvés során hátracsúszik és légzési nehézséget okoz, ami olyan fokú lehet, hogy sebészeti beavatkozást von maga után. Kisebb szövődmény a fekély, esetleg nekrózis, ami legtöbbször a nyelvcsúcson látszik. A diagnosztikában nemcsak a nyelv nagyságát, hanem színét és konzisztenciáját is vizsgálni kell. Lokalizált eltérések természetének a kiderítésében a szövettan elengedhetetlen.

Az effektív terápia multidisciplináris, gyermekeknél pedig orthodontikai, különösen azokban az esetekben, amikor a szerv egy részét el kell távolítani. A gyógyszeres kezelés eléggé korlátozott, többnyire az alapbetegségével azonos. Corticosteroidok akut légzési obstrukcióban, postoperativ oedema csökkentésében javasoltak.

A glossectomia lehet parciális, de csak akkor, ha az elváltozás jóindulatú, különben az egész szervet el kell távolítani.

A rehabilitációban a figyelem orthodontikai gondozásra és psychoterápiára irányuljon, ami azért fontos, hogy ezek a betegek megtalálják a társadalomban a helyüket.

Bán András dr.

GASTROENTEROLOGIA

Naponta egy ízben adott 10 vagy 20 mg Omeprazol a reflux oesophagitis kiújulásának megelőzésében. Bate, C. M. és mtsai (Royal Albert Edward Infirmary, Wigan, UK, and Mater Misericordiae Hospital, Dublin, Írország): Gut, 1995, *36*, 492.

A napi egyszeri 20 mg omeprazol (Losec) igen hatásos e kórképben, sokkal jobb, mint pl. 2 × 150 mg ranitidin. Sőt, a napi 10 mg-os adag is elfogadható eredményt ad. A szerzők e 2 dosisú omeprazol jótékony hatását kívánták 1 éves vizsgálataikban tanulmányozni.

Ezért a megfelelő kísérleti körülmények biztosításával 193 olyan betegük vizsgálatát és kezelését végezték, akik mind klinikai, mind endoscopos szempontból már panasz-, illetve tünetmentesek voltak. Őket 4—8 hetes változtatásokkal, kettős vak kísérletben, placebo controllal vizsgálták 1 éven át vagy pedig addig, míg a jellegzetes hyperacid panaszok nem jelentkeztek. Azt találták, hogy mind a napi 10, mind a 20 mg-os adagú omeprazol significansan jobb hatású volt, mint a placebo (a tünetek jelentkezése és az endoscoppal igazolt relapsus terén egyaránt). Egyéves kezelés után az endoscoppal is igazolt remissiós arány a 10 mg-os csoportban 50%-os volt (34—66%), míg a 20 mg-ot szedők között 74% (62—86%); ugyanakkor a placebót kapókon mindössze 14% (2—26%). A tünetmentes, illetve minimális panaszokkal bírók aránya pedig a 10 mg-os csoportban 77%-nak bizonyult (64—89%), a 20 mg-osakon 83%-nak (73—93%), míg a placebosokon csak 34%-nak (16—52%). Előzőleg értékelték az 1—3 hónapos eredményeket is: természetesen, itt általában magasabb volt a remissióban levők aránya mind tünetmentesség, mind az endoscopos lelet szempontjából.

Eredményeik alapján bizonyítottnak látják a naponta egyszer adott omeprazol hatásosságát a reflux oesophagitis exacerbatiójának megelőzésében s miután a betegek egy részében e hatást 10 mg hatóanyag alkalmazásával is sikerült elérniük, ezt javasolják kezdő adagként. Amennyiben ennek

hatása nem kielégítő, érdemes a dosist napi 20 mg-ra felemelni.

Major László dr.

A Helicobacter pylori-fertőzés a gyomorrák és gyomorlymphoma kóroki tényezője; WHO consensusmegbeszélés jelentése. Kuipers, E. J. és mtsai. (Amsterdam); Ned. Tijdschr. Geneesk., 1995, *139*, 709.

Már egy jó ideje utaltak arra, hogy idült gastritis a gyomornyálkahahártya atrófiáját és metaplasiáját okozhatja. Mindkét elváltozás fokozza a gyomor-cc. kockázatát. A Helicobacter pylorit először 1982-ben tenyésztették ki, azóta bebizonyosodott, hogy ez a bacterium a leggyakoribb okozója a gastritisnek. Ez az állítás azon alapul, hogy a H. pylorival történt fertőzésnél acut gastritis kezeletkezik, a H. pylori colonisatiójánál a gyulladás szövettani jelei mutatkoznak, a gyulladás eltűnik a fertőzés eradicatiójánál. A fertőzés ritkán szűnik meg spontán, a fertőzött személyek életük végéig az idült activ persistáló gyomornyálkahártya gyulladásától szenvednek. Ezen alapozva kutatták évek óta a H. pylori lehetséges szerepét a gyomor-cc. keletkezésében. Utóbbi időben a mucosához társuló lymphoid szövetből álló gyomor-lymphoma keletkezésében is gyanúba került a H. pylori szerepe. 1994-ben Lyonban a WHO rákkutatással foglalkozó részlege vizsgálta meg az eddig ismertté vált idült gyulladásokhoz tartozó carcinogén ismereteket: a schistosomiasis és a hólyag-bél-cc. viszonyát, a máj és csontfertőzések viszonyát a cholangio-cc.-hoz, valamint a H. pylori fertőzés viszonyát a gyomor-cc.-hez és -lymphomához. A H. pylori és cc., valamint lymphoma keletkezését a gyomorban több oldalról világították meg, geografiai, szociál-gazdasági szempontból, esetek és betegek kontrollvizsgálata alapján kerültek megbeszélésre. A geografikus és szociál-ökonomikus vizsgálatok 9 közleményben szerepeltek, különböző népcsoportokban a H. pylori fertőzések és a gyomor-cc. prevalentiáját hasonlították össze. Statisztikailag significansan bizonyított a bact. fertőzés és a gyomor-cc. incidentiája közötti összefüggés. A fejlett országokban az alsóbb néposztályokban gyakori a kettő összefüggése, utóbbi években csökkent a gyomor-cc. incidentiája és ugyanitt a H. pylori prevalentiája is csökkent. Az afrikai országokban sem áll fenn a feltételezett gyomor-cc. incidentia csökkenése. Esetenkint 11 publikácio foglalkozott a H. pylori és a gyomor-cc. együttes előfordulásával. A rákbetegek 59—83%-ánál volt H. pylori fertőzöttség. Mindenesetre az atrófiássá vált gyomornyálakhártyában csökken a H. pylori colonisatiós sűrűsége. A gyomor-lymphomások 93—98%-ánál megállapítható volt a H. pylori fertőzés. Mindezek csak azt bizonyítják, hogy a gyomor-cc.-seknél és lymphomásoknál gyakrabban fordul elő H. pylori fertőzés. A retrospective folyó betegvizsgálatokkal 2,5 év alatt 10 közlemény foglalkozott. Egy 116 gyomor-cc-s holland csoport lett összehasonlítva az egyik vizsgálatban egy megfelelő nem cc-s csoporttal, főleg a H. pylori szerepét tisztázták a vizsgálatok. A 10 vizsgálatból 6-ban a gyomor-cc-sek statisztikailag gyakrabban voltak H. pylorival fertőzöttek. Ezek alátámasztják az összefüggést a H. pylori és a gyomor-cc. között. Mindenesetre számítani kell a fertőzés kialvására az atrófiás gastritis kialakulásánál, ami befolyásolhatja a retrospectiv vizsgálatok adatait. A lehetséges összefüggést a H. pylori és a gyomor-cc. közötti összefüggést 4 vizsgálat kutatta. Az eredményeik bizonyítják legmarkánsabban a H. pylori szerepét a gyomor-cc. kialakulásában. A 3—25 év óta gyűjtött serumok alapján összehasonlították a H. pylori prevalentiáját a közben gyomor-cc.-sé váltak és megfelelő controllcsoport serumadatait. 3 öt évnél hosszabban tartó vizsgálatnál is signifikánsan bizonyított a H. pylori gyomorrákot eredményező hatása. A közben gyomor-cc.-sá váltaknál a hibásan negatívnak bizonyult H. pylorisok száma bizonnyal nagyobb, a közben kialudt infectio miatt, mely a bekövetkezett atrófia és metaplasia miatt állt elő. A lymphomák is gyakrabban fordultak elő a H. pylori fertőzötteknél. Az atrófiás gastritis és intestinalis metaplasia fokozza a gyomor-cc. kockázatát. Önként jelentkezőkön Amsterdamban 115 gastroscopiát végeztek 1980-ban, 1993-ban ezt megismételték biopsiával együtt; az atrófia és metaplasia csak a H. pylori fertőzötteknél fordult elő.

Gyomorlymphomásoknál a H. pylori eradicatiója 6 beteg közül 5-nél komplett tumorregressiót eredményezett. A WHO consensus-összejövetel megállapította, hogy a H. pylori az embernél carcinogén hatású. A megállapítás klinikai következményeit a jövőben kell meghatározni. Pillanatnyilag a H. pylori eradicatiója csak azoknál indokolt, akiknél dokumentált peptikus fekélyek fordulnak elő. A carcinoma és lymphoma preventionál a megelőzést korlátozza a nagy infectiós prevalentia, az ideális therapia hiánya és a H. pylori törzsek közötti nagy diverzitás.

Ribiczey Sándor dr.

Diabetes mellitus, mint a pancreas carcinoma rizikófaktora. Metaanalysis. Everhart, J. és Wright, D. (Division of Digestive Diseases and Nutrition, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Bethesda, Md.) JAMA, 1995, *273*, 1605.

Az újonnan megállapított pancreas carcinoma eseteiben az alapbetegség klinikai jeleként gyakran mutatható ki diabetes mellitus. Ennek az összefüggésnek ismeretében a kérdést áttekintők gyakran arra is következtetnek, hogy a diabetes a pancreas carcinoma egyik rizikófaktora. Utóbbi lehetséges összefüggést vizsgálták meg metaanalytikus tanulmány keretében. A feldolgozáshoz kritéiumként szabták meg azt, hogy a diabetes a pancreas carcinoma diagnosisa, vagy a beteg halála előtt legalább egy évvel korábban már ismert kellett legyen. Másik kiritérium szerint az adatoknak alkalmasnak kellett lenniök relatív kockázat és konfidencia kiszámítására. Az összes adat együttes értékelésével a diabetesesek relatív kockázata a nem diabetesesekhez viszonyítva 2,1 volt, 1,6 és 2,8 megbízhatósági határokkal. 2,6-os relatív rizikó volt megállapítható 9 nagy csoportokat feldolgozó tanulmányban és csak 1,8 volt a 11 kontrollált esettanulmányban. Legkevesebb 5 éves diabetes tartam 2,0 relatív kockázatot jelentett. Az összesen 20 tanulmány közül 18-ban volt pozitív társulás az előzetesen kimutatott diabetes mellitus és a pancreas carcinoma előfordulása között. A feldolgozott legtöbb tanulmány gyengéje, hogy a diabetes jellemzése nem kielégítő, a diabetes tartama sokszor a beteg bizonytalan bemondásán alapult. Csak két tanulmányban dolgozták fel elkülönítve az insulin-dependens és a nem insulin-dependens diabeteses betegek pancreas carcinomájának előfordulási gyakoriságát: minden pancreas carcinomás beteg a nem insulin-dependens típusba tartozott. A diabetes mellett további relatív kockázatot csak a dohányzással tudtak kimutatni. A tanulmány szerzői arra a következtetésre jutottak, hogy a diabetes valóságos kockázatot jelent pancreas carcinomára. A népességben a dohányzók arányának csökkenése és a diabetes gyakoribbá válása a későbbiekben a diabetesesek pancreas carcinomájának gyakoribbá válását eredményezheti.

Balázs Imre dr.

Ketoacidosis pankreatica. Kabadi, U. M. (VA Medical Center, Phoenix and University of Arizona School of Medicine, Tucson, AZ, USA): Postgrad. Med. J., 1995, *71*, 32.

A ketonuria és/vagy ketonaemia acidosissal vagy anélkül fellelhető hosszas éhezésben („éhezési ketosis"), nem kellően ellenőrzött cukorbajban („diabeteses ketoacidosis"), valamint nagyobb mennyiségű alkoholfogyasztás során („alkoholos ketoacidosis"). Ezeken túlmenően a szerző 3 betegén heveny hasnyálmirigy-gyulladás alkalmából észlelt ketoacidosist.

Intézetében 1989 óta ugyan 20 beteget vettek fel heveny pankreatitis miatt, azonban — főleg a fenti okok folytán — 17 betegen más kóroki tényezők álltak az anyagcserezavar hátterében, így e 3 beteg kórlefolyását ismerteti, kiken a ketoacidosis heveny hasnyálmirigy-gyulladásukkal függött össze.

Mindhárman fehér férfiak voltak, 40—53 év közöttiek. 2 esetben a pankreatitist V. typusú hyperlipidaemiával, míg egyben endoscopos retrograd cholangiopankreatographiával hoztak összefüggésbe. Ez utóbbi — legidősebb — betegüket el is

vesztették az adequát kezelés (folydékpótlás, antibioticum, laparotomia, resuscitatio) ellenére; a sectio igazolta a heveny haemorrhagiás hasnyálmirigy-gyulladás + hashártyagyulladás fennállását. A betegek laboratóriumi leletei közül kiemelendő az egy esetben alig emelkedett vércukorszint, a mérsékelten emelkedett ureaszint (2 beteg), az erősen csökkent HCO_3-érték (3), az emelkedett anion-rés (3), az emelkedett ketonszint (3), a mérsékelt fokú hypocalcaemia (2), az alacsonyabb (2), illetve a magasabb (1) pH-érték, a 10—26 Hgmm közötti hypokapnia (3), valamint a mindhárom betegen kifejezetten emelkedett amylase- (1740—2470 E/l), és lipase-szint (428—1180 E/l). Leukocytosist minden betegen észleltek (12,3—19,6 × 10^9/l), lázat egyben sem. A 2 fiatalabb hyperlipidaemiás beteg triglicerid szintje erősen emelkedett volt (45,0—52,2 mmol/l). Ők 15—17 napi kezelés után rendezett állapotban távoztak; mindketten évek óta szedtek gemfibrozolt.

A hasnyálmirigy-lipase közismerten elősegíti a helyi zsíremésztődést és elhalást, ha kiszivárog a mesenteriumba s ehhez gyakran társul hypocalcaemia is. E folyamatot előmozdítja a ketoacidosis. Meggyőződése a szerzőnek, hogy a heveny pankreatitishez társuló ketosis vagy ketoacidosis jól körülírt, bár eddig fel nem ismert syndroma, melyet a keringésben levő hasnyálmirigy eredetű, extrem magas lipase-szint idéz elő és tart fenn.

Major László dr.

A krónikus székrekedés diagnosztikája. Thiede, A., Kraemer, M. és Fuschs, K.-H. Chir. Universitätsklinik und Poliklinik, Würzburg, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1995, *120,* 449.

A szerzők egy kétségtelen aktuális probléma diagnosztikai kérdéseit foglalják össze, amit ma sem méltányolnak elterjedtségének és fontosságának megfelelően. A kr. obstipáció (kr. obst.) súlyos formája az USA lakosságának 2—5%-át érinti és egészében Németország lakosságának közel 20%-a szenved benne; a folyamat hátterében legtöbbször sokéves, v. akár évtizedes hashajtó-abúzus áll. A székrekedés meghatározó kritériuma jelenleg is eltérő, mivel jobbára az ürítésének gyakoriságára és konzisztenciájára vonatkozik, ami pontosan azokat a betegeket rekeszti ki, ahol a defekátum konzisztenciája ugyan pépes, jóllehet a legfőbb panaszok, mint pl. a puffadás és a hasi görcsök nagyon is nyilvánvalóak. Ide kell sorolni a rectumnak és a végbélnek, valamint a kismedencének a strukturális és funkcionális elváltozásait, ami több betegségnek lehet a következménye. Az idült székrekedéssel együtt járó betegségek három nagy csoportra oszthatók: 1. Endokrin betegségek és anyagcserezavarok, melyek jól ismertek. 2. Idegrendszeri betegségek, többek közt a Hirschsprung-f. toxikus megakolon, a plexus myentericus szerzett károsodása, Parkinson-kór és trauma obstipáció. 3. Gyakori a kr. obst. pszichiátriai kórképekben, elsősorban depresszióval kapcsolatban, viszont a legtöbb betegnél gyógyszeres eredetű (antikolinergiás szerek, triciklikus antidepresszívumok, neuroleptikumok stb.).

A közlemény gerince az *idült „idiopathiás" székrekedés,* melynek hátterében különböző mechanikus obstrukciót kiváltó elváltozások találhatók — a rectum nyálkahártya prolapszusa, rectocele, invaginació stb., de mindez funkcionális is lehet. Elég részletesen foglalkoznak az *anismussal,* aminek a lényege a m. puborectalis paradox kontrakciója a defekáció alatt. A m. puborectalis a gátizomzatnak, a m. levator aninak egy része, ami az anorectális átmeneti szakaszt elzárja a szeméremcsont felé húzódva, miáltal az anális bélszakasz és a rectum közötti szöglet megtörik. Normális esetekben székletürítés alkalmával ez a kacs ellazul, viszont ha a szög megnagyobbodik, akkor az anális szakasz szélesen, kráterszerűen megnyílik. Anismusban tehát a beteg arra kényszerül, hogy defekáció alatt a kontrahált kacs ellenállását fokozott haspréssel leküzdje, ami másodlagosan megint csak a kismedencei elégtelenséget növeli. Többek között ide sorolható a primaer idiopathiás lelassult kolon-motilitás, továbbá ennek kevert formái és maga a kolon irritabile is. Ez a folyamat (slow-transit-constipation) tulajdonképpen az egész kolonra kiterjed, jóllehet szegmentális formája is ismert. Anismusban a kolon és a rectum hisztopatológiai lelete normális. Nem sorolható ide: fissura, anális tumorok, Crohn-betegség, colitis ulcerosa és diverticulitis.

A kórfolyamat diagnosztikájában lépcsőzetes vizsgálatokat ajánlanak, ahol az anamnesis és az általános vizsgálat éppolyan fontos, mint a különféle műszeres és célzott eljárások. Nemcsak a székletürítés gyakorisága, hanem a széklet konzisztenciája is lényeges, azonkívül a hasprésre és a teljes kiürülésre, tenesmusra vonatkozó kérdések is. Nem egy esetben pl. hiányos fogazat, vagy rosszul illeszkedő protézis a kr. obst. oka. A proctologiai vizsgálatnak ki kell terjednie a m. levator ani működésére, a puborectalis kacs megnyílására haspré után, valamint az intussusceptióra is. Hirschsprung-betegségnél tanácsos a biopsziát a linea alba felett végezni és a nyálkahártyával együtt a submucosát is el kell távolítani ahhoz, hogy a jellemző acetylkolineszterázét ki lehessen mutatni.

Érdekes és sok szempontból új a kolon funkcionális diagnosztikáját tárgyaló rész. Ide tartozik a *kolon-tranzit vizsgálat,* a *defaecographia,* az *electromyographia* és a *ballon-teszt.* A kolontranzit sugárfogó anyaggal töltött emészthetetlen kapszulákkal történik, melyekből a beteg 6 napon keresztül mindennap egyet nyel le reggelije előtt (egyébként étkezési megszorítás nincs).

Ezek rtg-képen jól látszanak, megszámolhatók és rendes körülmények között hamar kiürülnek. A módszer roppant előnye nemcsak a lokalizáció, hanem a mennyiség ismerete. Mindenképpen kóros, ha a markereknek több mint 20%-a halmozódik fel, rendszerint a bal hemikolonban és/vagy a sigmabélben, illetve a rectumban. *Defaecographia*fal morphologiai és funkcionális elváltozásoknak egész sorát lehet felfedni. A módszer a medencefenék statikai állapotának a megítélésére, továbbá olyan elváltozások kimutatására alkalmas, ahol a klinikai és endoszkópiás módszerek elégtelenek. Pl. meg lehet vele ítélni a székelési művelet dinamikáját, perzisztáló m. puborectalis impressziót, egyszóval mindazt, amivel az anismus kideríthető. Mivel videokamerával egybekapcsolható, nem szükséges hozzá állandó orvosi felügyelet. Maga a kontrasztanyag legyen olyan konzisztenciájú, mint a normális széklet. *Electromyographia*fal a sphincter beidegzését vizsgálják, mégpedig gumikesztyűre erősített elektródokkal, amivel az idegingerület latenciaideje mérhető, akár nyugalomban defekálás alatt, ill. a bélkacs összehúzódása alkalmával. Értéke kr. obstr.-ban korlátozott. *Ballonpróbával* a rectum kapacitása és szenzibilitási zavara vizsgálható. Ennek az a lényege, hogy folyadékkal folyamatosan töltik és felszólítják a beteget, jelezze a székelési ingert. Ilyenkor a folyadékvolumenből meg lehet állapítani az anorectalis obstrukció mértékét. Fordítottja az expulziós teszt, amikor 50 ml konyhasót tartalmazó ballont vezetnek a végbélbe, amit a betegnek ki kell ürítenie; ha ez nem sikerül, akkor anorectalis obstrukció jöhet szóba; igaz, hogy diagnosztikus értéke behatárolt, mivel anismusban az eredmény sokszor azonos a kontrollokéval.

Bán András dr.

DIETÉTIKA

A koszorúér-betegség, a stroke okozta halálesetek rizikója és a C-vitamin-szint közötti kapcsolat idősek kohorsz vizsgálata alapján. Gale, C. R. és mtsai (Univ. of Southampton, U. K.): Br. med. J., 1995, *310,* 1563.

Az antioxidáns hatású vitaminok fontos szerepet játszhatnak a lowe density lipoproteinek oxidációjában, amennyiben a szabad gyökök termelődését csökkentve az atherogenitást is mérsékelni tudják. Nagy-Britanniában például a stroke és a kardiovaszkuláris betegségek előfordulása gyakoribb azokon a vidékeken, ahol a gyümölcs- és zöldségfogyasztás kisebb. Szerzők egy 20 éves prospektív, random szerint kiválasztott kohorsz vizsgálat során 65 éven felüli lakosság táplálkozási jellemzőit elemzeték Nagy-Britannia nyolc körzetében (Angliában 5, Skóciában 2, Walesben 1 körzetben), akiknél 1973 és 1974 között az Egészségügyi és Szociális Minisztérium diétás felmérést végzett.

730 egyén (387 férfi és 343 nő) adatait elemezték, akiknél egyhetes diéta pontos adatai rendelkezésre álltak és 1973—1974-ben a gerontológus az első vizsgálatkor stroke,

agyi érelmeszesedés vagy koszorúér-betegség tüneteit nem észlelte. Az utánkövetés során a táplálék összetételén kívül vizsgálták az előző félévben a testsúly, testmagasság és vérnyomásmérések mellett a plazma aszkorbinsav és a szérum koleszterin szintjét, a dohányzási szokásokat és a szedett gyógyszereket is.

Az életkor előrehaladtával a C-vitamin bevitele csökkent, a nők kevesebbet fogyasztottak, mint a férfiak. Csak 14 egyén szedett C-vitamin-tartalmú készítményt. A C-vitamin-felvétel és a plazma C-vitamin-tartalma közötti korrelációs koefficiens 0,52 volt. A dohányzók és nem dohányzók vitaminfelvétele között nem volt különbség, de a nem dohányzók C-vitamin plazmaszintjét 26,12 μmol/l-nek, a dohányosokét 21,58 μmol/l-nek találták.

A 20 éves utánkövetés során 643-an haltak meg. 124 esetben a halál stroke szövődménye volt. A halálozás gyakoribb volt azoknál, akik C-vitamin plazmaszintje alacsonyabb volt. A magasabb vérnyomásúaknál a stroke valószínűsége is nagyobb volt, a diasztolés vérnyomás-emelkedésnél a rizikó a duplájára emelkedett, de a magasabb szérum koleszterin koncentráció nem járt együtt a gyakoribb stroke-kal. A stroke okozta halálozás a testtömeg index, a dohányzás és a szociális helyzet között nem volt összefüggés. A fokozott C-vitamin-bevitellel párhuzamosan növekedett a fehérje, zsír, szénhidrát, calcium, vas és egyéb vitaminok bevitele is. 182 esetben koronaria eredetű szívbetegség miatt következett be a halál. A szerzők szemben a stroke esetekkel, nem találtak összefüggést a C-vitamin-bevitel és plazmaszint, valamint a koszorúér-betegség okozta halálozással egyik nemben sem. A magasabb szisztolés vérnyomás esetében a koszorúér-betegség előfordulása gyakoribb volt. Nem találtak összefüggést a koszorúér-betegség okozta halálozás és a dohányzás, szérum koleszterin szint, testtömeg index és a szociális helyzet között. Legfontosabb megállapításaik a következők voltak a vizsgálat alapján: 1. a low density lipoproteinek oxidációja az atherosclerosis tendenciáját fokozhatja. 2. A C-vitamin az egyik legfontosabb diétás eredetű antioxidáns. 3. A C-vitamin-felvétel és a plazma aszkorbinsav koncentrációja és a stroke okozta halálesetek között szoros összefüggés mutatható ki, de ilyen kapcsolat a koszorúér-betegség okozta halálozásban nem volt. 4. A szervezet C-vitamin-tartalma és a diasztolés vérnyomásérték a legerősebb kórjelző a stroke okozta halálesetekben. 5. Az antioxidáns vitaminok a cerebrovaszkuláris betegségek megelőzésében fontosak.

[Ref.: A stroke, a koszorúér-betegség és a perifériás verőérbetegség számos rizikófaktora ismert. Ezek némelyike egyik betegségben fontosabb szerepet játszik, mint a másikban. Pl. a dohányzás a perifériás érbetegségben fontos, a magasvérnyomásbetegség a stroke esetén jelentősebb, mint a koszorúér-betegségben, a magasabb szérum koleszterin szint fontosabb a koszorúér-betegségben, mint a stroke esetén. A folyóiratban egy időben jelent meg egy másik tanulmány, amely az alacsony C-vitamin-bevitel és a magasabb plazma fibrinogén koncentrációja között talált egyenes összefüggést (K.-T. Khaw és P. Woodhouse). Állatkísérletek alapján a C-vitamin enyhe vérnyomáscsökkentő hatású és a 2 g körüli napi bevitel során a szérum koleszterin szint is csökken és megelőzheti az LDL-koleszterin oxidációját is. További nagyszámú randomizált vizsgálat szükséges azonban a fenti kedvező hatás megerősítése céljából.]

Orosz István dr.

Limonádé-syndroma Nagy-Britanniában. Meijer Van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1995, *139*, 639.

Azok a gyermekek, akik túl sok gyümölcslevet isznak, étvágytalanokká válnak, hasmenésük van és elmaradnak a növekedésben. Ezt tapasztalták a Southampton General Hospitalban 8 egy- és kétéves gyermeknél, akik napi energiaszükségletük 30%-át gyümölcsléből nyerték (Arch. Dis. Child., 1995, *72*, 141—143). A legtöbb gyermek „squash"-t ivott, mely koncentrált gyümölcs, amihez vizet adnak. Nyugtalanság, étvágytalanság miatt kerültek gyermekorvoshoz. Hasmenésük volt és elmaradt a súlynövekedésük. Az anamnesisük és vizsgálatuk nem mutatott ki elváltozásokat, eltekintve a túl sok limonádéivástól. A kis betegek közül 3 másfél liter gyümölcslénél többet ivott naponta. A szülőket megkérték, hogy fokozatosan csökkentsék az adagokat, hogy fokozatosan hosszabbítsák az üveg-pohár limonádéadások közti időt. Erre mind a nyolc gyermeknél csökkentek a panaszok és súlyban is növekedtek. Az orvosok véleménye szerint a pathogenesis, a tünetek és a kezelésre bekövetkezett reactio eléggé összefüggő, hogy „squash drinking syndromáról" beszélhessenek. Ugyanezek a kutatók tovább tanulmányozták a fiatal gyermekek ivási szokásait. 39 kisdednél és 66 iskolásnál 48 órán át feljegyeztették, amit a gyermek megivott. A kisdedek 72,5%-a, az idősebbek pedig 50%-a sohasem ivott közönséges vizet. Helyettük squasht vagy gyümölcslevet kaptak. A legtöbb anya meg volt elégedve gyermekének ivási szokásával. A leggyakoribb ok, hogy ezeket adták inni a gyermeknek, az volt, hogy a gyermek nem találta a víz ízét vonzónak. Sok gyermek csak limonádét volt hajlandó inni. Eltekintve a diarrhoeától és a csökkent étvágytól, a fogak romlása is összefügg a cukortartalmú ételek fogyasztásával. Ha a gyermekek lefekvés előtt édeset kapnak, egy üveg limonádét pl., nagy az esély a „cuclisüveg-cariesre", ezt legalább 2 elülső fog cariesénél nevezik így. A hágai szegényebb negyedekből származó 1029 gyermek között 12%-nál találták, főleg a török és a marokkói származásúak között gyakori (Ned. Tijdschr., Tandheelkd, 1995, *102*, 66—67.) 24 anyát kikérdezve (holland, török és marokkói) kitűnt, hogy csak ketten hallottak a cuclisüveg-cariesről; mind azt hitte, hogy az almalé jót tesz a fogazatnak. A cuclisüveg hátrányáról csak egy anya tudott, a caries és az édes ital közti összefüggés ismeretlen volt közöttük. Talán arra is gondoltak, hogy „csak" a tejfogazat érintett, pedig ezek cariese a maradandó fogak csíráját is károsíthatja.

Ribiczey Sándor dr.

ENZYMOPATHIÁK

A G-6PD hiánya. Beutler, E. (Dept. of Molec. and Exp. Medicine The Scripps Research Institut, La Jolla): Blood, 1994, *84*, 3613.

A glucose-6-phosphat-dehydrogenase-t (G-6PD) 35 évvel ezelőtt fedezték fel. A primaquin (maláriaellenes szer) szedése után az érintettek egy része megsárgul, 1—2 nap múlva a Hb csökken, és a vvs-ek egy részében Heinz-testek jelentkeznek. Egy másik morfológiai jelenség a vvs-ek deformált alakja. Ha a haemolysis súlyos, a vizelet barna színű és a beteg hátfájásról panaszkodik. Ha enyhe a sárgaság, a beteg rövidesen meggyógyul. De ha súlyos, mint pl. a földközi-tengeri G-6PD-nél a fiatal sejtek is sárgák és ilyen színűek lesznek, ha enyhébb drogokat adunk (amelyek pl. a G-6PD-nél *nem okoznak sárgaságot*).

A G-6PD hiányát négy csoportra osztják: 1. öröklött, nem spherocytás haemolyt. anaemia. 2. súlyos hiány (pl. földközi-tengeri G-6PD-hiány). 3. enyhe hiány és 4. nem hiányos állapot.

A „favismus" egy babfajta: a Vitia faba elfogyasztása után jelentkezik. Általában G-6PD hiányosok (de nem mindegyik) szenvednek haemolysisben. Feltehetőleg egyéb öröklött és a babétkezéssel kapcsolatos kórokok idézik elő. A súlyosabb alak a G-6PD „második" csoportjában szerepel: A^+ (l. fent). De előfordulhat G-6PD A^- betegeknél is. Általában olyan, mint a gyógyszerek okozta haematuria, kb. 24 órával a bab fogyasztása után jelentkezik és a vérvizelés néhány napig áll fenn. Még mindig nem ismeretes a mechanizmus, amelyet a bab vagy egyéb gyógyszerek idéznek elő. A vizsgálatok azt igazolták, hogy a drogok oxidációja hozza létre. Minthogy a mediterrán területeken nagy mennyiségben vannak oxidáló vegyületek (pl. a bab és oxidáló anyagok), a betegség eredetét innen származtatják, bár a megjelenés néha kiszámíthatatlan. Sárgaságot okoznak fertőző betegségek vagy egyéb okok (pl. oxygén nitrat vagy diabetes). 1958-ban felfedezték, hogy az enzimhiány krónikus sárgaságot is okozhat.

A haemolysis foka változó, néha enyhe, de néha súlyos is lehet. Az újszülöttkori sárgaság Ázsiában és a Földközi-tenger vidékén jelentkezik. Egyes vizsgálatok azt mutatják, hogy Afrikában és Amerikában újszülöttkorú gyermekek nem sárgulnak meg és a betegek nem anaemiásak.

A vértranszfúzió, különösen, ha ismételten adják olyan környezetben, ahol a betegség gyakori, súlyosabb vérszegénységgel vagy halállal is járhat. Általában a véradó állomások nem szoktak G-6PD-re vizsgálatot végezni a véradóknál.

Egy olyan populációhoz kötött betegség, mint a G-6PD-hiány, amely 200 millió embert is érint, nem mindig okoz betegséget, de okozhat olyan polymorph gént, amely enziminstabilitást hoz létre a vvs-ekben. Egyes szövetekben, mint pl. a fvs-ek, thrombocyták stb. jelentkezik a betegség; de nem található az anyatejben. Mediterrán vidéken a műtétre kivett szemlencsékből hiányzott az enzim. A haemolysisra vonatkozóan megállapítható, hogy a mediterrán típusú betegségben 2-féle módon: a) a „harmadik" csoportba tartozó A esetében: b) genetikusan jelentkezik.

Az 1979-ben végzett vizsgálatok megállapították, hogy 65 157 színes bőrű egyénből nem volt életkorcsökkenés a G-6PD-hiányos betegeken.

Az enzimhatás azt mutatja, hogy a G-6PD a 205-ös aminosavnál kötődik és ezen a helyen egy lysint köt le, amely reakciót képez pyridoxyl-phosphattal, ily módon ellentétbe kerül a G-6PD-vel. A DNA láncok hibás eletolódásából keletkező mutánsok felsorolása után a szerző ismerteti az enzimek működését. A mutáció 442 variást talált, ebből 299 megegyezett a WHO felsorolásával. Minthogy a legtöbb eltér a normálistól, a legtöbb abnormális mutációval jelentkezik. Ez kimutatható elektroforézissel, kémiai hatással vagy mindkettővel. Úgy gondolták, a genetikai változás a kódoló részben jön létre, és ez valóban így is történik. Eddig 60 mutációt találtak. Általában úgy vélik, *teljes G-6PD-hiány mellett senki sem marad életben.*

A különböző népességekben a mutáció változik: sötét bőrű embereknél: 0,10—0,11. A földközi-tengeri G-6PD hiány a kurd zsidóknál 0,70%; eddig ez a legmagasabb genetikai hiány. Görögországban 1 200 000 G-6PD gyermekből 0,045 volt az enzimhiányos esetek száma; hasonlóan magas az arány Ázsiában.

Mielőtt felfedezték a DNA-ban (mDNA) történő mutációt, úgy találták, a mutációk egyes populációkban változnak. Afrikaiaknál az elektroforézis során a G-6PD gyors: A^-; ezzel szemben gyors és eredményes aktív láncot találtak a génrészekből összetett A^+ esetén. A Földközi-tenger vidékén a súlyosabb residualis alak megmaradt a normális elektroforézis területén. A biokémiai vizsgálatok (mint Ázsiában) különböző alakot mutattak. A vizsgálatok fejlődésével egyes tényezők komplikáltabbá váltak, mások leegyszerűsödtek. Mint fentebb említettük, a G-6PD A^- gén több egymásra ható A^+ génből keletkezett. Egy időben azt hittük, az elsődleges G-6PD nem más, mint A^+. Újabb afrikai haplotypus vizsgálatokból kiderült, elsődleges az A^-, csak együtt fordul elő más génekkel és valójában A^+.

Hogy milyen betegségekben fordulnak elő, arra legjobb példa a népesség migrációja. A G-6PD A^- elterjedt Afrikában, Dél-Európában és Amerikában. Vagyis azokon a kereskedelmi útvonalakon, ahol a sötétbőrűek terjeszkedtek. A G-6PD mediterrán típus található Dél-Európában, Közel-Keleten és Indiában A G-6PD Canton található Ázsiában.

Ha egy gén okozta betegség csökkenti a lakosság létszámát és *egy másik gén* részben „legyőzi" ezt a csökkentő hatást: *egy egyensúly alakul ki* és ezt hívjuk „balanced polymorphism"-nak. Többek között csökken a lakosság száma malária esetén, *de a csökkenés ellen hat a* sarlósejtes vérszegénység és a G-6PD is. A betegség emelkedését főleg maláriás vidéken tapasztaljuk és ezt több helyről vett vizsgálat is igazolta. Mások beigazolták, hogy heterozygota malária esetén több G-6PD van a populációban. In vitro kísérletek azt is igazolták, hogy több malériaparazita van a G-6PD sejtekben.

A diagnózishoz kezdetben szűrővizsgálatokat is alkalmaztak pl. Motulsky és Campbell-Kraut a brillant cresyl kék decolorisatiós próbát, mások a metilénkék redukciós eljárást és az MTT-t. Ezek mellett újabban a „fluorescent spot" próbát ajánlják, melyben a NADAPH kimutatható és szabad szemmel, ultraibolya megvilágítással viszonylag egyszerű.

Ezek a módszerek beszámolnak a heterozygoták felismeréséről és a G-6PD variációk elkülönítéséről.

A gyógyítás 3-as csoportba tartozik: A-t óvatosan kell kezelni és vérátömlesztés nagyon ritkán kerül szóba. A favismus desferrioxamin (d.) kezelésre jól reagál és pl. 500 mg d.$^+$ vörösvérsejt-koncentrátum transfusiója gyorsan javította a kórképet.

A NADAPH termelését különböző utakon lehet elősegíteni: pl. xylilolt ajánlatos adni. Másoknak E-vitamint adnak, amely csökkenti a vérzést. A legsúlyosabb következmény az újszülöttkori sárgaság, amely akkor fordul elő, ha ugyanabban a populációban két különböző G-6PD fordul elő. Fénykezelést alkalmaznak a bilirubin csökkentésére és fenobarbitont profilaxis céljából. Kicseréléses transzfúziót kell alkalmazni, ha a bilirubin 20 mg/100 ml felett van.

További tennivalók: csaknem 40 év múlt el a betegség felismerése óta. Van valami remény a gyógyításra? Javasolják, hogy Beutler és Luzatto csoportja működjék együtt crystallographusokkal, annak megítélésére, hogy a háromdimenziós kristály kérdését megoldják. Beutler csoportjának sikerült egydimenziós kristályt előállítani, de még egyelőre megoldhatatlannak látszik a továbbhaladás. Szükséges lenne megoldani más kérdéseket is: miért kapnak egyesek favismust, mások nem? Valóban a divicin és isouramil a fontos tényező a favismusban? Mi az oka a gyógyszer által okozott és a fertőzéses haemolysisnek? Mi az oka a neonatalis icterusnak? Mi az oka a haemolysisnek a hiányos állapotban?

Csak a tudomány fegyverével oldhatjuk meg a kérdéseket, amelyek felmerülnek. A G-6PD-hiány nem kivétel e törvény alól.

Ringelhann Béla dr.

Familiáris hypophosphatasia. Ringe, J. D. (Med. Klinik IV., Klinikum Leverkusen, Leverkusen, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1995, *120,* 271.

A folyóirat „A gyakorlat kérdései" c. rovatában az alábbi probléma vetődött fel: 37 éves páciens serumában lényegesen csökkent az alkalikus phosphatase koncentráció. Az illetőnek sohasem volt komolyabb betegsége és jelenleg is jól érzi magát, sem csontfájdalmai, sem veseelégtelenségre utaló tünetei nincsenek. Parathormont eddig nem vizsgáltak. A se. calcium norm. calciumtartalmú étrend ellenére 1,97 mmol/l. A beteg édesanyja évek óta tudja, hogy osteoporosisa van, viszont 70 éves. A kérdés most már az, hogy ez az állapot tényleg betegségnek tekinthető és szükségesek-e egyéb vizsgálatok.

Az alacsony se. alk. phosphatase és a csontképződés közötti összefüggésre először 1948-ban figyeltek fel, melynek rachitishez hasonló tünetei vannak, öröklődő formáját többek közt a D-vitamin-rezisztens rachitistől és az osteogenesis imperfectától kell elválasztani. Az öröklés menete autosomalis-recesszív.

A hepatikus és intestinalis alk. phosphatase termelése csökkent, de lehet normális is, fokozottan képződik phosphoethanolamin, phosphoserin és pyrophosphat. Csökkent a granulocyták alkalikus phosphatase tartalma. Mindennek az a következménye, hogy az osteoblastokban csökkent phosphatase következtében a csont képtelen ásványi anyagok felvételére. Mindennek felnőttkori osteomalácia, ill. rachitis a következménye, ami a csöves csontok elgörbülésével, spontán fraktúrákkal, a gyermekekben a tejfogak korai kihullásával jár együtt. Súlyos esetekben hypercalcaemia, hypercalcuria és nephrocalcinosis figyelhető meg.

Az öröklődő hypophosphatasiát felnőttekben azért ismerik fel ritkán, mert az alacsony se. alk. phosphatase értéket kevesen veszik figyelembe, hiszen a köztudatban a normális és magas értékeknek van jelentőségük. Ha a tünetmentes eseteket mégis felismerik, akkor további vizsgálatokat kell végeztetni: tisztázni kell a genetikai hátteret, tehát a közvetlen hozzátartozókat feltétlenül meg kell vizsgálni. Le kell mérni a csöves csontok corticalisának a vastagságát, továbbá csontbiopszia is szükséges ahhoz, hogy a mineralizáció zavara kiderüljön. Enyhe hypocalcaemia esetében kontroll feltétlenül szükséges. Minden esetben szükséges parathormon és 25-hydroxy- és 1,25-hydroxycholecalciferon meghatározás. Enyhe esetekben nem szükséges a folyamat kezelése; ha a se. calcium csökkent, akkor D-vitamin és D-vitaminmetabolitok adhatók, jóllehet ezek valódi hypophosphatasiában hatástalanok. Javasolják a csontbiopsziát minden hozzátartozónál, ahol az időskori és öröklött zavar kevert formáját kell egymástól elkülöníteni.

Bán András dr.

ENDOKRINOLÓGIA

A hyperthyreosis klinikuma, diagnosztikája és gyógyszeres kezelése. Bürgi, U. és mtsai (Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Departement Medizin; Chemisches Zentrallabor; Inselspital Bern): Schweiz. Med. Wschr., 1995, *125*, 1489.

A hyperthyreosis klinikai képe igen sokszínű. Idős korban oligosymptomás, pl. izolált tachycardia, lefogyás.

Pathogenesise különböző. Leggyakoribb a Basedow hyperthyreosis, amely pajzsmirigy autoantitestek stimulációja által létrejött pajzsmirigyhormon-túltermelés. Többnyire diffúz struma és orbitopathia kíséretében jelenik meg. Hirtelen jön és sokszor schubokban zajlik le.

A toxikus göbös struma autonom pajzsmirigyhormon-túltermelés a megszaporodott pajzsmirigyszövet-masszából. Lassan alakul ki. A hyperthyreosis állandóan fokozódik.

A thyreoiditist kísérő hyperthyreosist nem a pajzsmirigy megnövekedett hormontermelése okozza, hanem a gyulladt mirigyben tárolt hormonok „kicsorgása" váltja ki. A chronicus Hashimoto alakjában a struma felülete kissé egyenetlen, esetleg a golyva hiányzik. A subacut de Quervain thyreoiditis strumája érintésre fájdalmas. Lázzal és általános betegségérzéssel jár.

A több TSH-t termelő hypophysis adenomát a hypophysis térfoglaló folyamatából eredő, pl. látótérkiesések és más, a hypophysishormonok kiesése vagy túltermelése által keletkezett tünetek kísérik.

Selectiv hypophyser pajzsmirigyhormon-resistentiában hiányzik a TSH-suppressio. A thyreotoxicosis factitiát túl sok exogen jód bevitele váltja ki.

A különböző aetiologiájú hyperthyreosisok elkülönítésében nem a kórtünetek, hanem az alábbiak segítenek: Palpatio. Endocrin orbitopathia vagy praetibialis myxoedema jelenléte. Anemnesis (hirtelen vagy lassú kezdet, jódtartalmú szerek bevitele). Laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok elvégzése.

A supprimált TSH hyperthyreosisra utal. Kivétel a TSH-t termelő hypophysis adenoma és a hypophyser pajzsmirigyhormon-resistentia. Az emelkedett fT4 és fT3 általában a hyperthyreosis súlyosságának a mértékét fejezi ki.

Pajzsmirigy autoantitestek meghatározása: A TSI (thyreoidea stimuláló immunglobulin, azaz a TSH-receptor antitest) és a TPO (antithyreoidea-peroxidase antitest) növekedése Basedow-specifikus. A TPO egyedüli emelkedése általában Hashimotóra jellemző. A többi hyperthyreosisban nincs jelentős pajzsmirigy autoantitest szaporulat.

Scintigraphia csak három esetben szükséges: 1. Radiojód therapia. 2. A TSI-negatív Basedow (homogén, fokozott nyomelem felvétel az egész pajzsmirigyben) elkülönítése a Hashimotótól (egyenetlen, molyrágáshoz hasonló tracer-felvétel). A de Quervainban nincs tracer-felvétel. 3. Struma uninodosa esetén, mert ennek scintigraphiás ábrázolása befolyásolja a kezelés megválasztását. (Toxikus adenomában pl. lehetséges a radiojód therapia, míg ez a scintigraphián hidegnek jelzett egyes göb esetén nem javallt.)

Ultrahangvizsgálat és tűbiopsia ritkán szükséges a diffúz vagy göbös struma elkülönítése, ill. a malignitás kizárása végett. A We növekedése subacut thyreoiditisre utal. A thyreoglobulin szint minden endogen hyperthyreosisban magas, az exogen thyreotoxicosis factitiában igen alacsony.

Gyógyszeres therapia: Az először jelentkező Basedow hyperthyreosist carbimazollal kezeljük, amely blockolja a hormon synthesist, de nem befolyásolja a már tárolt hormon secretióját, ezért nem hat azonnal. A napi adagja 45 (néha 60) mg, amelyet 2 hét után 30, újabb 4 hét után 20 és további 8 hét múlva 10 mg/die-re csökkentünk. (A Svájcban használt másik thyreostaticum a PTU — propylthiouracil — adagja az előbbi tízszerese.) Az fT4 és fT3 mérésével ellenőrizzük a kezelés hatását, amely a dózis meghatározására is szolgál. A TSH érték hetekig-hónapokig alacsony marad. Egy éves kezelés után a gyógyszert elhagyjuk. Egy második schub esetén ismét egy éven át kapja a beteg a thyreostaticumot az előbbi minta szerint. Ha ezután is fennáll a hyperthyreosis, radiojód kezelés vagy strumectomia szükséges.

A thyreostaticum néha kiütéseket és igen ritkán agranulocytosist okozhat. Mivel az utóbbi hirtelen lép fel, a vérkép rendszeres ellenőrzése felesleges.

A toxikus göbös struma sebészi vagy radiojód therapiát igényel. A műtét előtt a beteget jóddal euthyreoiddá kell tenni.

Napi kb. 0,1 mg jód szükséges a pajzsmirigy normális működéséhez. A sokkal nagyobb mennyiség, pl. 30 mg/die már nemcsak gátolja a pajzsmirigyhormon synthesisét, de — a thyreostaticummal ellentétben — megakadályozza annak secretióját is. Mivel a felemelt jódbevitel gátló hatása csak pár hétig tart és utána a hyperthyreosis rosszabbodik, 1—2 hetes jódkezelés után az euthyreoiddá vált betegen el kell végezni a strumectomiát.

Thyreoiditisekben értelmetlen thyreostaticumot adni. Csak a tachycardia vagy a tachyarrhythmia kezelendő béta-blockolóval vagy calcium-antagonistával.

A hypophyser pajzsmirigyhormon resistentia és a TSH-t termelő hypophysisadenoma ritka, kezelésük speciális intézetbe való.

Kollár Lajos dr.

Thyreoidea hormonkezelés és a csont ásványianyag-sűrűsége. Oestrogen effectus. Schneider, D. L. és mtsai (Departments of Medicine, University of California, San Diego, USA): JAMA, 1994, *271*, 1245.

Thyreoidea (T.) hormon egyike a leggyakrabban felírt gyógyszereknek az USA-ban. 1992-ben a Synthroid (Levothyroxin Na) az ötödik helyen volt. Amióta Rossis és munkatársai először tudósítottak a hosszú távú T. szedés hatásáról, a csontok ásványianyag sűrűségére (BMD) újabb közlemények jelentek meg, ellentétes eredményekkel. A szerzők a hosszú távú T. hormon kezelés hatását vizsgálták a BMD-re 991 post menopauzás nőben, akiknek 20%-a szedett T.-t.

1988 és 1991 közötti időszakban vizsgálták ambulanter az 50—98 év közötti nőket Dél-Kaliforniában. A tanulmányban részt vevők kérdőív alapján számoltak be a szedett gyógyszerekről és a szedés időtartamáról.

A csontokat négy helyen vizsgálták BMD-re (radius distalis és középső harmada, femurnyak, lumbalis csigolya). A vizsgált 991 személy átlagos életkora 73 év volt s a tanulmány időpontjában 196 szedett T. hormont.

A kérdőívek alapján megállapítható volt, hogy a T. hormont szedők gyakrabban dohányoztak, szedtek valamilyen corticoid származékot, valamint oestrogent.

Az eredmények statisztikai analízise során az derült ki, hogy a T. hormont szedők BMD szintje mind a négy mért helyen alacsonyabb volt, mint a T. hormont nem szedők esetében. Összevetve az eredményeket BMD-vel, a dohányzással, a thyazid és corticoid fogyasztással, ugyanúgy csökkent BMD. szintet találtak T. hormont szedőknél, a nem fogyasztókkal szemben.

A legtöbb nő azt állította, hogy hypothyreosis miatt szed T. hormont (67%), 10% hyperthyreosis után kapott T. hormont, a maradék 23 % nem tudta megindokolni a T. hormon szedését.

A T. hormon szedés tartama átlagban 20,4 év volt. A BMD. szin korellalt a T. hormon mennyiségével, a szedés időtartamával azonban nem.

Egyidejű oestrogen szedés esetén a mért csontokban magasabb volt a BMD. szint, mint csak T. hormon szedés esetén. Összehasonlító vizsgálatok azt mutatták, hogy oestrogen és T. hormon együttes szedése esetén olyan BMD-t találtak mind a négy csoportban, mintha nem is szedett volna T. hormont a vizsgált személy.

Az eredményekből azt a következtetést lehet levonni, hogy a post menopauzában lévő nők, ha magasabb adagban szednek T. hormont, az osteoporosis gyorsabb kialakulásával kell hogy számoljanak, valamint hogy 20% indokolatlanul szed T. hormont.

Egyidejű oestrogen szedés felfüggeszti a T. hormon osteoporosis indukáló hatását még magasabb T. hormon adagolásánál is, ezért a T. hormont szedő post menopauzában lévő nők számára, ha nincs kontraindikáció, az oestrogen egyidejű adása ajánlatos.

Kara József dr.

Aquaporin-2 vizelettel történő excretiója diabetes insipidusban. Kanno, K. és mtsai (Second Dept. of Internal Medicine, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, 1—5—45. Yushima, Bunkyo-Ku, Tokyo 113, Japan [Dr. Sasaki]): N. Engl. J. Med., 1995, *332*, 1540.

A vese gyűjtőcsatornáinak víz permeabilitása vasopressinre gyorsan növekszik. A „Shuttle" hipotézis szerint ezt a jelenséget egy — a vasopressin által szabályozott — víz-csatorna proteinnek a gyűjtőcsatornák sejtjeinek apicalis membránja felé történő mozgása mediálja. Az aquaporinok a membrán fehérjék egyik családját alkotják, melyek számos víz-transzportáló szövetben víz-szelektív csatornaként funkcionálnak. Először az aquaporin-l-et identifikálták, mely többek között vörösvérsejtekben és vesetubulusokban található. Szerzők a közelmúltban klónozták a 271 aminosavból álló aquaporin-2-t. Utóbbi a vese gyűjtőcsatornák sejtjeinek apicalis részében helyezkedik el, aminek alapján feltételezhető, hogy az maga a vasopressin által szabályozott vízcsatorna.

Szerzők jelen munkájának célja az volt, hogy tisztázzák ezen fehérje vasopressinre adott válaszát, ezért meghatározták az aquaporin-2 vizelettel történő excretióját s annak vasopressinre adott válaszát 11 egészséges személyben, 5 centrális diabetes insipidusos és 4 nephrogen diabetes insipidusos betegnél. A vizeletben az aquaporin-2 mind oldható, mind membránhoz kötött formában kimutatható volt. A kontroll személyek vizelet aquaporin-2 tartalma dehidrációt követően 11,2±2,2 pmol/mg kreatinin volt, míg hydratáció során 3,9±1,9 pmol/kreatinin mg-ra csökkent (P = 0,03). Egészséges személyek másik csoportjában desmopressin (1-desamino-8-D-arginine vasopressin) 0,8±0,3-ról 11,2±1,6 pmol/mg kreatinin-re növelte az aquaporin-2 excretiót (P>0,001). Desmopressin hatására centrális diabetes insipidusos betegek aquaporin-2 kiválasztása — hasonlóan az egészséges kontroll személyekéhez — szintén fokozódott. Ismeretes, hogy a nephrogen diabetes insipidus egy ritka öröklődő betegség, melyben a vese érzéketlen vasopressinre. A legtöbb érintett családban a betegség X chromosomához kötődő, recessive öröklődő kórkép, melynek oka az X chromosomán elhelyezkedő vasopressin V_2 receptor gén mutációja. A nem X chromosomához kötődő nephrogen diabetes insipidusban a V_2 receptor ép, feltételezhető, hogy a betegség oka az aquaporin-2 fehérje abnormalitása. Vasopressin adását követően — ellentétben a centrális diabetes insipidussal — nephrogen diabetes insipidus egyik formájában sem változik a vizelet aquaporin-2 tartalma.

A vizsgálatok alapján a szerzők tehát megállapították, hogy az aquaporin-2 kimutatható a vizeletben és a fehérje vizelettel történő kiválasztásának változása a vasopressin vese hatása egyik indexének tekinthető. A fehérje vizeletbe történő kimutatása differenciáldiagnosztikai segítséget adhat a nephrogen és centrális diabetes insipidus elkülönítésében.

Góth Miklós dr.

Hyperprolactinaemiás amenorrhea: Cabergolin-kezelés a bromocriptinnel szemben. Nemzeti, multicentrikus, kettős vak kísérlettel ellenőrzött tanulmány. Pascal-Vigneron, V. és mtsai (Service d'Endocrinologie, CHU de Nancy, F 54411 Vandoeuvre): Presse Médicale, 1995, *24*, 753.

A hyperprolactinaemiát dopaminergiás agonistával kezelik. A bromocriptin egy olyan termék, amely hatásos a prolactinaemiában és a gonadfunkció normalizálódásában, a prolactinum térfogatcsökkenésében. Az utóbbi években számos hypoprolactinaemiás terméket tanulmányoztak azért, hogy javítsák a toleranciát és az alkalmazás módját.

A cobergolin — az ergolin származéka — jól tolerálható és képes a prolactinaemia csökkentésére a normális és hyperprolactinaemiás esetekben. Hatása és tűrőképessége bizonyítást nyert a lactatio gátlásában.

A szerzők közleményükben 21 francia multicentrikus központban végzett vizsgálatról számolnak be a cabergolin és bromocriptin összehasonlító eredményei során. — Részletesen leírják a beteganyagot és a vizsgáló módszereket. A tanulmányt több központból, két, véletlenszerűen válogatott csoportban cabergolinnal (CAB 1—2 mg/hét), vagy bromocriptinnel (BRC 5—10 mg/nap) kezelt betegen, 24 héten át tartó módszerrel végezték. 21 francia központban történtek a randomizált multicentrikus vizsgálatok. A 16—45 éves kor közötti betegeknél jelentkezett a hyperprolactinaemiás amenorrhea.

A kezelés hatásosságát a biokémiai eredmények érzékeltetik, a középátlag érték alapján. A tanulmány értékét a közepes standard error jelentősége adja meg.

A vizsgálati eredmények: 1. 120 beteg vett részt a tanulmányban. Két, kor szerinti csoportban nem jelentettek randomizációt a prolactinaemiás betegeknél. 2. A hasonló korcsoportban a diagnosztikus és az alap-prolactinaemia vegyes értékkel bír. Az időben megfelelő korcsoportok és a prolactinaemia azonos értékű volt. — A szerzők eredményeiket négy táblázatban és egy ábrán regisztrálják. Az I. táblázat a tanulmányozott népesség jellegzetességeit tartalmazza, a második a 2. csoportban elért eredményeket mutatja; a harmadik táblázatban a klinikai hatékonyságot foglalják össze. 43 CAB-os betegnél a klinikai hatékonyság teljes volt. 28 BRC-s egyénnél megfelelő eredményt kaptak.

A 32 CAB-os beteget tanulmányozva és 38 BRC-s betegnél észlelve az értékeket, a globális hatás teljes volt, 43 betegnél a másodlagos hatás kisebbnek mutatkozott. A kettős vak kísérletben a beteg nem tudta, hogy mit tartalmazó tablettát kapott. A 24 hetes időszak alatt a betegek száma a másodlagos eredmények következtében jelentősen csökkent. A negyedik táblázat szerint a másodlagos hatások leggyakrabban a típusos dopaminergeffektusok. A leggyakoribb másodlagos hatások nem különböznek jelentősen két anyagot illetően: hányás dominál az első és emésztési zavarok a második csoportban.

A 20 CAB-os betegnél, illetve a 24 BRC-s egyénnél a systolés/diastolés nyomás — fekvő vagy álló helyzetben a vérnyomás — nem különbözik lényegesen: 15—20 Hgmm. A CAB csoportban a másodlagos hatások: fejfájás, fáradtság, hányás, hasi fájdalmak, szédülés voltak a domináló tünetek. A biológiai tanulmányok különböző paramétereiben jelentős módosulást nem észleltek.

A megbeszélésben a szerzők az alábbiakat hangsúlyozzák:

1. A cabergolin hatásosabb a bromocriptinnél ahhoz, hogy normalizálja a prolactinaemiát és normális gonad-funkciót teremtsen.
2. A CAB-kezelés a prolactinaemiát sokkal nagyobb arányban normalizálja, mint a BRC-kezelés.
3. A CAB-kezelés az alkalmazott adagban hatásosabb a gonad-funkció normalizálására, a menstruációk és az ovulációs ciklusok visszatértére, vagy a terhesség beindítására.
4. A CAB-nál leggyakrabban jelentkező másodlagos hatások tipikusan dopaminerg agonisták.
5. A tanulmány eredményei megegyeznek a cabergolinnak a placebóval szemben mutatott adataival, amelyeket már előzőleg nyilvánosságra hoztak.
6. A prolactin-szint normalizációja a 74—97%-os értékben jelentkezik. A másodlagos hatások előfordulása 50—58%-ra tehető, 0,5—1 mg hetenként. A mellékhatások 7%-ban súlyosak.
7. Ebben a francia multicentrikus tanulmányban a biokémiai hatékonysági szint viszonylag emelkedettebb, mint az egyéb összehasonlító vizsgálatokban, ezt elősegítik a protokoll adatai is.
8. Az eredmények azt mutatták, hogy a hatékonyság és a tolerancia a BRC csoportban kevésbé kedvező, mint a többi nyilvánosan megjelentetett tanulmányban, amelyeket összehasonlításra akalmaztak.
9. Összességében: 40, BRC-vel kezelt betegnél a prolactinaemia az esetek 55%-ában normlizálódott és 78%-ában visszatért a betegeknél a szabályos menstruáció, a kezelés előtt oligoamenorrheásoknál.

Kövér Béla dr.

ENDOSCOPIA

Endoszkópos ultraszonográfia: egy tökéletesebb egység felé. Bhattacharya, I.: Lancet, 1994, *344*, 349.

Hét évvel ezelőtt a Lancet egyik szerkesztőségi közleménye azt állította, hogy az endoszkópos ultraszonográfia (EUS) össze nem illő dolgok házassága a technikai fejlő-

dés adott szintjén s ezért kutatóközpontokra kell szorítkoznia. A módszer iránti kétségeit fejezte ki tavaly Wang és DiMagno is, akik arra a következtetésre jutottak, hogy az EUS nem segítette elő a betegségek hatékonyabb gyógyítását, ezért azt javasolták, hogy az eljárást specializált központokra kell korlátozni. Úgy tűnik, hogy ez a szkepticizmus túlzott, hisz az ultrahang és az endoszkópia egyesülése diadalutat jár be. Az eszközépítés technológiája, s az általa alkalmazott technikák lényegesen tökéletesedtek, a gyomor-bél rendszer vizsgálatában alkalmazásának indikációi is letisztultak. A szkeptikusok, akik az EUS-t csak egy drága, új luxusnak tekintik, a hosszú tanulási időt és a betegség kimenetelére gyakorolt hatás ismeretének hiányát hozzák fel érvként. Attól is tartanak, hogy ha ez a technika széles körben elterjed, akkor számtalan gyakorlatlan vizsgáló kezében lejáratódik. Aggályaikat nem lehet figyelmen kívül hagyni. Mindazonáltal az EUS kiharcolta helyét a tumor-staging eszközei között, különösen a pancreas, a nyelőcső és a gyomor vonatkozásában.

Az EUS eszköz általában egy ultraszonográfiás vizsgálófejjel felszerelt fiberoszkóp. Minthogy ezzel az eszközzel a mucosa közvetlenül nehezen tekinthető meg, általában hagyományos endoszkópia előzi meg az EUS vizsgálatot. Az echoendoszkópot az ultrahang ellenőrzése mellett ezután a duodenum harmadik részébe vezetjük. Visszafelé haladva a felső gasztrointesztinális traktus különböző helyein, akár 18 cm mélységből is nyerhetünk ultrahang képeket. E képek értelmezése a tájanatómia alapos ismeretét igényli. Új EUS eszközökkel, térfoglaló képletekből akár célzott biopsziákat végezhetünk, bár ez nem könnyű eljárás. Az EUS a beteget nem terheli jobban, mint a hagyományos endoszkópos vizsgálat s biztonságosan kivitelezhető.

Az endoszkópia, a CT, az NMR, angiográfia, valamint a rutin ultrahangvizsgálat (Dopplerrel) adatok tömkelegét ömleszti a gasztrointesztinális rendszer vizsgálójára. Mit adhat ehhez az EUS? Az EUS előnyei leginkább a pancreas vonatkozásában nyilvánvalóak. A hagyományos felszíni ultraszonográfia sokszor csődöt mond a mirigy vizsgálatánál: a pancreas előtt lévő gáztartalmú belek akadályozzák a mirigy vizualizálását. Amikor a pancreasszal összefüggő terimét sejtünk, a vizsgálatot általában CT követi, esetleg ERCP, majd laparotomia, ha az inoperabilitas nem egyértelmű. Ezután pedig minden ötödik esetben, a preoperatív megítéléssel ellentétben, a tumor már nem rezekálható. Az EUS az edddig említett modalitásoknál nemcsak abban különb, hogy 3 cm-nél kisebb tumorokat is felfed, hanem a vaszkuláris tumorinváziót is egyértelműen kimutatja. Az erek involváltságának hiánya, vagy megléte pedig a műtéti indikáció kulcsa. Ha az EUS kizárja a tumor vaszkuláris invázióját, laparoszkópos vizsgálat javallt máj- és/vagy peritonealis metasztázisok keresése érdekében ezt laparotomia követi. Az érszövődmény kimutatása esetén e betegek elkerülhetik a felesleges sebészi műtétet s célszerű inkább biliáris protézist behelyezni. Az endoszkópos ultraszonográfia hormonaktív pancreastumor kimutatásában is jelentős, csak a gyakran a pancreáson kívül elhelyezkedő gasztrinoma okozhat nehézségeket. Pancreas pseudocystákat az EUS pontosabban lokalizál, mint az ERCP, vagy CT, sőt, belső stent is behelyezhető a segítségével. A krónikus hasnyálmirigy-gyulladás diagnosztikájában azonban az EUS eddig nem bizonyult jobbnak más eljárásoknál.

A nyelőcső és a gyomor tumorainak kimutatásában az EUS jól alkalmazható, e technikát sikerrel alkalmazzák a nyelőcső és a gyomor tumorainak loko-regionalis osztályozásánál is. Egy újkeletű tanulmányban az ilyen daganatok rezekabilitásának megítélését illetően vetették össze az EUS eredményeit a CT-vel. Biopsziával igazolt nyelőcsőrákos betegek 77—86%-ában volt helyes a lokális staging a T-stádiumot és 55—90%-ban az N-stádiumot illetően. Hasonló adatokat nyertek gyomorrák esetén is. A módszer két hiányosságát azonban hangsúlyozni kell. Az EUS igen részletesen mutatja meg a nyirokcsomó megnagyobbodását, de nem képes a gyulladás és a malignus lymphadenopathia között differenciálni. A stagingbeli „túlértékelés" is nagy veszély, például kifekélyesedő gyomorrákot kísérő gyulladásos komponensek esetében. Azt, hogy az EUS a betegségek kimenetelét mennyire befolyásolja, nem lehet megítélni, de a pontos tumor-staging és a kezelésre bekövetkező válasz értékelése minden terápiás próbálkozás kritikus pontja. Ebben az EUS felválthatja a CT-t.

Nincs leszűrt vélemény az EUS által nyújtott segítségről colon carcinomában, de rectumtumorok stagingjében hasznossága jól ismert. Ez utóbbihoz azonban a „vak", rigid ultrahangfej is elegendő. Nincs konszenzus az eperendszer daganatainak vizsgálhatóságát illetően, de a fejlesztés alatt álló intraduktális biliáris vizsgálófejek igen ígéretesnek tűnnek.

Az EUS-t a gasztrointesztinális rendszer jóindulatú betegségeiben is kiterjedten alkalmazzák, azonban kontrollált vizsgálatokról nincs tudomásunk. Például: sclerodermás betegek nyelőcsövének fali elváltozásait sikeresen vizsgálják. Gyulladásos bélbetegségben szenvedők perianális és rektális tályogjait az EUS pontosan mutatja ki.

Mádi-Szabó László dr.

A felső gastrointestinalis endoscopia javallatának irányelvei. Axon, A. T. R. és mtsai (Centre for Digestive Diseases, General Infirmary, Leeds, LS1 3EX, Anglia): Brit. Med. J., 1995, *310,* 853.

A szerzők az angol nyelvű irodalom 1981—1994 közötti állásfoglalásai, valamint az Egyesült Királyság különböző gastroenterológiai intézményeinek kiküldött 1297 kérdőív alapján megfogalmazzák a felső gastrointestinalis endoscopia javallatait. A kérdőíveket 350 belgyógyász, 400 sebész, 477 gastroenterologus és 70 általános orvos kapta meg. A kérdőíveket rövid, klinikai esetleírások formájában szerkesztették, a feltett kérdésekre a megkérdezett kollégák egyszerű igen-nem döntéssel válaszolták az endoscopia javallatát illetően. A kérdőíveket 7 tagú bírálóbizottság értékelte ki, amelynek tagjai gastroenterologiával foglalkozó belgyógyászok és sebészek voltak. A metodikával és a kérdőívekkel kapcsolatos részletes publikáció a Gut 1994, 35: 1209—1214. számában jelent meg.

A kiértékeléskor figyelembe vették a legszélesebb értelemben vett pozitív és negatív következményeket (mortalitás, morbiditás, nyugtalanság, fájdalom, munkaképtelenség, téves pozitív eredmény, a beavatkozáshoz társuló közvetlen halálozás és szövődmény).

A közleményben bemutatott részletes táblázatból követhető, hogy a megkérdezettek milyen százalékban tartják indokoltnak a felső gastrointestinalis endoscopiát különböző kórképekben. A beteg tüneteí, illetve a feltételezett diagnózisok szerint az alábbi javallatokat tartják egyértelműnek: gastrointestinalis vérzés, tisztázatlan vashiányos anaemia, pozitív (vér) székletvizsgálat, dysphagia, heves felsőhasi fájdalom, mérsékelt, tartós hasi fájdalom, ismétlődő hányások, tisztázatlan fogyás, kifejezett retrosternalis égés, „gyanús" nyelés-, gyomor-rtg, gyomorfekély, gyomorfekély gyógyulásának ellenőrzése, achalasia, feltételezett coeliakia.

Dyspepsiás panaszok esetén a 45 év feletti korosztály esetében a javallat világos, 45 év alatt egyéb kockázati tényező esetén, illetve a gyógyszeres kezelésre nem reagáló betegeknél.

A 45 év feletti korosztály dyspepsiás jellegű panaszai esetén az endoscopia egyértelmű javallatát a gyomorrák kockázata jelenti. Angliában és Walesben ez a negyedik leggyakoribb halálok, évente több, mint 10 000 halálesettel. Az angol adatok szerint 45 év alatt ezen betegség előfordulása rendkívül ritka, ez magyarázza a szerzők állásfoglalását. Az Amerikai Egyesült Államokban életkortól függetlenül először antacid kezelést javasolnak dispepsiás tünetek esetén. Az angol értékelők elutasítják ezt a véleményt, miszerint a gyomorrák okozta panaszok kezdetben jól reagálhatnak antacid kezelésre, így az endoscopia elmulasztása a veszélyeztetett életkorban jelentősen növeli a betegekre háruló kockázatot.

A szerzők a szűrővizsgálat vagy „surveillance" céljából végzett endoscopos vizsgálatokat vitathatónak tartják. Véleményük szerint a Barret oesophagus, illetve a familiaris adenomatosus polyposis irányú szűrések eredményei nem támasztják alá ezen vizsgálatok jogosultságát.

A gyógyszeres kezelés és az endoscopos vizsgálatok egymáshoz viszonyított logisztikai sora, illetve költsége különböző országokban más és más megítélés alá esik.

Ausztráliában és Dániában végzett vizsgálatok összehasonlították az empirikus kezelést követő endoscopia, illetve a korai endoscopia és az ezt követő kezelés költségeit és hatásosságát. Az ausztrál vizsgálat szerint sem az eredményben, sem a költségekben nem volt különbség egy év után, míg a dán közlemény szerint a korai endoscopia költségkímélő. Egy svéd komputerizált modell adatai szerint is a *korai endoscopia* tűnik előnyösebbnek. Logisztikai alapon is elfogadható, hogy az endoscopos vizsgálat lelete birtokában az adequat kezelés és az eredményesség valószínűbb, mint anélkül.

Tekintettel az endoscopia költséges voltára, a javallat nem terjeszthető ki valamennyi felső hasi panasz esetére (1 táblázat).

A dyspepsiás tünetek vizsgálatára szoruló egyéb költségkímélő biokémiai tesztek várható elterjedése a közeljövőben még inkább vitathatóvá teszi a korai endoscopiát, ezért az állásfoglalások újraértékelése szükséges.

[Ref.: A rendkívül részletes felméréseken alapuló multicentrikus vizsgálat következtetései nagyon mértéktartóak. A szerzők egyetértenek abban, hogy a gyógyítás költségeinek elemzése nem befolyásolja azt az alaptételt, miszerint megfelelő therapia csak előzetes diagnózis ismeretében végezhető. Figyelemre méltó a különböző kezelési eljárások és az endoszcopos diagnosztika költségeinek összehasonlítása. a hazai ,,orvosi tudat''-ban az endoscopos diagnosztika költségessége még nem jelent meg. A felső gastrointestinalis endoscopia szűrővizsgálat-szerű vagy ,,surveillance'' javallatú elvégzése azonban vitatható.]

Kupcsulik Péter dr.

A máj, a lép és a mesenteriális ciszták laparoszkópos kezelése. Heintz, A. és Junginger, T. (Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Abdominalchirurgie der Univ., Mainz, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1995, *120*, 201.

A tüneti cisztás szervelváltozások kezelésében néhány éve a laparatómiával szemben perkután módszereket alkalmaznak, melyek jelentősége egyre inkább nő. Az eredeti közleményben 1993—1994 között végzett laparoszkópos műtétek eredményeiről számolnak be. Összesen három máj- és egy mesenteriális, valamint két post-traumás lépciszta operált esetét ismertetik.

A panaszok nem voltak jellegzetesek, a ciszta nagyságát UH-szonográfiával és CT-vel határozták meg. A betegek közül 5 nő, és egy férfi, életkoruk 20—64 év. Bal oldalfekvésben pneumoperitoneum készítése után három trokárt vezettek a hasüregbe; a ciszta tartalmát leszívták, falát elektromos ollóval a parenchymáról lefejtették, a vérzést elektrokauterrel csillapították. Egyedül a mesenteriális cisztát sikerült környezetéből kihámozni és tartalmát ezután leszívni. A hasüreg drainálására nem volt szükség.

Sem intra-, sem postoperativ szövődményt nem észleltek, az ápolási idő átlagosan 5 nap volt és egy kivétellel minden beteg véglegesen meggyógyult. Egyedül a mesenteriális ciszta recidivája fejlődött ki 11 hónap után.

Továbbiakban a parazitás és nonparazitás eredetű ciszták aetiologiáját sorolják fel; az ismertetett betegekben az utóbbiakról volt szó. A májban az epeutak tágulata (Caroli-sy.) vagy aberrált epecanaliculusok talaján jöhetnek létre (von-Meyenburg-komplex). Differenciáldiagnosztikailag a cisztadenomáknak van jelentőségük, melyekből cisztadenocarcinoma keletkezhet. A klinikai tünetek nem jellegzetesek: felhasi nyomásérzés, teltségérzés, hányinger, hányás és az extrahepatikus epeutak kompressziója révén icterus léphet fel. A veleszületett 10 cm átmérőnél kisebb ciszták rendszerint nem okoznak tüneteket. A szervek felszínén lévő elváltozást a bennék leszívása után drainálni lehet, majd az üreget hypertoniás sóoldattal v. alkohollal szklerotizálják. Lépciszták is lehetnek parazitás eredetűek, de gyakoribb a pr. és sec. non-prazitaer valódi és pseudociszta (epodermoid, dermoid, lymphangioma, kavarnosus angioma). Elég gyakori hasi trauma után, viszont az esetek harmadában nem okoz tüneteket. Ha nagyméretű, komprimálhatja a bal veseartériát és uretert, aminek artériás hypertonia, ill hydronephrosis a következménye. A hilus közelében lévők perforációra hajlamosak.

Mesenterális ciszta a peritoneum két lemeze köztt keletkezik, ami ugyancsak lehet valódi, ill. pseudo jellegű; kiválthatják elzáródott nyirokerek, lefűződhetnek vékonyból diverticulumokból, de nem ritka a post infekciós és trauma után forma sem. Laparoszkópos műtét előtt a precíz diagnosztika nélkülözhetetlen. UH-szonográfiával pontosan ellenőrizhető a trokár helyzete, ami az eljárást megkönnyíti, ill. pontosítja. Recidíva rendszerint mesenteriális formákban fordul elő, 4—14%-ban.

Az szinte természetes, hogy az eltávolított cisztát szövettanilag is meg kell vizsgálni. Ha valamilyen okból szükséges, egy ülésben májpunkció is végezhető.

Bán András dr.

Tubo-tympanicus microfibroendoscopia. Chays, A., Cohen, J. M., Magnan, J. (Service d'Oto-Rhino-Laryngologie, Hôpital Nord, F-13915 Marseille): Presse Médicale, 1995, *24*, 773.

Az utóbbi években a száloptikában lezajlott fejlődés főleg a miniatürizációt és az ily módon szerzett optikai képet érintette. Lehetővé tette az otológusok részére, hogy zárt dobüreg mellett a belső fül üregét megvizsgálják, igénybevéve az Eustach-kürt természetes anatómiai újtját. A szerzők bemutatják azt a technikát, amit 1987 óta alkalmaztak.

Először a microfibroendoscopiáról szólnak a szerzők, megemlítve, hogy a műtéti blokk helyén a beteg háton fekszik, generál-anaesthesia alatt. 125 beteget műtöttek így, surditas és krónikus otitis miatt.

A szálkötegek 0,4—1,3 mm átmérőjűek voltak. Az 1 mm-es fiberscop a végén fogantyúban végződik. A szálak hosszúsága kb. 40 cm volt. Fényforrásként standard és különböző feloldó képességű (4—6 lux) kamerát használtak.

A szerzők leírják a tubaszájadék katéterezését: direkt úton, a microfiberek segítségével, a homolateralis árkon át, bejut az üregbe, ahol az Eustach-kürt nasopharyngealis nyílása, szájadéka található. Ha a fiberscop eléggé rigid és a tubaszájadék geometriai viszonyai megfelelőek, a vizsgáló közvetlenül a kürtbe juthat, de leggyakrabban a vizsgálat a tubalis orificium katéterezésével kezdődik. Minden esetben a ,,tengelyben'' maradva lehet leggyorsabban eljutni az isthmusba. Végül is a tuba látszólagos lumene, nyugalmi feltételek között, a tuba megfigyelése az oesophaguson keresztül is elvégezhető.

Az tuba-isthmus átjárhatóságát egy széles üreg biztosíthatja, amely a tympanum üregének előtere, protympanumja. A otoscopia elvégzése helyes abban a stádiumban, amikor a külső hallójáraton át átvilágítással a dobhártya megvilágítható.

A tympanum-üreg vizsgálata nagyon lassú és megfontolt követelményű, elsősorban a kalapács inának az újjáalakulása nagyon értékes lelet.

A továbbiakban a szerzők vizsgálataik eredményével és értékével foglalkoznak. Ezeket a következőkben foglalják össze:

1. A tubalis endoscopia, a porcos arányt tekintve, csak két esetben jelezte a tubalis stenosist.

2. Macroscoposan bizonyítást nyert, hogy a kürtök állapota olyan, mint a középfül megbetegedése előtt. Ez alátámasztja azt a biológiai álláspontot, hogy krónikus otitisben a helyzet nem mechanikus, hanem biológiai.

A szerzőknek 80 alkalommal sikerült az isthmust áttörni, hogy a fiberoscopiát elvégezhessék. Ez peroperativ és főleg a cholesteatomia sebészi megoldása révén volt eredményes.

Végső megfogalmazásban kifejtik, hogy a tubalis microfiberendoscopia segítségével láthatóvá vált addig csak feltételezett középfül-patológia felismerése. Ez feltárja, hogy az előzőleg tisztán hipotetikus mechanizmusok a tuba elzáródásában elégtelenek a krónikus otitisek jobb megismerésében.

A dobüreg megfigyelése a légúton át javítja a peroperativ diagnózist. De a technika meglepően gyors fejlődéséből kiindulva azt lehet remélni, hogy a középfül sebészete nem invazív módon oly gyors haladást fog elérni, hogy a fiberotechnika nemcsak terápiásan, hanem diagnosztikusan is értékes eredményekkel fog szolgálni.

Kövér Béla dr.

Az endoscopos papillotomia 20 éve. Az erlangeni 2752 beteg tapasztaltainak elemzése. Ell, C. és mtsai: Dtsch. med. Wschr., 1995, *120*, 163.

Classen és Demling 1973-ban végezték az első endoscopos papillotomiát (EP). 1973 és 1993 között 2756 betegnél végeztek Erlangenben EP-t. Szerzők az értékelésnél három időintervallumot (A: 1973—1981, B: 1981—1988 és C: 1988—1993) felállítva vizsgálták az eljárás indikációinak, szövődményeinek és eredményeinek alakulását

A leggyakoribb indikáció a choledocholithiasis volt, de gyakoriságuk 91%-ról 40,9%-ra csökkent, miközben újabb indikációk jelentek meg, ill. nőtt gyakoriságuk.

Így a C időintervallumban a beavatkozások 28,6%-a malignomák miatt, 11,5%-a chronicus pancreatitis miatt történt. Új indikációként jelentkezett a B—C intervallumban az acut pancreatitis, a sphicter Oddi-dysfunctio.

Gyógyszer	Dosis	Költség/30 nap	Költség/év
Cimetidine	2 × 80 mg	45,2	542,8
Ranitidine	2 × 300 mg	54,8	658,3
Omeprazole	20 mg	37,9	455,7
	40 mg	75,9	911,5
Cisaprine	2 × 20 mg	37,6	451,2
Gaviscon	4 × 10 ml	6,4	77,5
	4 × 20 ml	12,9	154,9
Lancoprasole	30 mg	35,7	428,9

1. Felső gastrointestinalis endoscopia	208,0
2. C-13 kilégzési teszt	28,2
3. H. pylori szerológiai teszt (helisa)	9,0

(A megadott költségek angol fontban értendők)

A 2651 betegnél 2752 beavatkozás történt, melyek 95%-a eredményes volt, a javulás az időintervallumok közt significans volt.

A szövődmények gyakorisága 10,5%-ról 7,6%-ra, majd 6,2%-ra csökkent.

Az „A" periódusban a szövődmények 41%-át műtétileg kezelték, a „C" periódusban ez már csak 7,5%. Nemcsak az indikáció, hanem a beavatkozás technikája is jelentős változáson m ent át az utóbbi 20 évben. A módszerrel összefüggő halálozás 0,5%-ra csökkent.

Regős János dr.

„A tudomány véges és bizonytalan... valójában az igazság aszimptótája. Folytonosan közeledik feléje, és sohasem éri el. Mindamellett nagy dolgokra képes..."

Victor Hugo

• **KEDVEZŐ LÍZINGSZORZÓK**
GÉPEK, JÁRMŰVEK,
INGATLANOK, valamint
ORVOSI MŰSZEREK,
FOGORVOSI és
KÓRHÁZTECHNIKAI
BERENDEZÉSEK
GYORS, RUGALMAS
LÍZING ÜGYINTÉZÉSE
• BIZTOSÍTÁSOK MEGKÖTÉSE
• **RÉSZLETFIZETÉSI LEHETŐSÉG**
(KAMATMENTES RÉSZLETFIZETÉS)

argenta Lízing

ÚJ CÍMÜNK:

1026 Budapest, Hüvösvölgyi út 27.
Telefon: 275-0800
Telefax: 275-2299

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

Népbetegség lehet-e a tuberculosis Magyarországon?

T. Szerkesztőség! Érdeklődéssel olvastam *Ábrahám Erzsébet dr., Karácsonyi László dr.* és *Dinya Elek dr.*: Népbetegség lehet-e ismét a tuberculosis Magyarországon? című 1968—1993 közötti modellvizsgálatát az Orvosi Hetilap 1329-1332. oldalán, mely az ernyőfénykép szűrés további gyakorlatához szolgál adatokkal és él javaslatokkal.

Ismerem Ábrahám dr.-nő munkásságát, mely a szelektív szűrés kapcsán jelentősen javította az ernyőfényképszűrés hatásfokát. Élvezettel olvastam jelen dolgozatát is, pontos adatokkal alátámasztott logikáját. Nagy érdeme a munkának, hogy rámutatott a szűrőállomások gépparkjának korszerűsítése, a számítógépes munkamódszer kialakítása ma már nélkülözhetetlen, és a tbc gondozás csak a családorvosok, háziorvosok bevonásával képzelhető el.

Van a közleménynek azonban egy olyan következtetése, mellyel nem lehet maradéktalanul egyetérteni. A szerzők adataik alapján azt sugallják, hogy „a 40 éven felüli tüdőtbc (tüdőtumor) szempontjából nem veszélyeztetett lakosság évenkénti szűrése felesleges". Mikor és minek alapján lehet kimondani, hogy ki tartozik az úgynevezett rizikócsoportba, ha ilyen szelekció történik, és a lakosság nagy része csak 2—3 évenként kerül behívásra. Olyan országban és olyan korban élünk, amikor az életkörülmények mérhetetlen rövid idő alatt változhatnak. Nem 2—3 év, hanem 2—3 hónap alatt válhatnak szociálisan veszélyeztetetté emberek, munkanélküliek lesznek, elválnak, hajléktalanként utcára kerülhetnek stb. A szerzők nem adnak tájékoztatást arra vonatkozóan, hogy panasz kapcsán felismert új betegeik (ami 50—60%-a az összesnek) nem időközben váltak-e veszélyeztetetté.

A közlemény kitér a szűrésen megjelentek arányára, mely „különösen az utóbbi 5 évben erősen lecsökkent, 40—80% között ingadozik". Ez így nagyon tág értékhatár, érdemes lenne tudni, hogy melyik adathoz áll közelebb. Sajnos az a tapasztalat, hogy inkább a 40% felé közelít, különösen azokon a helyeken, ahol válogatás történik. Tudomásul kell venni, hogy ahol különbséget tesznek azonos korcsoportokban, ott a szűrési morál erősebben romlik, a lakosság nem tartja a maga számára kötelező érvényűnek.

Úgy vélem, a 40 év feletti korosztályokban — a Magyar Tüdőgyógyász Társaság Gondozási és Epidemiologiai Szekciója ajánlásainak megfelelően — nem felesleges a lakosság évenkénti teljes leszűrése azokon a területeken (mint pl. Kőbánya), ahol a tbc járványügyi mutatói lényegesen magasabbak az országos átlagnál. Különösen ajánlott ez akkor, ha „a szűrésen éveken át meg nem jelenők aránya 10—15% a lakosság legveszélyeztetettebb rétegéből" — amint ezt a szerzők cikkükben leírták. A nagyfokú légszennyeződés, a szociális körülmények romlása hazánkban meggyőződésem szerint bizonyos korcsoporton felül indokolttá teszi az epidemiologiai adatoknak megfelelő időközökben a lakosság ernyőfényképpel való teljes, szelekció nélküli átvizsgálását.

Prugberger Emil dr.

T. Szerkesztőség! Nagyon köszönjük Prugberger Emil dr. hozzászólását közleményünkhöz: ezáltal lehetőségünk nyílik ismételten foglalkozni a jelen hazai tbc-s epidemiologiai helyzet aktuális problémáival:

— A behívási rendszeren alapuló teljes lakosságszűrésen a meg nem jelenők arányának különösen az utolsó években történő emelkedése, valamint az egyre nagyobb réteget érintő szociálisan veszélyeztetettek (krónikus alkoholisták, hajléktalanok, munkanélküliek) körében ugrásszerűen emelkedő új tbc-s betegek száma. Mindkét nagy probléma megoldására törekedett a fővárosi tiszti főorvos 1994-re kiadott utasítása, ami teljes lakosságszűrést rendelt el a tbc-s epidemiológiai adatok alapján. Ezt a Tüdőgyógyász Társaság Gondozási és Epidemiologiai Szekciója ajánlásainak megfelelően még kiegészítettük azzal, hogy a 40—70 év közötti lakosok meg nem jelenés esetén háromszori idézést kaptak. Mindazok adatát, akik háromszoros idézés ellenére sem jelentek meg, negyedévenként a tisztiorvosnak és az illetékes háziorvosnak elküldtük további intézkedés végett. A hajléktalan, munkásszállókon élők rendszeres szűréséről is a tisztiorvos rendelkezett.

A budapesti televízió is ez időben ismételten foglalkozott a lakosságszűrés fontosságával. A Kőbányai újságban két ízben részletesen tájékoztattuk a lakosságot a tbc megbetegedés előfordulásának emelkedéséről. A teljes lakosságszűrésre 1994. ápr. 01.—1995. márc. 31. között került sor.

Eredményeink: 97 835 behívót küldtünk ki az állandó kőbányai lakosságnak, megjelent 41 045 egyén, a behívottak 42%-a. 5363 egyén érvényes igazolást hozott, ernyőfelvétel készült 35 683 állandó lakosnál. 13 új tbc-s beteget találtunk (3,6‰-es kiemelési effektus).

827 hajléktalan, munkásszállói lakost vizsgáltunk, 6 új tüdőtbc-s beteget emeltünk ki, 72,5‰ az effektus.

A szűrésen a 40 éven felüliek körében számítógépes programunk segítségével az is kimutatható volt, hogy a tbc veszélyeztetett erős dohányos, gyógyult tbc-s (R 2, R 3, III.), kontaktokból álló, jól körülhatárolható alcsoportból a megjelenés 74%-os volt.

A szociálisan veszélyeztetett, nem közösségben élők szűrési morálja szankciók bevezetése nélkül nem javítható. Az e csoportban lévők, illetve ide átkerülők a háziorvosok közreműködésével esetleg elérhetők ugyan, de a kooperáció kétes.

Az általunk javasolt szelekció szerint: a 40 éven felüli tbc rizikómentes lakosság évenkénti szűrését változatlanul felesleges-nek tartjuk (1981—1994 között 8—10‰-es incidencia).

A 40 éven felüli lakosság teljes körű behívása helyett a nem veszélyeztetett csoportban a háziorvosokra épített beküldési rendszerre számítunk, a háziorvosok által észlelt szociális-egészségi változás esetén.

Egyetértünk viszont Prugberger doktorral abban, hogy általa említett okok miatt a tbc rizikócsoportba soroláshoz-átsoroláshoz a háziorvosokkal való szoros együttműködés elengedhetetlen. Adataink szerint a szociális veszélyeztetettek körében a tbc lassan ismét népbetegségnek tekinthető.

Felvetődik, hogy a személyiségi jogokat figyelembe véve valóban nem kötelezhető-e a fenti réteg időszakos tüdőszűrésre, hiszen tagjai magatartásukkal a lényegesen nagyobb közösség egészségét veszélyeztetik.

Ábrahám Erzsébet dr.

A rendezvények és a kongresszusi híranyagok *leadásának határideje a lap megjelenése előtt* **40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.**

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Springer Hungarica Kiadó Kft.

BESZÁMOLÓK

Kábítószer (drog-analitikai) konferencia

Veszprém, 1995. május 19.

A Veszprémi Akadémiai Bizottság Szakbizottságai és az Igazságügyi Szakértők Közép-Dunántúli Egyesülete 1995. május 19-én a kábítószer-meghatározás és helyzet aktuális kérdését vitatta meg.

A konferenciát *Jobst Kázmér* akadémikus nyitotta meg és a kérdés aktualitását, a probléma elméleti és gyakorlati összefüggéseit világította meg.

Gerevits J. a Magyar Narkológiai Társaság elnöke kiemelte, hogy Magyarország a balkáni drog-tranzit közti állomása, és egyben célország lett. Rámutatott az egyetlen helyes útra, a prevencióra és a teljes drogtiltás szükségességére. Sürgette az egyszerűen és gyorsan kivitelezhető drog-tesztek általános bevezetését.

G. Megges, a Müncheni Landeskriminalamt drogkimutatási módszereit ismertette a klasszikus kábítószereknél. Hangsúlyozta, hogy biológiai minták vizsgálatánál a metabolitok kimutatása kerül előtérbe és egymástól két, elvileg független módszer alkalmazása szükséges a mennyiségi meghatározásoknál. (Gyors tesztvizsgálatok után vékonyréteg kromatográfia, GC, HPLC, GC/MS, analízis).

Beszámolt a hajszálvizsgálat jelentőségéről a korábbi drogfogyasztás bizonyításakor.

Különböző, a vizeletből kábítószerfogyasztást jól igazoló Drug-Test IM-tesztcsíkot ismertetett a Boehringer-Mannheim cég (Front-Line). A módszer szűrésre való alkalmasságát hangsúlyozta.

Dr. Ifcsics Márta a kábítószerfogyasztás igazságügyi toxikológiai szempontból történő megállapításához szükséges bizonyító erejű vizsgálatok alkalmazásáról adott tájékoztatást. Kiemelte az Igazságügyi Toxikológusok Nemzetközi Társaságának (TIAFT) erre vonatkozó előírásait. Akkreditált előírások szükségesek és két, egymástól kémiai elvében különböző specifikus eljárás együttes alkalmazása ajánlott.

A drogok szerkezetelemzési lehetőségeiről *Szalontai G.* (Veszprém Vegyipari Egyetem-NMR spektroszkópia) számolt be.

A BM Bűnügyi Szakértői és Kutató Intézete *(Veres T. és Gál T.)* a narkotikumok in situ quantitatív vékonyréteg-kromatográfiás analízisét — diffúz reflexiós Foeriertranszformációs spektrofotometriás detektálással — ajánlotta.

Horváth M. előadása és posztere a drogok támadáspontjához, hatásmechanizmusához és kinetikájához, a morfin agyi keringésbefolyásoló, perfúziót csökkentő, a cocain vasospasztikus hatásához, illetve a kábítószerfogyasztás cardiovaszkuláris következményeihez szolgáltatott adatokat.

Több más előadás, poszter, hozzászólás és a kerekasztal beszélgetés után a konferencia az alábbi szakmai megállapításokat és ajánlásokat tette:

1. Országosan szükséges bevezetni, illetve a bűnüldözési hatóság rendelkezésére kell bocsátani a legjobb és legolcsóbb kábítószer elővizsgáló teszttípusokat.
2. Az ENSZ ajánlásainak megfelelően el kell végezni az ország kábítószer-meghatározó laboratóriumainak tesztelését és besorolását A, B, C típusokba (Benkő A.).
3. A Nyugat-Dunántúl (Balaton) kábítószer-laborral ellátatlan, ezt célszerű lenne megoldani.
4. A jövőben a véralkoholvizsgáló laboratóriumokat gyógyszer-kábítószer szűrővizsgálatra alkalmassá kell tenni.
5. Csak nemzetközi kontrollal működő laboratóriumok vizsgálati eredményei fogadhatók el a bírói eljárásban (GLP szempontok).
6. Ajánlott módszerek:

a) Qualitatív eljárások: vizeletből: kémiai szűrés, vékonyréteg-meghatározás.

b) Quantitatív meghatározás: immunoassay (RIA, EMIT, FIA, spin, trap); UV technikák (vizelet, vér, nyál).

c) Szerkezet-elemzés: LC, HPLC, GC/IR; HPLC + MS, GC/MS Witness; NMR spektroszkópia.

Horváth Mihály dr.

Nőgyógyászati endoszkópos tanulmányút Lahrban

A Magyar Állami Eötvös Ösztöndíj elnyerése révén 1994. december 28. és 1995. május 20. között továbbképzésen vehettem részt nőgyógyászati endoszkópia tárgykörben a németországi Lahr városban.

Az intézet — az Akademisches Lehrkrankenhaus Lahr — a freiburgi egyetem oktatókórházaként Baden—Württemberg tartomány szakorvosképzésének egyik központja. A 70 ágyas szülészeti-nőgyógyászati osztály kollektívája — néhány részterület kivételével — a szakma teljes spektrumát átfogó gyógyító és oktató tevékenységet folytat, aktívan bekapcsolódva a klinikai kutatásba is. A hastükrözés vonatkozásában az egyetem legnagyobb hagyományokkal rendelkező klinikájának számít, s mint ilyen, ezen szűkebb érdeklődési területemen a továbbképzés ideális bázisának bizonyult.

Az osztály élén dr. Axel Göppinger, egyetemi magántanár áll. A laparoszkópos beavatkozások túlnyomó részét a két másodfőorvos végzi. Az ő irányításuk és felügyeletük mellett, a helybeli szakorvosok lehetőségeivel azonos mértékben és módon nekem is alkalmat biztosítottak a terület elméletének elsajátítására és tudásomnak a gyakorlatban való elmélyítésére.

Tanulmányutam kezdetén, szakorvosjelöltek és a téma iránt különös érdeklődést mutató fiatal szakorvosok társaságában kiscsoportos előadásokon vehettem részt, melyek tematikus csoportosításban tárgyalták ezen korszerű, hazánkban jelenleg terjedőben levő, a nyugati országokban azonban már évek óta rutinként alkalmazott beavatkozás javallatait, kivitelezésének módját és lehetséges szövődményeit.

A tanfolyam második részében, kísérleti körülmények között lehetőségem nyílt műtéttechnikai fogások megtanulására és begyakorlására. Jól lehet ebben a vonatkozásban munkahelyemen a Semmelweis OTE I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján már műtéti körülmények között is többéves tapasztalattal bírtam, német tutorom segítségével több olyan gyakorlati fogással ismerkedhettem meg, melyek technikai tudásom finomítása szempontjából felbecsülhetetlen jelentőségűek. Különösen hasznosnak bizonyultak az ún. „Pelvitrainer"-en végzett gyakorlatok, melyek a műtéti viszonyok élethű rekonstruálásával szinte az élőben végzett műtét élményét nyújtották. Az eszköz elterjesztése — több ezer márkára tehető beszerzési ára ellenére — hasznos segítség lenne hazánkban nem csak egyetemi oktató intézményekben, hanem valamennyi laparoszkópiával foglalkozó kórházi osztályon is, figyelembe véve, hogy az eljárás oktatása során az operatőr önállósága az oktató által nyújtható segítség rovására lényegesen nagyobb, mint szokványos műtéttechnikai körülmények között.

Az elméleti és technikai képzés mellett, tanulmányutam első napjától kezdve lehetőségem nyílt laparoszkópos műtétekben másod-, majd elsőasszisztensként való részvételre. Három hónapos aktív asszisztencia után, fokozatosan módot kaptam műtétek végzésére is.

Március végén az intézmény küldöttségének tagjaként résztvehettem Oslóban egy háromnapos laser-laparoszkópos symposionon és workshopon.

Szorosabb értelemben vett műtéttechnikai továbbképzésem mellett, fennmaradó időmben a kórház computer-hálózatába installált adatbázis és több program használatával ismerkedtem, részben térítéses tanfolyamok, részben önképzés útján. Ezen megszerzett ismeretek értékes segítséget jelentettek az intézetben folytatott tudományos adatgyűjtésem alkalmával, melynek során egy hazánkban még kevéssé ismert, Lahrban azonban többéves múltra visszatekintő, ennek ellenére erősen vitatott műtéti típus, a laparoszkóppal asszisztált hüvelyi méheltávolítás kapcsán nyert adatokat dolgoztam fel.

Az osztály laparoszkópos műtéti programját áttekintve az alábbiak érdemelnek említést. Az évente végzett kb. 1000 nagyműtéti beavatkozás több mint kétharmada endoszkópos úton történik. Méhen kívüli terhességek és malignitásra nem gyanús kismedencei cysták operatív kezelése szinte kizárólag hastükrözés útján történik. Az eljárás bevezetése óta végzett több mint ezer cysta-műtét közül a histológiai vizsgálat 10%-ban igazolt functionális eredetet és egyetlen egy esetben talált carcinomás elfajulást. Természetesen sem a dermoid, sem endometrioma nem képezi a beavatkozás ellenjavallatát. Laparoszkóppal asszisztált hüvelyi méheltávolításra (LAVH) eleddig

66 esetben került sor. Jóllehet eredeti elképzelés szerint az eljárás célja és értelme eredendően hasműtétre szánt méhek hüvelyi eltávolításának lehetővé tétele, a részletes adatfeldolgozás alapján úgy tűnik, hogy e cél csak részben valósul meg: gyakran a laparoszkópia — annak liberális alkalmazása miatt — csak bevezeti, és ezáltal időben elnyújtja a vaginális úton eleve megoldható hysterectomiát. A LAVH-technika létjogosultságának elbírálása még hosszas tapasztalatszerzést igényel.

Összefoglalva: tanulmányutam során olyan hasznos elméleti ismeretek valamint gyakorlati készségek birtokába jutottam, melyek naprakészen alkalmazhatók lesznek az itthoni mindennapi munkámban, annál is inkább, hisz azok technikai feltételei maradéktalanul rendelkezésre állnak klinikánk endoszkópos műtőjében.

Inovay János dr.

Szeretettel meghívunk minden érdeklődő háziorvos kollégát
1995. december 14-én, csütörtökön este 7 órakor

a

FARMAKOTERÁPIÁS KLUB

következő összejövetelére

Házigazdák:

Dr. Borvendég János orvosbiológiai igazgató, OGYI
Dr. Kékes Ede egyetemi tanár, HIETE
Dr. Székely Gábor, Springer Hungarica Kiadó
Dr. Gergely Vera, Asta Medica Kft.

A klub helyszíne: Hotel Aquincum, Bp., III., Árpád fejedelem útja 94.

Témák:

Új gyógyszerek az epilepszia terápiájában
Dr. Borvendég János, OGYI

Epilepszia gyermekkorban
Dr. Saracz Judit főorvos, Heim Pál Kórház

Korszerű stratégiák az epilepszia gyógyszeres kezelésében
Dr. Halász Péter egyetemi tanár, HIETE és OPNI

A klub havonta egy alkalommal tart foglalkozásokat. Minden esetben a gyógyszeres terápia valamely lényegi, sok szakembert és beteget érintő kérdését tárgyaljuk, meghívott neves klinikus szakértők bevonásával. Emellett mód nyílik vitafórum jelleggel a kollégák aktuális terápiás, gyógyszeralkalmazási kérdéseinek, problémáinak megbeszélésére is.

FARMAKOTERÁPIÁS KLUB

Minden klubfoglalkozáson jelen van a **Springer Hungarica Kiadó**, új magyar orvosi szakkönyveivel és információival.

A klub hivatalos támogatója: **ASTA Medica** Kft., 1034 Bp., Tímár u. 20. Tel.: 269-7414

KÖNYVISMERTETÉSEK

Birtalan Győző: Évszázadok orvosai. *Akadémiai Kiadó, Budapest 1995*

Egy írásmunka elsősorban akkor sikeres, ha másodszori kézbevételkor is az újdonság erejével hat. Miként Birtalan Győző kötetté komponált orvostörténete, amelynek nagy időket átívelő, óriási életműveket elemző tanulmányai az ismertető előtt nem ismeretlenek. Szaklapokból, egyetemi jegyzetekből előadásokból egyaránt. Az egész mindig több mint a benne lévő részek összessége és ez a közlemény-kollekciókra is érvényes. Körképet kapunk a szerző koncepciójáról, sokoldalú tájékozottságáról, saját látásmódjáról. Például a méltán annyira tisztelt Korányi Sándor értékelésénél csakis az eredeti forrásokra, a nagy magyar belgyógyász cikkeire támaszkodik. Holott azt gondolhatnánk, Magyar Imre személyes emlékeken (is) alapuló monográfiája után istenkísértés új megközelítésekkel kísérletezni. Birtalan bizonyította: lehet, sőt szükséges, mert a klasszikusok attól azok, hogy nem mondható ki róluk végső szentencia.

Ha a recenzor könyv-bemutatásra vállalkozik, óhatatlanul analógiákat keres, etalont a hitelesítéshez. Az „Évszázadok orvosai", legalábbis első felében főleg *H. E. Sigerist* professzor „Grosse Ärzte" című kötetével vethető össze. Az imitáció gyanúja nélkül, hiszen ilyen alapon Petrarca óta minden szonett utánzatnak számítana. Szerencsére Baudelaire-től Babitsig elég sokan bizonyították már az ellenkezőjét.

Hippokratész, Avicenna, Paracelsus, Boerhaave, Laennec és Skoda markáns profilja Sigerist alapművében is kirajzolódik, ám Birtalan tanár kevesebbről ír többet és főleg másként. A nagy svájci—amerikai orvostörténész még nem ismerhette az arab medicinában igazán autentikus német Schipperges, az algériai Ahmed Aroua, s újabban a tuniszi Sleim Ammar professzor kánoni szövegértelmezését a betegségek azonosításáról, az arab—francia szakszótári függeléket, ezt a direkt kulcsot a hatalmas enciklopédiához. Amellyel meggyőzővé vált a Kánon medicinális kodifikációja.

Paracelsus „orvostörténelmi jelentőségéről" sem a sematikus képet kapjuk. Nem(csak) az izgága és vándorló „reformátor hitvitázóét", aki máglyára merte vetni a klasszikus szaktekintélyek (Galenosz, Avicenna) idejétmúltnak ítélt műveit, vagy az iatrokémia vitathatatlan úttörőjét, hanem „példájával a megújító eszmék kreativitását, létjogosultságát" igazoló korszakos kivételezettjét.

Boerhaave portréja mesteri. Hatásának titka személyiségében rejlik, aki a klinikumot tantermi felolvasások helyett a betegágy mellé vitte. Leideni iskolájában kötelező lett kórlapot vezetni, a testhőmérsékletre, a testnedvekre figyelni, az orvostörténelemben elsők között, hippokratészi etikával betegcentrikusan kezelni a betegségeket.

Holland hajós honfitársak tájékozódó képessége vezette őt az elméletek óceánján. Ezt a magabiztos mesterséget sajátították el Európa-szerte szétvándorolt tanítványai, akik közül semmiképp nem hagytuk volna a svéd Linné medikus- majd tanártársát: Nil Rosén professzort, az első gyermekgyógyászati munka nemzetközi rangú szerzőjét, akinek könyve 200 évvel ezelőtt magyarul is megjelent.

A párizsi, illetve a konkurens bécsi belgyógyászati diagnosztika klasszikusai is ismerőseink. Laennec legalább a májzsugorodás klinikopatológiájáról, s a Skoda név hallatán az átlagos műveltségű kollégának sem feltétlenül egy autómárka jut csak az eszébe.

Érdekes és időszerűbb talán „Az orvos és az államhatalom" című második fejezet, noha nem jelenünkről szól a történet. A luxemburgi születésű derék Adam Chenot doktor érdemei az erdélyi pestisjárványok megfékezésében elévülhetetlenek. Mint szerzőnk írja a 18. század harmincas éveinek végén már sikerrel alkalmazták a jól őrzött egészségügyi védővonalakat (cordon sanitaire) a Balkán felől jövő pestisepidémiák megállítására. Kétségtelenül 1738 nyarán ilyen jellegű szűrőállomásokat állítottak fel „többek között Kecskeméten, Szolnokon, Törökszentmiklóson", kiegészítésül tegyük hozzá: de Debrecen körül a legerősebbet. A civisváros lakosságának így is kétötöde lett a fekete halál áldozata. Kétszer annyi, mint az 1755—1757 közötti erdélyi járványnak, amely összehasonlításként még inkább kiemelné Chenot szakmai érdemét. Megkérdőjelezhető viszont azon állítás, mintha a feladat lebecsüléséből alkalmaztak volna sebészeket és alacsonyabb képzettségű egészségügyieket. A nagyszombati egyetemnek orvosi fakultással való kiegészítése (1770) előtt honnan vettek volna annyi jól képzett orvost? Ez csak utólagos felvetés, amely a különben kiváló tanulmány egyik tételével nem ért egyet.

Ha lehet, még izgalmasabb az „Orvosok a nagy francia forradalomban". Hátborzongató adat, hogy a konvent 49 orvosképviselőjéből 1793-ban huszonketten a király halálára szavaztak. Hippokratész forghatott a sírjában. Ugyanakkor jó olvasni, hogy Guillotin doktor alapjában jóakaratú emberbarát és kitűnő higiénikus volt. A nyaktiló ötlete kétségtelenül tőle származik, amely biztosabb volt a bárdnál és humánusabb a kerékbetörésnél. A lefejező „félautomatát" mégis egy Louis nevű sebész alakította alkalmazhatóvá, míg Guillotin a jakobinus vérengzés idején visszavonult. Akarata ellenére így lett a neve fogalommá.

Nagy Frigyes betegsége kevésbé érint bennünket. Annál inkább az OKI tevékenysége a két világháború között. Bőven dokumentált fejezeteit nemcsak a szervezéssel foglalkozó kollégáknak érdemes elolvasni. Igaz, megváltozott a járványügyi struktúra, de a gondok visszaköszönnek. Nagyon fontos momentum volt viszont, hogy a tisztiorvos nem vállalhatott (ez ma is megvan), de kielégítő fizetése miatt (ez viszont ma nincs meg) nem is szorult mellékállásra.

Továbbá: a főváros és a vidék orvosi ellátottsága ma szintén aránytalan. A kórházi leépítés miatt újra nőni fog az „állami ápolónők" szerepe. Johan Béla professzor elképzelései alapján, hogy az ő neve ne maradjon említetlen.

Mindent egybevetve kitűnő munka Birtalan Győző professzoré az „évszázadok orvosairól". Közérthető stílusa miatt nem szakemberek is haszonnal forgathatják. Ebben a misztika-dömping paramedicinális betűözönben végre egy józan összefoglaló. Elfogadható áron, semmi kóklerséget nem ígérve.

Jó lenne minél több polcon látni, a különböző „kontroll-könyvek" kontrollálására. Az orvostörténeti tények tanulságait, nemcsak az orvosok körében.

Szállási Árpád dr.

F. Hinman: Atlas urologischer Operationen. *Ferdinand Enke Verlag*, Stuttgart, 1994

Frank Hinman angol nyelven megírt műtéti atlasza siker volt az angol nyelvterületen néhány éve. Prof. Rübben és prof. Altwein kiadásában megjelent német nyelvű verzió bizonyára ugyanilyen sikerrel számolhat német nyelvterületen és németül értők között.

Hinman kaliforniai urológus professzor kitűnő munkatársaira és saját tapasztalataira támaszkodva igen részletes (1110 oldalon 1760 ábra!) műtéttani könyvet szerkesztett.

Az első fejezet a preoperativ tudnivalókat foglalja össze a fektetéstől a műszereken át a bél előkészítésig.

Az első három fejezet a penis műtétjeivel foglalkozik kb. 150 oldalon keresztül. A lehetséges összes fejlődési rendellenesség és az összes műtéti lehetőség bő ábraanyaggal került ismertetésre, a leggyakoriabbak és a legritkábbak is. A legtöbb műtéti eljárást még valaki más kommentálja is —, esetleg az eljárás egy európai szakértője. A plasztikai műtéteket a rekonstruktív műtétek követik, olyan ritkaságok is, mint a vagina neoformatió, penis protézisek és a mindennapiak: trauma és daganatok.

A húgycső műtétei között a szűkületek, diverticulumok, húgycső fistulák műtéteinek világos magyarázatai olvashatók. A rekonstrukciós és ablativ here műtétek fejezeteibe a here, mellékhere, funiculus műtétei (mikrosebészet is) kerülnek tárgyalásra. A prostata műtétek fejezetbe minden lehetséges behatolás, radikális prostatectomia technikája, ennek szövődményei és a szövődmények korrekciója is megtalálható.

Nem kevesebb, mint 7 fejezet foglalkozik a húgyhólyag műtétjeivel 200 oldalnyi ter-

jedelemben. Jó anatómiai ábra vezeti be az első fejezetet, részletesen tárgyalja a cystectomia technikáját férfiben és nőben, húgycső eltávolítás nélkül és avval együtt. Külön-külön, a két nem különbözőségeit figyelembe véve kerül ismertetésre a kismedencei lymphadenectomia. Az exenteratio műtétjét is egy amerikai és egy európai urológus kommentálja, de maga a szerkesztő Hinman is hozzáfűzi tapasztalatait. Szóba kerülnek a lehetséges komplikációk és azok elkerülésének lehetőségei is.

Külön fejezet az incontinentia gátló műtétek, beleértve a hólyagnyak és trigonum tubularizációs műtétjeit is, müsphincter beültetést, hólyagfistulák zárását és az összes lehetséges fistula összes lehetséges behatolási módjait is.

A vizelet elterelési módozatai többnyire a legbonyolultabb műtétek közé tartoznak. A hólyag-megnagyobbító műtétek 10 féle formáját ismerhetik meg az olvasók. A hólyag-szubsztitúciós műtétek több változatával ismertetnek meg a szerzők. Incontinens és kontinens vizeletelterelés technikái közül bőven lehet válogatni, a fontosabbak mind megtalálhatók a könyvben. A belek reservoirként való összes felhasználási lehetőségeit jól mutatják be.

Nem maradnak ki a jól, és kevésbé ismert ureter neoinplantációs technikák sem. Ureterplasztikák, fejlődési rendellenességek, ureterokele korrekciója, ureterpótlás illeummal mind a repertoárba tartozik.

A veseműtétek fejezete 150 oldal. A pyelum plasztikai műtétek közül csak az Anderson—Hynes és a Culp metodikát ismertetik. Bőven foglalkozik a könyv radikális és parciális nephrectomiával, a daganatos és nem daganatos vese sebészetével. Részletesen olvashatunk az ex- és transzplantáció technikájáról is. Jelentős részletességgel ismertetik a vese arteriák műtétjeit is. A mellékvese műtétjeinek fejezete zárja a könyv operativ részét.

A 20. fejezet témája a különböző behatolások, inciziók technikájának tárgyalása. Bőr és bélvarrási technikák, lebenytechnikák, komplikáció korrigálása. Legvégül az urológiai műszerpark, a javasolt fonalak és bőséges irodalom található.

A könyvnek nem témája az endoscopia, a nyílt műtétekből viszont aligha maradt ki valami. Kitűnő könyv, jó lenne ha minden urológiai osztályon és urológiai sebész polcán megtalálható lenne angol, vagy a német nyelvű változata.

Romics Imre dr.

TOVÁBBRA IS . . . **(KÖZGYÓGYELLÁTÁSBAN IS)**

ßLOKIUM DIU **TABLETTA 20x**

AZ OLCSÓ ß-BLOKKOLÓ+DIURETICUM TERÁPIA,

HAVI KEZELÉSI KÖLTSÉGE **49,-** Ft (napi 1 tabletta)

Fogy. ár: 441,- Ft **Térítési díj: 33,- Ft**

PDP Pharma

Urbancsek János—Thomas Rabe:

Asszisztált reprodukció

A szerzők több éves közös heidelbergi munka, valamint számos nemzetközi munkacsoporttal való konzultáció tapasztalatai alapján mutatják be az emberi in vitro fertilizáció orvosi és biológiai részének elméleti alapjait és gyakorlati kivitelezését. Áttekintést adnak az ún. ,,asszisztált reprodukció'' legújabb módszereiről. Könyvük nemcsak a reproduktív orvostudomány területén dolgozó kollégáknak, hanem más klinikai szakmák érdeklődőinek is szól.

Méret: 127 × 190 mm
Terjedelem: 144 oldal
Ábra: 14 vonalas, 19 f/f fotó

ÁRA: 690,— Ft

Megrendelőlap

Megrendelő neve: .....

Címe: .....

A megrendeléseket kérjük Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest VII., Pf. 142, 1410.

1995 szeptemberében törzskönyvezett gyógyszerkészítmények (V. rész)

Foradil inhalációs kapszula:

A formoterol selectív β_2 adrenerg-receptor stimuláló, mely bronchodilatátor hatást fejt ki a reverzibilis légúti obstructióban szenvedő betegekben. A hatás gyorsan (1—3 percen belül) kialakul és az inhaláció után 12 órával is szignifikáns mértékű. Terápiás dózisban a cardiovascularis hatások csekélyek és ritkán fordulnak elő.

A formoterol gátolja a hisztamin és a leukotriének felszabadulását a passzívan szenzitizált emberi tüdőből. Emberben a formoterol hatásosnak bizonyult inhalált allergének, terhelés, hideg levegő, hisztamin vagy metakolin indukálta bronchospasmus megelőzésére. Állatkísérletben gyulladásgátló hatást — mint oedemagátlás és a gyulladásos sejtek felhalmozódásának gátlása — is megfigyeltek. Egyéb inhalációs készítményekhez hasonlóan valószínűleg az inhalációs készülékkel bejuttatott formoterol 90%-a a gastrointestinalis traktusba jut. Ez azt jelenti, hogy az oralis forma farmakokinetikai jellemzői az inhalációs porra is vonatkoznak.

A formoterol oralis adagja (300 μg-ig) könnyen felszívódik a gastrointestinalis traktusból. A plazmában a csúcskoncentrációt a változatlan anyag kb. 0,5—1 órával az alkalmazás után éri el. A 80 μg-os adag több mint 65%-a abszorbeálódik.

A formoterol farmakokinetikája oralis alkalmazáskor lineárisnak látszik a vizsgált (20—300 μg-os) dózistartományban. Napi 40—160 μg ismételt oralis alkalmazása nem vezetett a készítmény szignifikáns akkumulációjához. A terápiás adagok inhalációját követően a formoterol nem detektálható a plazmában a szokásos analitikai módszereket alkalmazva. Azonban, a renalis exkréciós ráta analízise arra utal, hogy az inhalált formoterol gyorsan abszorbeálódik.

A formoterol 61—64%-ban kötődik a plazmafehérjékhez (34% elsősorban albuminhoz). A terápiás dózisokkal elért koncentrációban a kötődési helyek nem telítődnek.

Főleg metabolitok formájában eliminálódik, a biotranszformáció fő útja a direkt glükoronidáció. $^2/_3$-a vesén keresztül, $^1/_3$-a a széklettel ürül ki a szervezetből.

A felezési idő 2—3 órának, ill. 5 órának bizonyult az alkalmazott mérési módszertől függően.

Hatóanyag: 12 μg formoterolium fumaricum micronisatum kapszulánként.

Segédanyag: laktóz.

Javallatok: Bronchoconstrictio kezelésére és megelőzésére reverzibilis obstructív légúti betegségekben, mint asthma bronchiale, bronchoconstrictióval járó bronchitis chronica emphysemával vagy anélkül.

Inhalált allergének, hideg levegő, terhelés indukálta bronchospasmus megelőzésére.

Ellenjavallatok: Túlérzékenység a készítmény bármely alkotórészével szemben.

Thyreotoxicosis, tachyarrhythmiák, III. fokú AV-block, idiopathias subvalvularis aortastenosis, hypertrophias obstructiv cardiomyopathia, veleszületett vagy gyógyszer indukálta QT intervallum megnyúlás (Qtc > 0,44 sec) (l. Gyógyszerkölcsönhatások).

Szoptatás. Terhesség (l. Figyelmeztetés).

Adagolás és alkalmazás: Felnőttek és 5 éves életkor feletti gyermek számára alkalmazható.

A Foradil inhalációs kapszula kizárólag inhalációs formában használható, a készítmény dobozában elhelyezett belégzőkészülék alkalmazásával.

— *Szokásos fenntartó kezelés:*

Felnőtteknek: 1—2 inhalációs kapszula (12—24 μg) inhalálása 2-szer naponta (reggel és este).

2 inhalációs kapszula alkalmazása esetén a kapszulák inhalálása között kb. 2 perc teljen el.

Ha szükséges, napi 1—2 inhalációs kapszula használható a szokásos fenntartó kezelésre előírt adagon felül is a tünetek megszüntetésére. Azonban, ha gyakran válik szükségessé a kiegészítő adagok alkalmazása (azaz heti 2 napnál többször), a terápiát újra kell értékelni, mivel ez az alapbetegség rosszabbodását jelezheti.

5 éves kor feletti gyermekeknek: 1 inhalációs kapszula (12 μg) 2-szer naponta (reggel és este).

— *Fizikai terhelés indukálta bronchospasmus* megelőzésére vagy ismert allergénnel szembeni elkerülhetetlen expozíció előtt:

Felnőtteknek: 1 inhalációs kapszulát (12 μg) kell inhalálni kb. 15 perccel előbb. Súlyos asthmában szenvedő betegeknek 2 inhalációs kapszula (24 μg) is szükséges lehet.

5 éves kor feletti gyermekeknek: 1 inhalációs kapszulát (12 μg) kell inhalálni kb. 15 perccel előbb.

Mellékhatások:

Musculoskeletalis rendszer:

Ritkán: izomgörcs, myalgia.

Cardiovascularis rendszer:

Több esetben: palpitatio.

Ritkán: tachycardia.

Idegrendszer:

Több esetben: fejfájás, tremor.

Ritkán: izgatottság, szédülés, szorongás, idegesség, álmatlanság.

Légzőrendszer:

Ritkán: bronchospasmus súlyosbodása (l. Figyelmeztetés).

Lokális: oropharyngealis irritatio.

Egyéb: Izolált esetekben: pruritus, conjunctiva irritatio, szemhéjoedema, ízérzészavar, exanthema, hányinger, szájszárazság.

Gyógyszerkölcsönhatások:

— β-adrenerg blockolók (beleértve a szemcseppeket is) (gyengíthetik vagy antagonizálhatják a Foradil hatását. Együtt adásuk — igen gondos mérlegelés után — csak akkor engedhető meg, ha feltétlenül szükséges. Ilyen esetekben cardioselectiv β-blockoló alkalmazása ajánlott).

— kinidin, dizopiramid, prokainamid, fenotiazinok, antihisztaminok, triciklikus antidepressansok (β_2 agonistákkal együtt adva fokozódik a QT-intervallum megnyúlásának és ventricularis arrhythmia fellépésének veszélye).

— sympathomimeticumok (a β_2 agonisták mellékhatásait fokozhatják).

— MAO-bénítók, triciklikus antidepressansok (a β_2 adrenerg stimulánsok cardiovascularis rendszerre kifejezett hatását fokozhatják).

— xantin-származékok, szteroidok, diureticumok (a β_2 agonisták hypokalaemizáló hatását fokozhatják. A hypokalaemia fokozhatja a digitálisszal kezelt betegek hajlamát szívritmuszavarok kialakulására).

Figyelmeztetések: Ha a tünetek Foradil alkalmazásakor továbbra is fennállnak, vagy a Foradil dózisát emelni kell a tünetek csökkentéséhez, ez általában az alapbetegség rosszabbodását jelzi, és az eddigi asthmaellenes kezelés felülvizsgálatát teszi szükségessé.

Gyulladásgátló kezelés:

Azoknál az asthmás betegeknél, akik rendszeres β_2-agonista kezelést igényelnek, általában rendszeres és adekvát dózisú inha-

lációs gyulladásgátló kezelés (pl. kortikoszteriod és/vagy gyermekeknek, sodium cromoglycat) vagy oralis kortikoszteroid alkalmazása is szükséges. A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy a gyulladásgátló kezelést változatlan formában folytassa a Foradil alkalmazásának elkezdése után a tünetek javulása esetén is.

Kísérő betegségek

Fokozott óvatossággal és szoros ellenőrzés mellett — különös figyelmet fordítva a dózisok nagyságára — adható a Foradil a következő esetekben: ischaemiás szívbetegség, szívritmuszavarok, súlyos szívelégtelenség, diabetes mellitus, infarctus myocardii, súlyos hypertonia (l. még Ellenjavallatok).

A β_2 stimulánsok hyperglykaemizáló hatása miatt diabetes mellitusban szenvedő betegeknek a szokásosnál gyakoribb vércukor-ellenőrzés szükséges.

β_2 agonista kezelés potenciálisan súlyos hypokalaemiához vezethet. Különös óvatosság szükséges súlyos asthmában szenvedő betegeknél, mivel a hypoxia és a kiegészítő kezelés (l. Gyógyszerkölcsönhatás fejezet) fokozhatja a hypokalaemiát. Ezekben az esetekben a szérum káliumszint monitorozása ajánlott.

Paradox bronchospasmus: Egyéb inhalációs kezeléshez hasonlóan, a paradox bronchospasmus fellépésének lehetőségét figyelembe kell venni. Ha ez előfordul, a készítmény adását azonnal abba kell hagyni és más, alternatív kezeléssel helyettesíteni.

Terhesség és szoptatás alatti alkalmazás:

A Foradil biztonságos alkalmazhatósága a terhesség és szoptatás időszaka alatt még nem bizonyított. Csak akkor adható terhességben, ha nincs biztonságosabb alternatíva. Mint a többi β_2 stimuláns, a formoterol is gátolhatja a szülést a méh simaizomzatára kifejtett relaxáló hatása miatt.

Nem ismert, hogy a formoterol átjut-e az anyatejbe. Foradil kezelésben részesülő anyák nem szoptathatnak.

5 éves életkor alatti gyermekeknek nem ajánlott adása (megfelelő tapasztalatok hiányában).

A gyógyszer helyes használatának biztosítása érdekében az orvosnak vagy az egészségügyi szakszemélyzetnek meg kell tanítani a beteget az inhaláló készülék helyes használatára. Gyermekek csak felnőtt felügyelete mellett használhatják. Az orvosnak figyelmeztetni kell a beteget a Betegtájékoztató gondos elolvasására és az abban előírt utasítások pontos betartására.

A formoterol tremort és izgatottságot okozhat, ezért befolyásolhatja a járművezető képességét és baleseti veszéllyel járó munka végzését.

Túladagolás tünetei: hányinger, hányás, fejfájás, tremor, somnolentia, palpitatio, tachycardia, ventricularis arrhythmiák, metabolikus acidosis, hypokalaemia, hyperglykaemia.

Kezelése: Supportiv és symptomatikus kezelés javasolt. Súlyos esetekben hospitalizáció szükséges. Cardioselectív β-blockolók alkalmazása megfontolandó, de csak igen nagy óvatossággal adhatók, mert a β-blockolók bronchospasmust provokálhatnak.

Eltartás: közvetlen hőtől és nedvességtől védve, szobahőmérsékleten, 30 °C alatt.

Megjegyzés: ✠Csak vényre adható ki.

Csomagolás: 30, ill. 60 kapszula.

Intron A 3 millió, ill. 5 millió, ill. 10 millió NE inj. Intron A 3 millió, ill. 5 millió, ill. 10 millió NE inj. + oldószer amp.

Az interferon alfa-2b előállítása rekombináns DNS technikával történik: humán leukocytákból nyert interferon alfa-2 génnel génsebészeti úton hibridizált plazmidot tartalmazó E. coli klónból. Molekulasúlya kb. 19 300 dalton. 10 millió NE 0,06 mg interferon alfa-2b proteinnek felel meg. (A hatáserősség megállapításánál az EVSZ által meghatározott, humán leukocytákból nyert nemzetközi referenst veszik alapul.) A sejtkultúrákban, valamint emberi daganatok kísérleti állatokba átültetett heterograftjain végzett preklinikai vizsgálatok szerint az interferon alfa-2b-nek antiproliferativ és in vitro jelentős immunmodulátor hatása van. In vivo és in vitro gátolja a vírusok szaporodását.

Az interferonok a sejt felületén lévő speciális membránreceptorokhoz kötődnek. A kötődés után az interferon egy összetett intracellularis eseménysorozatot indít el, ami egyben bizonyos enzimek indukálását is jelenti.

Feltételezhető, hogy ez a folyamat felelős, legalábbis részben, az interferon által kiváltott különböző sejtreakciókért, mint pl. a vírussal fertőzött sejtekben megfigyelt vírusszaporodás gátlása, a sejtproliferáció szuppressziója és immunmoduláló hatások, a makrofágok fagocita aktivitásának fokozása, a lymphocyták célsejtekre irányuló specifikus citotoxicitásának növelése. Ezek a hatások valószínűleg szerepet játszanak az interferon terápiás hatásaiban is.

Hatóanyag: 3 millió, 5 millió, ill. 10 millió NE interferonum alfa-2b porampullánként.

A steril krioszikkátum glicint, nátrium-hidrogén-foszfátot, vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfátot és humán albumint tartalmaz.

Az oldószerrel együttes kiszerelésben továbbá 1 ml injekcióhoz való steril víz.

Javallatok: Myeloma multiplex, Kaposi-sarcoma, szerzett immunhiány-syndroma (AIDS) esetén, rosszindulatú melanoma, hajas sejtes leukaemia és gége-papillomatosis, chronikus hepatitis B és C (non A, non B), chronikus myeloid leukaemia (CML), Non-Hodgkin lymphoma (NHL), metastatikus és/vagy recidiváló vesecarcinoma.

Ellenjavallat: Túlérzékenység a hatóanyag vagy az Intron A bármely komponense iránt.

Adagolás: Sc. injekcióban vagy iv. infúzióban. Ha súlyos mellékhatások lépnek fel, az adagolást módosítani kell vagy a kezelést átmenetileg fel kell függeszteni a tünetek megszűnéséig. Ha a mellékhatások az adagolás módosítása után is fennállnak, visszatérnek vagy a betegség progrediál, a kezelést nem szabad folytatni.

Ha az orvos ezzel egyetért a beteg magának is beadhatja az sc. injekciót.

1. Myeloma multiplex: A kezdő adag heti 3-szor (minden másnap 2 millió NE/m^2 sc.

A gyógyszertoleranciától függően a kezdő adagot hetenként fokozatosan emelni kell a maximális tűrt adagig: 5—10 millió NE/m^2, amit azután heti 3-szor kell beadni. A sc. kezelést folytatni kell, hacsak a betegség gyors progressziója vagy súlyos intolerancia nem következik be.

2. Kaposi-sarcoma: Napi 50 millió NE/m^2 30 perces iv. infúzió formájában javallt 5 egymást követő napon. Ezután minimum 9 napos szünetet kell tartani a következő 5 napos kezelés előtt. Ezt az adagolást fenn kell tartani, hacsak a betegség gyors progressziója vagy súlyos intolerancia tünetei nem jelentkeznek.

3. Rosszindulatú melanoma: Heti 3-szor (minden másnap) 10 millió NE/m^2 sc. injekció javallt. Az adagolást a beteg egyéni tűrőképességének megfelelően lehet beállítani. A kezelés hatása átlagosan 2 hónap alatt észlelhető. Ezt az adagolást fenn kell tartani, hacsak a betegség gyors progressziója vagy súlyos intolerancia tünetei nem jelentkeznek.

4. Hajas sejtes leukaemia: Heti 3-szor (minden másnap) 2 millió NE/m^2 sc. injekció javallt. Az adagolást a beteg egyéni tűrőképességének megfelelően lehet beállítani. A kezelés hatása átlagosan 1—2 hónap alatt észlelhető. Ezt az adagolást fenn kell tartani, hacsak a betegség gyors progressziója vagy súlyos intolerancia tünetei nem jelentkeznek.

5. Gége-papillomatosis: Heti 3-szor (minden másnap) 3 millió NE/m^2 sc. injekció javallt. A kezelést a tumorszövet sebészeti úton történő eltávolítása (lézer) után kell megkezdeni. Az adagolást a beteg egyéni tűrőképességének megfelelően lehet módosítani. A terápiás hatás eléréséhez több mint 6 hónapos kezelés is szükséges lehet. Ezt az adagolást fenn kell tartani, hacsak a betegség gyors progressziója vagy súlyos intolerancia tünetei nem jelentkeznek.

6. Krónikus hepatitis B: Heti 3-szor (minden másnap) 2,5—5,0 millió NE/m^2 sc. injekció javallt 4—6 hónapon át. Amennyiben a vírusszaporodást jelző H Be Ag szintje nem csökken 1 hónapi kezelés után, a dózis emelhető. Az adagolást a továbbiakban a beteg egyéni tűrőképességének megfelelően lehet beállítani. Az ajánlott heti adag 30—35 millió NE sc. vagy im., akár napi 5 millió NE, akár háromszor hetente 10 millió NE

adagban, 16 hétig. Amennyiben 3—4 hónapos kezelés után nem észlelhető javulás, a kezelés leállítása megfontolandó.

7. Krónikus hepatitis C (Non-A, Non-B): Heti 3-szor (minden másnap) 3 millió NE sc. vagy im. injekció javallt. A kezelés időtartama 18 hónap is lehet. A 3 millió NE adagokra nem reagáló betegek közül néhánynál javulás érhető el az adagok megemelésével. Ilyen esetekben az adagok heti háromszor alkalmazott 10 millió NE-ig emelhetőek.

A szérum alanin-aminotranszferáz (ALT) szintje egyesekben a kezelés megkezdésétől számított 2 héten belül normalizálódhat; a tapasztalatok szerint azonban az Intron A kezelésre reagáló betegek ALT szintje általában 6 hónap (24 hét) időtartamú kezelés után stabilizálódik. A klinikai vizsgálatok során, heti 3-szor 3 millió NE adag mellett a betegek 54%-a reagált az ALT-szint csökkenésével a 6 hónapos Intron A kezelés után. A jelenleg folyamatban levő klinikai vizsgálatok eredményei azt bizonyítják, hogy a 12—18 hónapos kezelés alatt álló betegek nagyobb százalékában volt tartós a hatás, mint azoknál, akik 6 hónap után abbahagyták a kezelést.

Amennyiben az Intron A kezelést követően visszaesés észlelhető, a kezelést az előzetesen alkalmazott adaggal kell megismételni.

8. CML- chronikus myeloid leukaemia: A CML krónikus fázisában, amennyiben haemopoetikus őssejt transzplantációra nincsen semmi lehetőség, akkor célszerű az interferon-alfa kezelés. Az Intron A injekció ajánlott dózisa naponta 3 millió NE/m^2 sc. Amint a fehérvérsejtszám normális szinten (10 g/l alatt) stabilizálódik (általában a kezelés 3. hónapjában), a dózis heti 3-szori alkalmazásra csökkenthető. Tartós remisszió elérésekor (a splenomegalia is megszűnik) a fenntartó kezelés 9—12 hónapon át történő folytatása célszerű. Részleges cytogenetikai remisszió (Phl chromosoma eltűnése) esetén a kezelést érdemes folytatni további 6—12 hónapon át, mert ezáltal a stabil fázis megnyújtható. A dózis a beteg egyéni érzékenységéhez mérten változtatható (csökkenthető, vagy növelhető: 5 millió NE/m^2-re is). Ez a protokoll folyamatosan fenntartható, kivéve, ha intolerancia alakul ki, vagy a betegség gyors progressziója (acceleralt fázis) kezdődik.

9. Non-Hodgkin-lymphoma (mérsékelt és közepes malignitású formái): 5 millió NE sc. vagy im., hetenként háromszor. Hatása (a keringő fvs-szám, lymphadenomegalia-, splenomegalia csökkenése) a kezelés 2., 3. hónapjában várható. Eredményesség esetén további 6—12 hónapon át érdemes a kezelést folytatni. A kezelés monoterápia vagy kombinált (pl. Leukeran, Vinblastin stb.) formájában is végezhető.

10. Metastatikus és/vagy recidiváló vesecarcinoma: A kezelést mind a kombinált, mind a monoterápia esetén 3 millió NE/m^2/napi dózissal kell elkezdeni, majd az esetleges mellékhatások és a beteg egyéni érzékenységétől függően a dózisemelések 2—3 naponként javasoltak a tervezett dózis eléréséig.

Intron A és vinblastin kombinált kezelés:

Bevezető kezelés: Heti háromszor (másnaponként 5—10 millió NE/m^2/nap im., vagy sc., és három hetente 0,1 mg/ttkg iv. vinblastinnal kombinálva. A bevezető kezelést legalább három hónapig kell folytatni, aminek eltelte után dönteni kell a kezelés folytatásáról vagy abbahagyásáról. A betegség progressziója esetén a kezelést be kell szüntetni. Javulás vagy stabil állapot esetén a kezelés folytatása ajánlott!

Fenntartó kezelés: A bevezető kezelésben leírt protokoll folytatása. A terápiás hatás eléréséhez legalább 6 hónapos kúra szükséges.

Amennyiben az előbbi kombinált kezelésnek ellenjavallata van, a következő Intron A monoterápia ajánlott:

Bevezető kezelés: 5—10 millió NE/m^2/nap im. vagy sc.

A bevezető kezelést legalább három hónapig kell folytatni, aminek eltelte után dönteni kell a kezelés folytatásáról, vagy abbahagyásáról. A betegség progressziója esetén a kezelést be kell szüntetni. Javulás vagy stabil állapot esetén a kezelés folytatása ajánlott!

Fenntartó kezelés: A bevezető kezelésben leírt protokoll folytatása. A terápiás hatás eléréséhez legalább 6 hónapos kúra szükséges.

* * *

Az injekció elkészítése: Egy porampulla tartalmát 1 ml injcióhoz való desztillált vízben kell feloldani: 1 ml vizet a porampullába kell fecskendezni és enyhén rázogatni a por teljes feloldódásáig. Ez az oldat átlátszó. Színtelen-halványsárgás színű, és 2—30 °C között tárolva 24 órán át stabil.

A beadás előtt az oldat színét és mechanikus szennyeződésektől való mentességét ellenőrizni kell.

Az infúziós oldat elkészítése: Az infúziót lehetőség szerint közvetlenül a beadás előtt kell elkészíteni. A porampulla tartalmát 1 ml injcióhoz való desztillált vízben kell oldani. A megfelelő interferon adagot fel kell szívni és 50 ml izotóniás nátrium-klorid infúzióhoz kell hozzáadni.

Az infúzió beadása előtt egy 21-es szárnyas tűt vagy más intravénás alkalmazást lehetővé tevő szereléket kell a beteg vénájába bevezetni.

A gyógyszer alkalmazása előtt kb. 10 perccel izotóniás nátrium-klorid infúziót kell megindítani 200 ml/óra sebességgel, melyet az Intron A beadásának megkezdésekor le kell állítani. Az Intron A infúzió 30 perc alatt adandó be.

A gyógyszerbeadás befejezése után a nátrium-klorid infúziót újra el kell indítani és 10 percig kell folytatni 200 ml/óra sebességgel.

Az infúzióban az Intron A-val egyidejűleg semmilyen más gyógyszer nem adható!

Az izotóniás nátrium-kloridon kívül az Intron 50 000—1 000 000 NE/ml végső koncentrációban a következő keverékekben változatlan és kompatibilis 24 órán át hűtőszekrényben vagy szobahőmérsékleten üvegben tárolva: Ringer oldat, Ringer-laktát oldat, Aminosav tartalmú oldatok, 5% nátrium-bikarbonát oldat.

A keverékek változatlanok az infúziós szereléken keresztül történő 6 órás infúziós periódos alatt.

Az Intron A izotóniás nátrium-kloridban, 1×10^5 NE/ml minimum koncentrációban kompatibilitás szempontjából a következő eredményeket adta különböző iv. infúziós szerelékeket alkalmazva:

Infúziós szerelék:	*Gyártó*
Elfogadható:	
25C0001	Travenol
VI 400	McGraw
Venoset 78	Abbott
Ultipor Blood Transfusion Filter and Administration Set	Pall
Intrafix Air	B. Braun
STK Injection Set Type L76	AESCA
Perfu Pal	Dubernarid Vitrum
Vasocet V34	Baxter
Vacoset V2400 Hiplex-Venosteril	Pharmaseal
Venoset	Abbott
Vacoset V-736	McGraw
Vacoset V-717U	McGraw
Nem elfogadható:	
Veraset V13	Rivero
Addit IV V1444	McGraw
Continue-Flow	Travenol

Egyidejű kezelés: az Intron A kezelés okozta láz és fejfájás ellen $^1/_2$—1 g paracetamol adása javallt 30 perccel az Intron A kezelés előtt. A paracetamol napi adagja legfeljebb 4 × 1 g.

Mellékhatások: Leggyakrabban láz és fáradtság az adagtól függően. Ezek a tünetek a kezelés megszakítása vagy befejezése után 72 órán belül reverzibilisek. Gyakran étvágytalanság, hasmenés, hányinger, izomfájás, fejfájás, thrombocytopenia és granulocytopenia. Kevésbé gyakran magas vagy alacsony vérnyomás, hányás, ízületi fájdalom, tudatzavar, confusio, szédülés, ataxia, paresthesia, szorongás, depressio, idegesség, aluszékonyság, bőrviszketés, hajhullás és múló kiütés. Ritkán lábgörcsök, székrekedés, álmatlanság, herpeses bőrjelenség, lázkiütés (nem herpeses), bőrkiütés, urticaria, hőhullámok, tachycardia, orrvérzés, stomatitis, paralitikus ileus, dehydratio, véralvadási zavar

(emelkedett prothrombin idő és parciális thromboplastinidő), izgatottság, köhögés, furunculosis és látászavar.

Igen ritkán posturalis hypotensio, erithema, dispepsia, purpura, dispnoe, tüsszentés, injekció beadási helyénél helyi reakció és gyulladás, oculomotor paralysis, orrdugulás, puffadás, fokozott nyálelválasztás, hyperglikaemia és ulcerativ stomatitis. Leggyakrabban előforduló, a normálistól eltérő laboratóriumi értékek, különösen napi 10 millió NE feletti adagok alkalmazása után a következők voltak: emelkedett májfunkciós értékek (SGOT, SGPT), granulocyta- és thrombocytaszám csökkenése. Ezek a normálistól eltérő értékek az Intron A kezelés megszüntetése, vagy az adagok csökkentése után rövid időn belül normalizálódtak. Egyéb normálistól eltérő laboratóriumi eredmények közé tartoznak a csökkent fehérvérsejtszám és a megnövekedett szérumkreatinin, LDH és alkalikus foszfatáz értékek.

Nem kívánt cardiovascularis tünetek (elsősorban arrhythmia) az előzőleg már fennálló cardiovascularis betegséggel és az előzetesen alkalmazott cardiotoxikus kezeléssel hozhatók összefüggésbe.

Figyelmeztetés: Minden betegen a következő laboratóriumi vizsgálatokat kell elvégezni az Intron A kezelés megkezdése előtt és a kezelés folyamán bizonyos időközönként:

Standard haematologiai tesztek — ideértve a teljes vérképet és thrombocytaszámot.

Vérkémiai vizsgálatok — ideértve az elektrolit, kalcium, májenzim vizsgálatokat és a szérumkreatinin-meghatározást.

Tekintettel arra, hogy a myeloma multiplex a vesefunkciót károsítja, azoknál a betegeknél, akiket emiatt a betegség miatt kezelnek, időszakonként a vesefunkciós vizsgálatokat is el kell végezni.

18 éven aluli betegek kezelésével kevés a klinikai tapasztalat, ezért ilyen esetekben az előny/kockázat alapos mérlegelése szükséges. Nincs tapasztalat magzati ártalomra vagy a reprodukciós képességre gyakorolt hatásra vonatkozóan, mindenesetre terhességben az előny/kockázat arányt alaposan mérlegelni kell. Nem ismeretes, hogy a gyógyszer anyatejjel kiválasztódik-e, ezért a kezelőorvosnak döntenie kell a szoptatás leállításáról vagy a kezelés felfüggesztéséről.

Túlérzékenységi reakció fellépése esetén a gyógyszer adását azonnal abba kell hagyni (súlyos, akut túlérzékenységi reakciót eddig nem észleltek).

Közepesen súlyos vagy súlyos mellékhatások előfordulása az adagolás megváltoztatását, bizonyos esetekben a kezelés befejezését teheti szükségessé.

Az Intron A kezelés folyamán vagy a kezelést követő két napon belül esetlegesen fellépő hypotensio kezelése szükséges lehet. Gondoskodni kell az Intron A kezelésben részesülő betegek megfelelő folyadékellátásáról, tekintettel arra, hogy egyes betegekben folyadékveszteséggel kapcsolatos hypotensiót figyeltek meg. Szükség lehet folyadékpótlásra.

Az Intron A kezelés alatt gondosan kell ellenőrizni azokat a betegeket, akiknek előzőleg myocardialis infarctusuk volt és/vagy arrhythmiás zavaraik voltak, ill. vannak.

A kezelés előtt és folyamán EKG vizsgálatot kell végezni azoknál, akiknek előzőleg cardialis zavaraik voltak és/vagy előrehaladott tumoros megbetegedésben szenvednek.

A szív-arrhythmiák (különösen a supraventricularis típusúak) rendszerint jól reagálnak a hagyományos kezelésre, de szükség lehet az Intron A adagjának megváltoztatására vagy a kezelés leállítására is.

A központi idegrendszeri mellékhatások pl. depressio, confusio és mentalis állapot egyéb változásai rendszerint reverzibilisek, de a tünetek megszűnése három hétig is eltarthat. Esetenként szükségessé válhat a kezelés megszüntetése is.

Nagyobb Intron A adagok hatására rohamok is előfordulhatnak. Egyidejűleg csak óvatosan adható kábítószerekkel, altatókkal vagy fájdalomcsillapítókkal.

Az Intron A injekciót a betegek jól tűrik, szövetelhalást nem figyeltek meg.

Túladagolásra vonatkozó adatok jelenleg nincsenek, de a kezelés során javasolt a betegek gondos megfigyelése és szükség esetén tüneti kezelés.

Megjegyzés: ✠Csak vényre adható ki „Sz" jelzéssel.

Csomagolás: 1 porampulla (3 millió NE), 1 porampulla (5 millió NE), 1 porampulla (10 millió NE).

Az oldószerrel együttes kiszerelés: 1 poramp. és 1 oldószeramp., ill. 6 poramp. és 6 oldószeramp.

Corotenol 50, ill. 100 filmtabletta

Hatóanyaga, az atenolol cardioselectiv β_1-receptor blockoló, mely terápiás adagban nagyobb mértékben gátolja a β_1, mint a β_2 receptorokat. Intrinsic sympathomimetikus aktivitással és membránstabilizáló hatással nem rendelkezik.

Az atenolol hatásai az adrenerg béta$_1$-receptorokra kifejtett specifikus antagonizmusból következően: negatív inotrop, kronotrop és dromotrop hatás a szívre, a renin kiáramlás gátlása. A szív ingerületvezetésre gyakorolt hatásai: megnyújtja az AV átvezetési időt, meghosszabbítja a pitvarban és az AV-csomóban a refrakter periódust.

Vérnyomáscsökkentő hatása gyorsan kialakul, maximumát kb. 7 napos alkalmazás után éri el.

Az orálisan adagolt atenolol 50—60%-a felszívódik, a plazmában a csúcskoncentráció 3 óra múlva alakul ki. Az eloszlási térfogat 0,7 l/kg. Az agyban a maximális koncentráció a plazmakoncentráció fele. Az atenolol 3%-a kötődik a plazmafehérjékhez. Az átlagos eliminációs felezési idő kb. 6 óra, a biológiai felezési idő jelentősen hosszabb: 21 óra.

Az atenolol könnyen dializálható. A beadott mennyiségnek kb. 6%-a metabolizálódik, legnagyobb része változatlan formában a vesén keresztül ürül ki.

Normális, ill. mérsékelten beszűkült vesefunkció esetén (GFR $>$ 35 ml/min/1,73 m^2, szérum kreatinin $<$ 247 μmol/l) kumuláció általában nem fordul elő.

Hatóanyag: 50 mg, ill. 100 mg atenololum filmtablettánként.

Javallatok: Hypertonia. Angina pectoris. Tachyarrhythmiák. Myocardialis infarctus utáni hosszú távú prophylaxis.

Ellenjavallatok: Digitáliszra nem reagáló (refrakter) szívelégtelenség, II. vagy III. fokú AV-block, cardiogen shock. Kifejezett bradycardia (pulzusszám 50/perc alatt). Sick-sinus syndroma (kivéve implantált pacemaker). Gyermekkor (megfelelő tapasztalat hiányában).

Adagolás: Átlagos napi adagja 50—100 mg egyszeri adagolásban. Amennyiben a hypertoniás betegben a kívánt vérnyomáscsökkenés 1 hét alatt nem következik be, a Corotenol kezelés diureticummal vagy vasodilatátorral kombinálható.

Szívinfarctus utáni állapotban szokásos napi dózisa 100 mg naponta egyszer.

A Corotenolt étkezés előtt, közben vagy után, de mindennap ugyanabban az időpontban kell bevenni.

Veseelégtelenség esetén a napi adagot a vese működéséhez kell igazítani. Ha a szérum-creatinin szint 300—600 μmol/l, a fenntartó adag 50 mg naponta vagy 100 mg minden második nap. 600 μmol-t meghaladó szérum creatinin szint esetében a fenntartó adag 50 mg másodnaponként vagy 100 mg minden negyedik nap.

Mellékhatások: Főleg az atenolol farmakológiai hatásának, a β-blokádnak tulajdoníthatók.

Fennálló szívelégtelenség súlyosbodása, bradycardia, vérnyomásesés, ritkán pitvar-kamrai átvezetési zavarok. Magas vízoldékonysága miatt a vér-agygáton csak kismértékben jut át, ezért központi idegrendszeri mellékhatások ritkán és általában átmenetileg fordulnak elő: fáradságérzés, rossz álmok, álmatlanság, szédülés, depressiós hangulati zavarok, fejfájás.

A végtagokban hidegségérzés, paraesthesia fordulhat elő. Raynaud-syndroma, perifériás keringési zavarok esetén a panaszok fokozódhatnak.

Ritkán gastrointestinalis panaszok, hasmenés, émelygés fordulhatnak elő.

A selectiv β_1-blockolók is fokozhatják — igen ritkán — a légúti ellenállást, erre a lehetőségre asthmás betegek kezelésekor különös figyelmet kell fordítani (l. még Figyelmeztetés).

A β_1-receptor blockolók a hypoglykaemia tüneteit kevésbé fedik el, mint a nem selectiv β-blockolók.

Előfordulhatnak még bőrreakciók, látászavarok, szájszáraz-

ság, kötőhártyagyulladás, könnyelválasztás csökkenése, potenciazavarok, a psoriasis tüneteinek súlyosbodása.

Gyógyszerkölcsönhatások: Nem kielégítő kamrafunkció esetében béta-blockolók és verapamil típusú kalcium antagonisták kombinációja fokozott körültekintést igényel; ingerületvezetési zavarok estében együtt adásukat kerülni kell.

Béta-receptor blockolók és az I. osztályba tartozó antiarrhythmiás szerek (pl. dizopiramid) együtt adása óvatosságot igényel. Ugyancsak fokozott körültekintéssel kell eljárni a klonidinről atenolol kezelésre való áttérés során. A klonidin és β-blockoló kombinált kezelés abbahagyásakor a β-blockoló szedését kell először abbahagyni, a klonidint ezután még néhány napig feltétlenül szedni kell.

Az atenolol potencírozhatja az inzulin vércukorcsökkentő hatását.

Figyelmeztetés: *Terhesség és szoptatás* időszaka alatt csak az előny/kockázat szigorú mérlegelésével adható, mivel átjut a placentán, ill. kiválasztódik az anyatejjel. A terhesség első felében (20. hétig) történő alkalmazásáról nincsenek megfelelő adatok.

Terhesség alatti alkalmazás esetén a magzat fejlődését, szívfrekvenciáját gondosan ellenőrizni kell, s az újszülöttet is fokozott ellenőrzés alatt kell tartani a születést követő 2—3 napon át bradycardia fellépésének lehetősége miatt.

Az anyatejben a plazmakoncentráció 3-szorosa mérhető, ezért, ha adása feltétlenül szükséges szoptatás alatt, a csecsemőt gondos ellenőrzés alatt kell tartani bradycardia, légzésdepressió esetleges fellépésének lehetősége miatt. Szívelégtelenség esetén, ha a beteg állapota nem kielégítően kompenzált, atenolol nem adható.

Ha a nyugalmi szívfrekvencia 50—55/min között van, az atenolol dózisa nem emelhető.

A kezelést csak fokozatosan, 1—2 hetes periódus alatt szabad abbahagyni. Ischaemiás szívbetegségben szenvedő betegek kezelésének abbahagyását még nagyobb körültekintéssel kell végezni.

Az atenolol, ill. a többi selectiv β_1-blockoló alkalmazásakor sem zárható ki krónikus obstructiv tüdőbetegség esetén a légúti rezisztencia fokozódása. Azonban ez β_2 stimulánsok adásával jól befolyásolható, így kellő óvatossággal obstructiv légúti betegségben szenvedő betegeknek is adható.

Klonidin és atenolol egyidejű alkalmazásának abbahagyásakor a β-blockoló alkalmazásának megszüntetése után a klonidint még néhány napig szedni kell.

Diabetes mellitusban szenvedő betegek hypoglykaemiájának tüneteit az atenolol elfedheti, ill. az inzulin és az oralis antidiabeticumok hatását fokozhatja, ezért a vércukor gyakoribb ellenőrzése szükséges.

Vesebetegség esetén a dózis csökkentése válhat szükségessé (l. Adagolás).

Anaesthesia, műtéti beavatkozás előtt a β-blockoló szedését nem kell abbahagyni, de az anaesthesiologust tájékoztatni kell a gyógyszer alkalmazásáról. Az esetleges vagus túlsúly 1—2 mg atropin adásával ellensúlyozható.

Phaeochromocytoma esetén csak α-blockolóval együtt alkalmazható.

A járművezető képességet és a baleseti veszéllyel járó munka végzését befolyásolhatja, ezért egyénileg kell meghatározni, hogy a gyógyszer milyen mennyisége és mely adagolási módon történő alkalmazása mellett szabad járművet vezetni, vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni.

Túladagolás kezelése: Nagyfokú bradycardia esetén 1—2 mg atropin adandó iv.

Szükség esetén ezután 10 mg glucagon adható iv. bolusban, mely szükség szerint ismételhető, vagy a glucagon adása infúzió formájában (1—10 mg/óra) folytatható. β-agonista, dobutamin adása, súlyos bradycardia esetén ideiglenes pacemaker alkalmazása is szükséges lehet.

Eltartása: szobahőmérsékleten (25 °C alatt), nedvességtől védve.

Megjegyzés: ✠Csak vényre adható ki.

Csomagolás: 30 tabletta, (kerek, fehér, bikonvex filmbevonatú tabletta, egyik oldalán felezővonallal ellátva).

Benuron 500 mg tabletta
Ben-U-Ron 100 g szirup
Ben-U-Ron 125 mg kúp csecsemőknek
Ben-U-Ron 250 mg kúp kisgyermekeknek
Ben-U-Ron 500 mg kúp iskolásgyermekeknek
Ben-U-Ron 1000 mg kúp felnőtteknek

Hatóanyaga, a paracetamol hatását főként az agyban és a központi idegrendszerben a prosztraglandinszintézis gátlása révén fejti ki. Kifejezett fájdalom- és lázcsillapító és gyenge gyulladáscsökkentő hatású.

Az ajánlott adagban a betegek a paracetamolt általában jól tűrik. Ritkán allergiás bőrreakciók és vérképelváltozások jelentkezhetnek.

Máj- és vesetubulussejt-necrosis kialakulásával csak túladagolás esetén kell számolni.

A paracetamol oralisan adagolva gyorsan ($^1/_2$—$1^1/_2$ óra alatt éri el a maximális szérumkoncentrációt) és teljesen, rectalis alkalmazás során késleltetve (t_{max} 2—4 óra) és kisebb mértékben (65—80%-ban) szívódik fel.

Plazmafehérjékhez kismértékben kötődik, de túladagoláskor ez fokozódhat.

A májban bomlik le. A hatástalan metabolitok, főként a glukoron- és kénsavkonjugátumok a vesén keresztül választódnak ki.

A plazmafelezési idő 1,5—2,5 óra. Az oralisan beadott anyag 90—100%-a 24 óra elteltével a vizeletben kimutatható. A hatásmaximum és az átlagos 4—6 órás hatásidő összefügg a plazmakoncentrációval.

Hatóanyag: 500 mg paracetamolum fehér, korong alakú, lapos felületű, metszett élű, egyik oldalán „ben-u-ron" jelzéssel, másik oldalán felezővonallal ellátott tablettánként.

3,36 g paracetamolum 41,99 g cukrot is tartalmazó (100 g) szirupban. (5 ml = 1 kávéskanál szirup = 200 mg paracetamol és 2,5 g, azaz 0,2 BE cukor is).

125 mg csecsemőknek, ill. 250 mg kisgyermekeknek, ill. 500 mg iskolásgyermekeknek, ill. 1000 mg paracetamolum felnőtteknek, végbélkúponként.

Javallatok: Enyhe, mérsékelten erős fájdalom- és lázcsillapítás.

Ellenjavallatok: Paracetamol-túlérzékenység. Súlyos máj- és veseműködési zavarok. Glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz genetikai eredetű hiánya. 2 hónapos kor alatti csecsemőknek.

Adagolás:

Tabletta: Felnőtteknek és fiatalkorúaknak (50 kg felett):
naponta 2—4-szer 1, legfeljebb 2 tabl.
Gyermekeknek (35 kg-tól):
naponta 2—3-szor 1 tabl.

Szirup:
Csecsemőknek (2—12 hónapig)
$^1/_2$ kávéskanál egyszeri adagként
Kisgyermekeknek (1—5 évig)
1 kávéskanál általában
Iskolás gyermekeknek (6—12 évig)
1—2 kávéskanál 10 mg/ttkg/dosis
naponta 2—3-szor
Felnőtteknek és 14 év feletti fiataloknak:
naponta max. 4-szer $2^1/_2$—4 kávéskanál szirup.

Szükség esetén a paracetamol egyszeri adagja 1—2-szer, legfeljebb 3-szor ismételhető 24 órán belül.

A gyógyszer adása 4 órán belül nem ismételhető. 24 óra alatt legfeljebb 4 alkalommal adható be az egyszeri adag. Felnőttek napi adagja a 8 tablettát (4 g) nem haladhatja meg. A paracetamol alkalmazása huzamosabb időn keresztül (csecsemőknek 3 napon, kisgyermekeknek 5 napon túl) egyedi orvosi emgfontolás nélkül, ill. magasabb dózisban nem ajánlott.

A tablettát szétrágás nélkül, fél pohár vízzel kell bevenni.

Kúpok: Naponta 2—3-szor a korcsoportoknak megfelelő kúpból ($^1/_2$-)1 kúp.

Végbélkúp alkalmazása 2 hónapos kor feletti csecsemőknek, ill. 1—6 éves gyermekeknek

2 hó—1 éves korig: 60—125 mg ($^1/_2$—1 kúp a 125 mg-os végbélkúpból) 2—3-szor (legfeljebb 4-szer naponta), de 1 éves korban is legfeljebb napi 4 kúp (500 mg) összmennyiségben, legfeljebb 3 napon át.

1 év—6 éves korig: 125—250 mg (1 kúp a 125 mg-os, ill. a 250 mg-os kúpból) 2—3-szor (legfeljebb 4-szer naponta, de 6 éves korban is legfeljebb napi 1000 mg összmennyiségig, legfeljebb 5 napon át.

Mellékhatások: A terápiás adagban ritkán várható mellékhatás.

Egyes esetekben a paracetamol adása után túlérzékenységi reakciókat írtak le: Quincke-oedema, légszomj, izzadás, émelygés, vérnyomáscsökkenés shockos állapot kialakulásáig. Nagy adagban, főleg tartós alkalmazás során toxikus, igen nagy adagokban letális májkárosodást (irreverzibilis májszövet-necrosist) okozhat. Ennek korai tünetei: étvágytalanság, hányinger, hányás, izzadás, általános gyengeség, rossz közérzet.

Gyógyszerkölcsönhatások: *Óvatosan adható:*

— májenzim-induktor készítményekkel, pl. szalicilamid, barbiturátok, glutetimid, fenitoin, karbamazepin, rifampicin (a toxikus paracetamol-metabolitok felszaporodhatnak);

— klóramfenikollal (ennek lebomlása megnyúlik, a toxicitás nő);

— anticoagulansokkal (protrombin-idő megnő);

— doxorubicinnel (májkárosodás veszélye nő);

— metoklopramiddal (fokozza a paracetamol felszívódását).

Figyelmeztetés: Gyermekeknek 3 napnál tovább csak orvosi ellenőrzés mellett alkalmazható.

Terheseknek: (különösen az I. trimesterben) és szoptatós anyáknak történő adása egyedi orvosi megfontolást igényel. Egyidejű alkoholfogyasztás a májkárosodás veszélyét növeli. Vese- és májkárosodás esetén adagolása fokozott orvosi megfontolást igényel.

Amennyiben a glomerulus filtratum kevesebb, mint 10 ml/perc, úgy a gyógyszer két bevétele között nem 4 órának, hanem 8 órának kell eltelnie.

Befolyásolhatja a laboratóriumi tesztek eredményét (a szérum húgysav-, a vér heparin-, teofillin-, cukor-, a vizelet aminosav értékeit).

Tartós és/vagy túl magas adagok alkalmazása esetén máj- és vesekárosító hatás, továbbá vérkép-elváltozások jelentkezhetnek. A hepatotoxikus hatás klinikai és laboratóriumi tünetei az alkalmazás után 48—72 órával jelentkezhetnek.

Túladagolása felnőttnek is már 6 g paracetamol életveszélyes, irreverzibilis májkárosodáshoz vezethet, mivel ez meghaladja a máj méregtelenítő kapacitását. Ezt a reaktív metabolitok okozzák, melyek a glutathion raktárak kimerülése miatt, mint konjugátumok nem méregtelenítődnek. Enziminduktor gyógyszerek, továbbá alkohol mellett az egyébként nem toxikus paracetamol-adagok is májkárosodást válthatnak ki.

Túladagolás gyanúja esetén hánytatás és tüneti kezelés javasolt, valamint antidotumként N-acetilcisztein vagy metionin alkalmazandó (a glutation prekurzorai, amelyek inaktiválják a paracetamol toxikus metabolitját).

Eltartása: Szobahőmérsékleten. A szirup 25 °C, a kúp 30 °C alatt.

Megjegyzés: Vény nélkül is kiadható.

Csomagolás: 10 tabl., ill. 20 tabl. 500 mg; 100 g szirup; 5 db ill. 10 db kúp 125 mg, ill. 250 mg, ill. 500 mg, ill. 1000 mg.

Dr. Hardy Gézáné — OGYI Törzskönyvező Osztály
(*Budapest*, Zrínyi u. 3. 1051)

Az Orvosi Hetilap előfizetési felhívása 1996-ra

A Springer Hungarica Kiadó szeretné bővíteni és egyszerűsíteni az Orvosi Hetilap előfizetési lehetőségeit az elkövetkező évre.

Minden igyekezetünkkel azon vagyunk, hogy az előfizetés megújítása, illetve az új előfizetők bekapcsolódása a lehető legkevesebb gondot jelentse.

Az éves előfizetési díj 1996-ra 5980,- Ft.
Így a példányonkénti 150,- Ft-os árhoz képest 115,- Ft-ért, több, mint 20 %-os kedvezménnyel, folyamatosan juthat az Orvosi Hetilaphoz.

Előfizetési lehetőségek:

1. **Springer Hungarica Kiadónál**
(1075 Budapest, Wesselényi u. 28. Telefon: 251-5676)
A Springer Hungarica Kiadó éves előfizetésre szóló csekket helyezett el a lap 46., 47., 48. számaiban. Kérésére számlát küldünk, igényét a csekk hátoldalán jelezze. Kérjük nyugdíjas és medikus előfizetőinket, hogy telefonon vagy levélben igényeljenek kiadónktól féláras csekket.

2. **Magyar Postánál**
Hírlapkézbesítőknél
Hírlapelőfizetési Irodában, Budapest, Lehel u. 10/a.
Levélcím: HELIR Budapest 1900. Telefon: 270-2229.
Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapüzletági Igazgatósága kerületi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban.

A Magyar Posta korábbi előfizetőit a szokásos módon keresi meg.

TOVÁBBRA IS . . . **(KÖZGYÓGYELLÁTÁSBAN IS)**

ANGIOPURIN 400 100x ÉS 50x

AZ OLCSÓ PENTOXIFYLLIN TERÁPIA,

HAVI KEZELÉSI KÖLTSÉGE **87,-** Ft (napi 1,2 g dózis)

Fogy. ár: 50 filmtabl. 506,- Ft **Tér. díj: 67,- Ft,** 100 filmtabl. 975,- Ft **Tér.díj: 97,- Ft** **PDP Pharma**

OH-QUIZ

XLIV. sorozat megoldásai
1 : A, 2 : C, 3 : C, 4 : D, 5 : D, 6 : D, 7 : A, 8 : A, 9 : C, 10 : C

Indoklások:

XLIV/1 : A A Ca^{++} ionoknak a felsoroltak közül leginkább pozitív inotróp hatása van a myocardiumra.

XLIV/2 : C Régen azt gondolták, hogy a terhesség alatt jelentkező magas vérnyomás gyógyszeres kezelése esetleg árt a magzatnak. Ez nem igaz, és a hypertonia erélyes kezelése terhességben is indokolt!

XLIV/3 : C Akut myocardialis infarctusban pericardialis zörej és tachycardia esetén kontraindikált a pacemaker, megnő kugyanis a ventricularis tachycardia gyakorisága ilyenkor a PM beültetést követően.

XLIV/4 : D Pulmonalis hypertoniában lesz hangos a pulmonalis második hang, ami időben egybeesik a EKG-n a T hullám végével.

XLIV/5 : D A paroxismalis pitvari tachycardiára jellemző, hogy hirtelen megszüntethető. A sinustachycardia legtöbbször nem hirtelen kezdődik és nem is hirtelen szűnik meg.

XLIV/6 : D A felsorolt tünetek a diabeteses betegek aránylag nagy részében kialakulhatnak.

XLIV/7 : A A sinus cavernosus thrombosis rendszerint az orbita, az orrmelléküregek és az arc felső részének gennyes folyamataihoz társul.

XLIV/8 : A A subduralis haematoma gyakorlatilag mindig vénás eredetű, és másodlagosan alakul ki, kis vagy súlyos fejtrauma következtében. Előfordulhat azonban véralvadási zavar esetében trauma nélkül is.

XLIV/9 : C A sensoros tünetek, rendszerint distalis paraesthesiák jelen vannak a legtöbb esetben, de ritkán olyan súlyosak, mint Guillain—Barre-szindrómában.

XLIV/10 : C Az acusticus neurinoma a legvalószínűbb, hogy a VIII. agyideg bénulását okozza. Süketség, fejfájás, ataxia, fülzúgás, valamint arc-paraesthesia jelentkezhet.

XLV. sorozat

Instrukció: minden kérdés esetén az öt válasz közül válassza ki a legmegfelelőbbet!

XLV/1. Melyik betegség okozza legvalószínűbben a nervus opticus demyelinisatiós plaque-ját?
A) diabeteses microangiopathia
B) arteriosclerosis
C) trauma
D) sclerosis multiplex
E) Jakob—Creutzfeld-betegség

XLV/2. A következő tünetek közül melyik a *legkevésbé* gyakori sclerosis multiplexben?
A) lábgyengeség
B) paraesthesiák
C) látásromlás
D) a sphincter funkciók károsodása
E) incoordinatio

XLV/3. A vázizomzat megfogyatkozása és/vagy sorvadása előfordulhat
A) syringomyeliában
B) Cushing-szindrómában
C) amyotrophiás lateralsclerosisban
D) myasthenia gravisban
E) mindegyik esetben

XLV/4. A Wilson-kórt jellemzi, *KIVÉVE*
A) károsodik a réz kiválasztása az epével
B) csökkent a serum coeruloplasmin szintje, de nem mindig
C) a corneán szürkésbarna pigmentáció látható
D) fulminans hepatitis képében is jelentkezhet
E) gyakran társul hepatocellularis carcinomával

XLV/5. Látótérkiesést okozó chiasma opticum laesio előfordulhat a következő állapotokban, *KIVÉVE*
A) hypophysis adenoma
B) craniopharyngeoma
C) arteria carotis interna aneurysma
D) falx meningeoma
E) perichiasmalis arachnitis

XLV/6. A coronariabetegség nélkül előforduló angina pectoris oka leginkább:
A) mitralis stenosis
B) mitralis insufficientia
C) aorta stenosis
D) aorta insufficientia

XLV/7. Az atrioventricularis dissociatio alatt értjük:
A) a pitvar sebészi eltávolítását
B) a pitvarok és a kamrák egymástól független összehúzódását
C) a pitvari és kamrai septumok congenitalis hiányát
D) 60/min alatti szívfrekvenciát

XLV/8. Melyik *congenitalis* vitiummal társul leginkább subacut bacterialis endocarditis:
A) kamrai septumdefektus
B) pitvari septumdefektus
C) nagyér transpositio
D) aorta stenosis
E) mitrils insufficientia

XLV/9. A leggyakoribb primer tumor a szívben:
A) myxoma
B) sarcoma
C) rhabdomyoma
D) fibroma
E) lipoma

XLV/10. A „terheléses EKG"-ra érvényes állítás:
A) invazív eljárás
B) kontraindikált a végzése 65 év felett
C) a latens ischaemiás szívbetgség felfedésére alkalmas
D) 10%-ban szövődménnyel jár
E) használhaó a pulmonalis embólia diagnózisában

A megfejtések beküldési határideje *1995. december 15.*
(A megfejtések levelezőlapon küldhetők be a Hetilap szerkesztőségébe: Budapest, 7., Pf.: 142, 1410)
A helyes választ beküldők között egy jutalomkönyvet sorsolunk ki.
A helyes megoldást (némi indoklással) a következő havi feladvánnyal együtt, a könyvet nyert kolléga nevét következő havi második számunkban közöljük.

90 Ft

Orvosi Hetilap

1995. december 10. 136. évfolyam — 50. szám

A veseelégtelenségben szenvedő cukorbetegek krónikus hemodialízisével szerzett tapasztalataink
Brázda Edgár dr., Makó János dr., Jansen Judit dr. 2715

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Basedow—Graves-kór kezelése terhességben
Konrády András dr. 2721

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Epstein—Barr-vírus markerek szeroepidemiológiai vizsgálata infektológiai osztály nem mononucleosisos beteganyagában
Ternák Gábor dr., Új Mária dr., Szűcs György dr., Bali Ildikó dr., Almási István dr., Kócsi Judit dr. 2727

GENETIKAI TANULMÁNYOK

Hüvelyrák kialakulása egy családi petefészekrák terheltség miatt veszélyeztetett asszonyban
Bősze Péter dr., Orosz Tóth Miklós dr., Oláh Edit dr., Artner Attila dr. 2731

KAZUISZTIKA

HELLP-syndroma, a terhességi toxicosis különleges formája
Meződy Melitta dr., Diószeghy Csaba dr., Pénzes István dr. 2733

HORUS

100 éve halt meg Louis Pasteur, a mikrobiológia megalapítója
Csiszár Károly dr. 2737

Az orvos-költő. 200 éve született J. Keats
Hidvégi Jenő, Kalocsai Gabriella 2739

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2743

A MAGYAR ORVOSI KAMARA ÁLLÁSFOGLALÁSAI 2757

MOTESZ ÁLLÁSFOGLALÁSAI 2759

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 2759

BESZÁMOLÓK 2762

HÍREK 2763

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2764

ELŐFIZETÉSI FELHÍVÁS 1996-RA 2754

GYÓGYSZER HÍRADÓ 2765

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

Springer

Markusovszky Alapítvány

ORV. HETIL. HU ISSN 0030-6002 136 (1995) 50 2713 - 2768 Printed on acid free paper

Sumamed®

AZITHROMYCIN
250 mg kapszula

1 KÚRA = 6 KAPSZULA

KEVESEBBEL SEBESEBBEN!

Légúti és minden egyéb fertőzésben adagja felnőtteknek
az első nap 500 mg (2 kapszula) egyszerre,
majd 250 mg (1 kapszula) további négy napon át.
A szexuális úton terjedő betegségek kezelésében
egyszeri 1 grammos adag (4 kapszula) elegendő.

A gyógyszeralkalmazási előírás szövegét az „Útmutató a gyógyszerészeti készítmények rendelésére" c. kiadvány tartalmazza.

CHINOIN

Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.
H-1045 Budapest, Tó u. 1-5. Tel.: 169-0900, Fax: 169-0282

PLIVA

Hungarian Medical Journal

December 10, 1995. Volume 136. No. 50.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Our experience in the chronic hemodialysis treatment of diabetic patients with end stage renal failure
Brázda, E., Makó, J., Jansen, J. 2715

CLINICAL STUDIES

Treatment for pregnancy complicated with Graves' disease
Konrády, A. 2721

ORIGINAL ARTICLES

Seroepidemiological studies of Epstein—Barr virus markers in patients without infectious mononucleosis in a department of infectology
Ternák G., Új, M., Szűcs, Gy., Bali, I., Almási, I., Kócsi, J. 2727

GENETICAL STUDIES

Vaginal carcinoma in a patient of a family with familial ovarian cancer
Bősze P., Orosz Tóth, M., Oláh, E., Artner, A. 2731

CASE REPORTS

HELLP syndrome: an unique form of severe preeclampsia-eclampsia
Meződy, M., Diószeghy, Cs., Pénzes, I. 2733

HORUS

Louis Pasteur, who established microbiology, died 100 years ago
Csiszár, K. 2737

J. Keats, the doctor-poet, was born 200 years ago
Hidvégi, J., Kalocsai, G. 2739

FROM THE LITERATURE 2743
OFFICIAL STATEMENTS 2757
LETTERS TO THE EDITOR 2759
CONGRESS REPORTS 2762
NEWS 2763
DRUG NEWS 2765

Előfizetésben terjeszti a Magyar Posta Rt.
Előfizethető a hírlapkézbesítőknél és a Hírlapelőfizetési Irodában (Budapest, XIII., Lehel u. 10/a., levélcím: HELIR, Budapest 1900 tel.: 270-2229), ezen kívül Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapüzletági Igazgatósága kerületi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban vagy postautalványon, valamint átutalással a HELIR 215—96162 pénzforgalmi jelzőszámra.
Előfizetési díj egy évre 4704,— Ft, félévre 2352,— Ft, negyedévre 1176,— Ft, 1 hónapra 392,— Ft, egyes szám ára 90,— Ft

Orvosi Hetilap

136. évfolyam 50. szám — 1995. december 10.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította — Established by

MARKUSOVSZKY LAJOS
1857

Főszerkesztő — Editor in Chief

FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes — Deputy Editor

KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság — Editorial Board

Árky István dr., Boda Domokos dr., Braun Pál dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztők — Editors

Betkó János dr., Btage Zsuzsanna dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézáné dr., Hidvégi Jenő, Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Papp Miklós dr. (fmts), Pár Alajos dr., Regöly-Mérei János dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület — Advisory Board

Brooser Gábor dr., de Châtel Rudolf dr., Forgács Iván dr. és Lépes Péter dr.

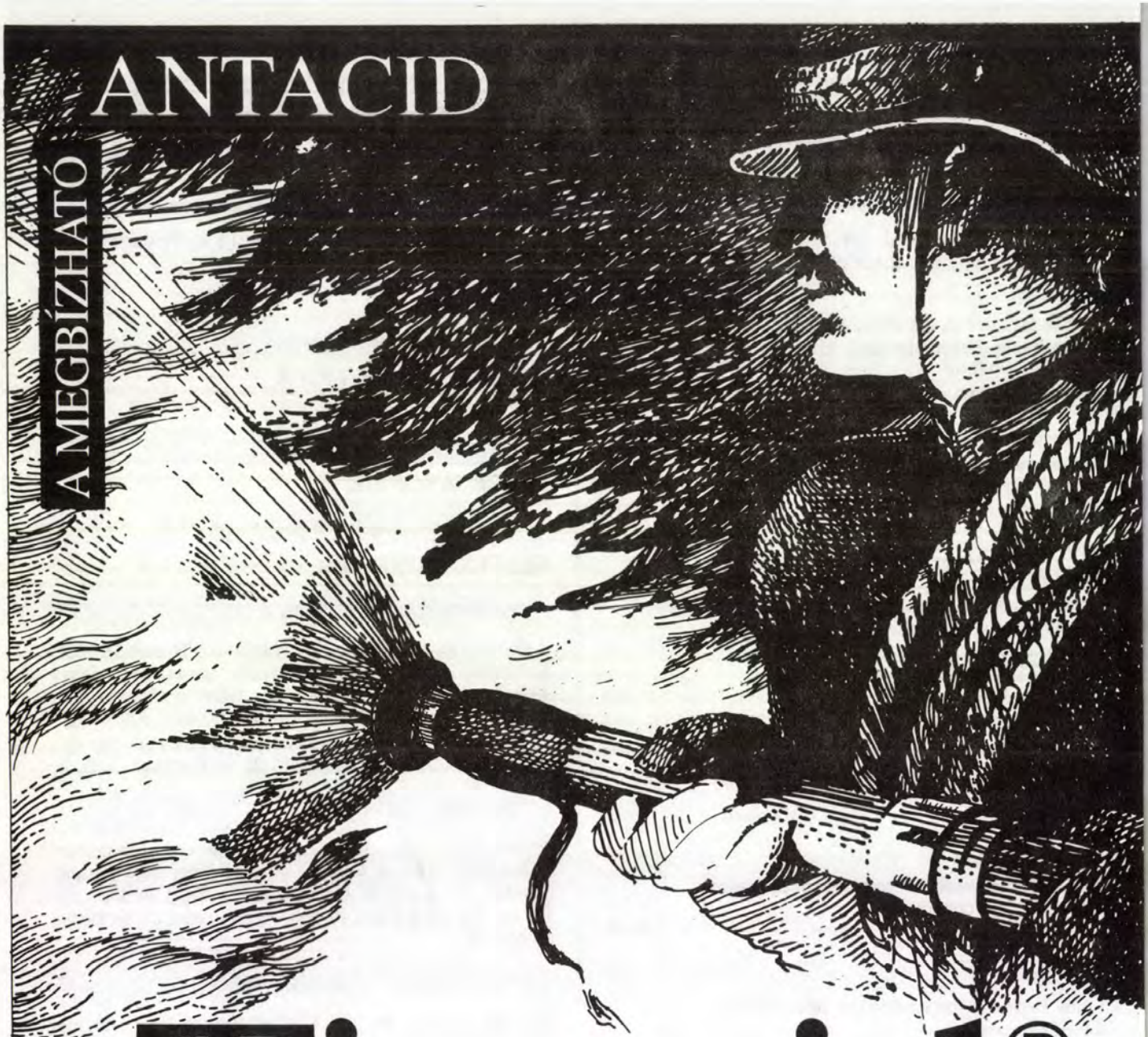
Nemzetközi tanácsadó testület — International Advisory Board

Elnök — President

G. CSOMÓS (Hamburg)

G. Ács (New York), R. Berensmann (Stuttgart), M. Classen (München), P. Ferenci (Wien), M. Hahn (Erlangen), L. Iffy (New Jersey), N. J. Lygidakis (Amsterdam), N. McIntyre (London), K. Meyer zum Büschenfelde (Mainz), G. Nagy (Sidney), L. Okolicsanyi (Padova), J. Reichen (Bern), H. Thaler (Wien), K. Tsuji (Tokyo), G. Weber (Indianapolis)

Kiadja a Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest, VII., Wesselényi u. 28. 1075. Levélcím: Budapest 7., Pf.: 142. 1410. Telefon: (361) 2510-099. Telefax: (361) 2515-973
A kiadásért felel: Prof. Dr. Árky István ügyvezető igazgató
Szerkesztőség: Budapest, VII., Wesselényi u. 28. 1075. Levélcím: Budapest 7., Pf. 142. 1410. Telefon: (361) 2515-892. Telefax: (361) 2515-973
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr 95.26243.
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 ISSN 0030—6002



Tisacid®

- különleges Al-Mg-komplexet tartalmazó antacid
- kiváló savkötő- és pufferkapacitással rendelkezik
- hathatós védelmet biztosít a ventrikuláris és duodenális fekélyekben

ALKALOIDA

További információk a részletes alkalmazási előiratban. ALKALOIDA RT Marketing, Tiszavasvári 4440 Pf.1 Tel.: 42-372-511

A veseelégtelenségben szenvedő cukorbetegek krónikus hemodialízisével szerzett tapasztalataink

Brázda Edgár dr.[1], Makó János dr. és Jansen Judit dr.[1]*

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Urológiai Klinika (igazgató: Frang Dezső dr.)
I. sz. Sebészeti Klinika (igazgató: Flautner Lajos dr.)[1]

A Semmelweis OTE Urológiai Klinika Művese Osztályán 1978—1992 között krónikus veseelégtelenség miatt 534 beteg, köztük 35 cukorbeteg (IDDM 25 fő, NIDDM 10 fő) részesült tartós hemodialízis (HD) kezelésben. A nem diabeteses betegek 1 éves túlélése 78±2%, a DM-betegeké 66±8% ($p<0,05$) volt. Az IDDM-betegek átlagos életkora a DM kialakulásakor 18,2±2,7 év, a NIDDM-betegeké 51,3±3,1 év volt. Hemodialízisre az IDDM-betegek átlagosan 38±2,4 éves, a NIDDM-betegek 58±2,6 éves korukban kerültek. A DM tartama a HD kezdetéig IDDM-betegeknél 20±1,3 év és nem függött a DM beállításától ($p = 0,825$). Az IDDM-betegek átlagos élettartama 38,8±3 év, a DM tartama halálukig 22,5±1,3 év, a NIDDM-betegek élettartama 60,5±3,7 év volt. A HD kezelés átlagos időtartama IDDM-betegeknél 16±2,5 hónap, NIDDM-betegeknél 21,5±5,8 hónap volt. Az uraemiás cukorbetegek vezető halálokait a DM cardiovascularis szövődményei (39%) és a különböző infekciók (33%) alkották. A túlélés (cumulative survival rate = CSR) nem mutatott szignifikáns összefüggést a DM típusával (CSR 1 év: IDDM 60%, NIDDM 68%, $p>0,1$), a betegek korával, nemével, DM beállításával a HD idején, de szignifikánsan jobbnak bizonyult, ha a DM felismerésétől kezdve jobban volt beállítva (CSR 1 év: jól beáll.: 80%; rosszul beáll.: 62%; $p<0,05$), ill. javult a korábbi évekhez képest (CSR 1 év: 1978—1985: 44%, 1986—1992: 87%; $p<0,005$). Ez utóbbi javulás köszönhető a technikai feltételek javulásának, a cukorbetegek hemodialízisében szerzett tapasztalatok gyarapodásának és annak, hogy gondozásuk és kezelésük ma már korábbi stádiumban elkezdődik (szérum kreatinin a HD kezelés elkezdésekor: 1978—1985: 1008±61 μmol/l, 1986—1992: 787±50 μmol/l, $p<0,01$). Mindez kiemeli az interdiszciplináris együttműködés fontosságát az uraemiás cukorbetegek kezelésében.

Kulcsszavak: cukorbetegség, nephropathia diabetica, veseelégtelenség, hemodialízis

Our experience in the chronic hemodialysis treatment of diabetic patients with end stage renal failure. Between 1978 and 1992, 534 patients — including 35 (25 IDDM and 10 NIDDM) diabetics — were accepted to chronic hemodialysis (HD) at our Dialysis Center. The 1-year cumulative survival rate (CSR) was significantly lower in diabetic vs. non-diabetic group (66±8% vs. 78±2%), $p<0,05$). At the onset of diabetes the mean age of IDDM patients vs. NIDDM patients was 18.2±2.7 years vs. 51.3±3.1 years, respectively. At the beginning of HD treatment the mean age of IDDM patients vs. NIDDM patients was 38±2.4 years vs. 58.3±2.6 years. In IDDM group until the start of HD treatment the mean duration of diabetes was 20±1.3 years and it did not depend on the quality of preuraemic metabolic control ($p = 0.825$); mean duration of diabetes until their death was 22.5±1.3 years. Mean age of IDDM and NIDDM patients at their death was 38.8±3 years and 60.5±3.7 years. Average duration of HD treatment was 16±2.5 months in IDDM group and 21.5±5.8 months in NIDDM group. Major causes of death were cardiovascular complications of diabetes (39%) and infections (33%). We found no difference in CSR related to gender, age, type of diabetes, quality of metabolic control during the HD treatment, but CSR was significantly higher in patients with good metabolic control from the onset of diabetes (1-year CSR of adequately vs.poorly controlled diabetics: 80% vs. 62%, $p<0,05$). Improvement of the results is due to development of the technical conditions — bicarbonate dialysis, introduction of extracorporal heparinisation, hemodiafiltration —, increased experiences in the treatment of DM patients and earlier beginning of diabetics' care and HD therapy (se creatinine at beginning of HD treatment: 1978—1985: 1008±61 μmol/l vs. 1986—1992: 787±50 ,,μmol/l, $p<0.01$). This improvement stresses the importance of adequate control of glycaemia in diabetics and the responsibility of multidisciplinary cooperation.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, end stage renal failure, hemodialysis

* *Jelenlegi munkahelye:* Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika (igazgató: Perner Ferenc dr.)

Rövidítések: CAPD = folyamatos ambuláns peritoneális dialízis; CSR = cumulative survival rate; DM = dibetes mellitus; EDTA = Euro

Az uraemiás cukorbetegek hemodialízis kezelése napjainkban is nagy kihívást jelentő, igen nehéz feladat. Az eredmények ma már biztatóak, azonban még egyetlen csoportban sem tekinthetőek teljesen kielégítőnek.

Az elmúlt évek igazán jelentős fejlődése ellenére a betegek túlélése továbbra is elmarad a hasonló korösszetételű nem cukorbeteg uraemiás betegek kezelési eredményeitől (21, 25). A rosszabb eredményekért elsősorban a diabetes mellitus késői szövődményeinek progressziója felelős. A betegség évtizedei során kialakuló micro- és macroangiopathia, neuropathia nemcsak a dialízis kezelés eredményességét, hanem a betegek hasnyálmirigy- és veseátültetésre való alkalmasságát is csökkenti.

A kezelés hatékonyságának javítása azért is nagyon fontos, mert világszerte a művesekezelésben részesülő betegek között egyre nagyobb a cukorbetegek aránya (15, 27). Japánban 1990-ben a dialízishez vezető vesebetegségek között második helyre került a diabetes mellitus (16). Egyes centrumokban a diabeteses nephropathia a vezető diagnózis az újonnan dialízis, illetve transzplantációs programra kerülő betegek körében (6). A korábbi korlátozások feloldását követően hasonló tendencia — bár kisebb arányban — megfigyelhető hazánkban is (24).

A helyes terápiás elvek kialakítása, a túlélés javítása azért is nagy jelentőségű, mert még a szénhidrátháztartás leggondosabb beállítása mellett is — az inzulin dependens diabetes mellitus esetében nagyobb, a non-inzulin dependens diabetes mellitus esetében kisebb arányban — számolnunk kell a veseelégtelenség kialakulásával (10). Így a krónikus dialízis kezelésnek — a vese, ill. IDDM esetében a hasnyálmirigy—vese szimultán átültetéssel együtt — be kell épülnie a diabetes mellitus terápiás programjába (4, 9).

Ezért tartottuk fontosnak, hogy saját anyagunkban feldolgozzuk és értékeljük a cukorbetegséggel szövődött uraemiás betegek tartós hemodialízis kezelésének eredményeit.

Betegek és értékelési módszer

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Urológiai Klinikájának Művese Osztályán 1978. január 1. és 1992. december 31. között 534 beteg — közöttük 35 cukorbeteg — részesült krónikus hemodialízis kezelésben. A 35 cukorbetegből 33-nál volt az első választás HD, kettő beteg IPD-ről került át recidiváló peritonitis miatt. Az inzulin dependens csoportban 25 betegből 13 esetben Kimmelstiel—Wilson-szindróma volt a veseelégtelenség oka, 8 betegnél a nephropathia diabeticához nem társult nephrosis syndroma, 3 betegen a diabetes mellett alakult ki krónikus pyelonephritis, 1 esetben korábbi sikertelen veseátültetést követően, az immunszuppresszív kezelés következtében kialakult szteroid diabetesben szenvedő betegnél alakult ki nephropathia diabetica. A non-inzulin dependens csoportban 6 betegnek volt glomerulonephritise, 4 betegnek pyelonephritise és 1 beteg polycystás vesebetegségben is szenvedett.

A betegeknél a HD kezelést heti 2 × 4, illetve 3 × 4—5 órában végeztük 1,2—1,5 m^2 felületű, többségében cuprophan alapanyagú dializátorral. A dializáló oldat 0,2 g/l glükózt tartalmazott, kálium tartalmát a beteg szérum kálium szintjétől függően 0—4,0 mmol/l között változtattuk. Betegeink többsége előzetes nephrologiai gondozás után, szakirányú belgyógyászati osztályról került át osztályunkra. A hemodialízis kezelés megkezdésének közvetlen indikációját az esetek egyik felében a hipervolémia (n = 17), míg másik felében az igen kifejezett azotémia (n = 18) jelentette. Az évek során egyre alacsonyabb szérum kreatinin értéknél kezdtük meg a kezelést a modern elvek figyelembevételével. Kezdetben 1000 μmol/l szérum kreatininnél kezdtük el a kezelést, ma 500—600 μmol/l szérum kreatinin jelenti a dialízis indikációját, ha a kezelésnek nincs más javallata (pl. hipervolémia). A 80-as évek közepétől fokozatosan bevezettük a bikarbonát dialízist, a hemodiafiltrációt és szükség esetén extrakorporális heparinizációt alkalmaztunk.

A szükséges inzulinkezelést, illetve az orális antidiabetikumok adagolását a vércukorszint rendszeres ellenőrzése alapján a gondozó diabetológiai osztályokkal közösen állítottuk be. Jól beállított IDDM betegeinknél az inzulinadagolás korábban beállított sémájának megtartására törekedtünk, rosszul beállított betegeinknél többnyire csak az adagok szükséges módosítását, és nem intenzifikálást végeztünk. Így többségük továbbra is a korábbi napi kétszeri, ill. négyszeri inzulin adagolásban részesült. A betegek megoszlását és kezelésük legfőbb adatait az *1. táblázat* mutatja be.

A 616 dialízis hónap adatainak feldolgozását retrospektív módon a korábbi zárójelentések, kórlapok, dialízislapok, laboratóriumi értékek, szakkonzíliumok eredményei és a boncolási jegyzőkönyvek alapján végeztük el. A cukorbetegek és a nem cukorbetegek túlélésének összehasonlítását a művese osztályon kezelt 534 beteg EDTA jelentéseinek számítógépes feldolgozásával nyert adatokból számítottuk ki.

Az *alapbetegség beállítása* alapján betegeinket két csoportra osztottuk. Az „a" csoportba kerültek azok a betegek, 1. akiknek hozott laboreredményeiben rendszeresen előforduló 10 mmol/l feletti éhgyomri vércukorértéket találtunk vagy 2. akiknek anamnézisében többször előfordult (esetenként laboratóriumilag igazolt) hyper- vagy hypoglykaemiás roham. A „b" csoportba kerültek azok a betegek, akiknek hozott laboreredményeiben az éhgyomri vércukorértéket rendszeresen 10 mmol/l alattinak találtuk és anamnézisükben nem szerepeltek hyper- vagy hypoglykaemiás rohamok. *Hypertoniásnak* minősítettük azt a beteget, aki 1. megelőző zárójelentésében dokumentált hypertónia miatt antihypertenzív kezelésben részesült, vagy 2. vérnyomása többször mérve meghaladta a 160/95 Hgmm értéket. A *retinopathia* stádiumbeosztása, a *kardiális állapot*, illetve a *macroangiopathia* minősítése az elvégzett szakkonzíliumok eredményei alapján történt. A betegek dokumentációjában diabetes neuropathiára vonatkozó adatok nem voltak elegendőek az objektív értékeléshez.

A túlélés számításánál Kaplan és Meier módszerét alkalmaztuk (12), szignifikanciát *Peto és munkatársai* által leírt Log-rank teszt segítségével számoltunk (22). Az időközben veseátültetésben részesült, illetve a jelenleg élő betegek értékeit cenzorizáltuk. Az egyéb paraméterek szignifikancia számításánál Student-féle t-próbát alkalmaztunk. Szignifikánsnak a $p<0,05$ értéket tekintettük. Az adatokat átlag±standard error formában mutattuk be.

Eredmények

Túlélésvizsgálatok

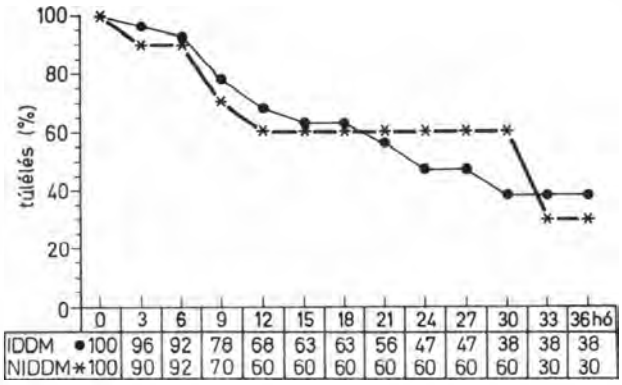
A műveseosztály által a vizsgált periódusban krónikus hemodialízis kezelésben részesült 534 beteg közül a 35 cukorbeteg túlélését hasonlítottuk össze a 499 nem cukorbeteg túlélésével. A nem cukorbetegek egyéves túlélése 78±2%, a cukorbetegeké 66±8% volt ($p<0,05$).

A továbbiakban a 35 fős betegcsoport túlélését elemeztük. Megvizsgáltuk betegeink túlélését az alapbetegség típusa szerint *(1. ábra)*. A 25 IDDM-ben szenvedő beteg és

Rövidítések folytatása: pean Dialysis and Transplant Association; HD = haemodialízis; IDDM = inzulin dependens diabetes mellitus; IPD = intermittáló peritoneális dialízis; NIDDM = non-inzulin dependes diabetes mellitus

1. **táblázat:** A tartós hemodialízis kezelésben részesült uraemiás cukorbetegek adatai

Betegség típusa	IDMM	NIDMM
Esetszám	25	10
Férfi/nő	11/14	4/6
Életkor a diabets mellitus felismerésekor	18,2±2,7 év	51,3±3,1 év
Életkor a HD kezdetekor	38±2,4 év	58±2,6 év
A cukorbetegség felismerésétől a hemodialízis kezdetéig eltelt idő	20±1,3 év	7±2,3 év
Átlagos hemodalízis kezelési idő	16±2,5 hónap	21,5±5,8 hónap
Összes kezelési idő	401 hónap	215 hónap
Összesen	616 hónap	



1. **ábra:** Krónikus hemodialízis kezelésben részesülő cukorbetegek túlélése a cukorbetegség típusa szerint

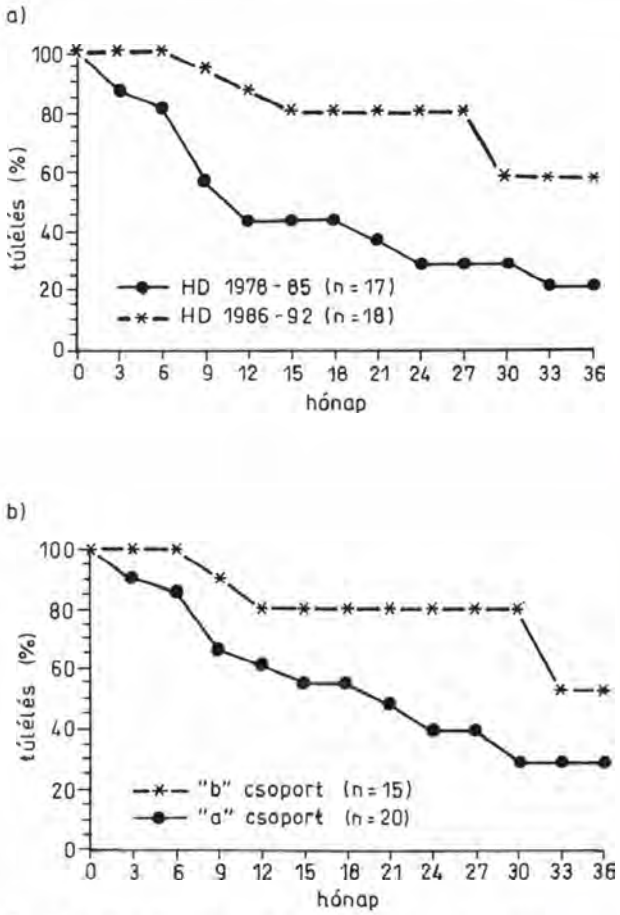
a 10 NIDDM-ben szenvedő beteg túlélése között nem volt szignifikáns különbség (p = 0,5).

Jelentős különbséget találtunk viszont betegeink túlélésében attól függően, hogy mely években került sor a kezelésre. Az 1978 és 1985 közötti időszakban kezelt cukorbetegeink egyéves túlélése 45% volt, míg az 1986 és 1992 közötti periódusban ennek csaknem a duplája, 87% *(2/a. ábra)*. A különbség statisztikailag szignifikáns (p<0,05).

Betegeinket, az előző fejezetben meghatározott elvek alapján, szénhidrátháztartásuk beállításának minősége alapján két csoportra osztottuk: a korábbiakban jól (n = 15) és rosszul (n = 20) beállított betegek csoportjára. Ellenőriztük a jó és rossz beállítás arányát az 1978—1985, illetve az 1986—1992 közötti periódusban. A két időszakban a beállítások aránya között nem volt szignifikáns különbség.

Megvizsgáltuk, hogy van-e különbség a két csoport között a diabetes felfedezése és a hemodialízis kezelés elkezdésének időpontja között eltelt idő hosszában. Azt találtuk, hogy jó beállítás esetén 19,8±2,3 év, rossz beállítás esetén pedig 20,3±1,5 év telt el a kezelés elkezdéséig, a különbség nem szignifikáns. Értékeltük a két betegcsoport túlélését is (2/b. ábra). Jó beállítás esetén az egyéves túlélés 80%, míg rossz beállítás esetén 60% volt (p<0,05).

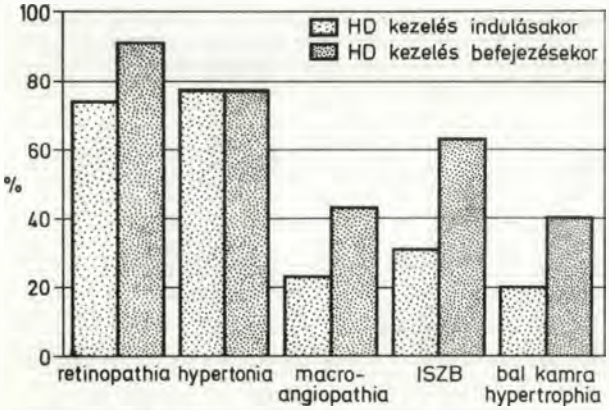
Elemeztük, hogy a hemodialízis kezelés időszakában vizsgált egyes laboratóriumi paraméterek kóros értékei okoztak-e igazolható csökkenést a túlélésben. A szérum kálium, szérum kreatinin, hematokrit, szérum kalcium, szérum foszfor eltérései vizsgálati anyagunkban nem jártak a túlélés szignifikáns változásával.



2. **ábra:** Krónikus hemodialízis kezelésben részesülő cukorbetegek túlélése a) a kezelés megkezdésének időpontja (p<0,005) és b) a cukorbetegség beállításának függvényében (p<0,05)

Szénhidrátháztartás alakulása

A hemodialízis megkezdése előtti hónapokban, illetve a kezelés alatt mért éhgyomri vércukorértékeket hasonlítottuk össze. Az „a" csoportba tartozó betegeknél a kezelés megkezdése előtti hónapban átlagosan 6,39 mmol/l-rel magasabb vércukorértékeket találtunk, a „b" csoportba tartozó cukorbetegek vércukorértékeihez képest („b" csoport 6,55±0,83 mmol/l vs. „a" csoport: 12,94±3,38 mmol/l, p<0,05). Ez a különbség a hemodialízis kezelés időszakában folyamatosan megszűnt (6 hónapnál: „b" csoport 7,89±1,17 mmol/l vs. „a" csoport 11,78±1,55 mmol/l;



3. ábra: IDDM betegek napi inzulinszükségletének alakulása tartós hemodialízis kezelés során (++ $p<0,05$; * nincs szignifikáns különbség)

12 hónapnál: „b" csoport 10,39±2,44 mmol/vs. „a" csoport 10,61±1,39 mmol/l).

Az IDDM betegek átlagos napi inzulinszükséglete a kezelés megkezdése előtt 3 évvel még 55±5 E volt, ami a hemodialízis kezdetére 37%-kal csökkent és 35±3 E lett ($p<0,01$). A kezelés hónapjaiban a napi inzulinszükséglet néhány egységgel ugyan emelkedett, de szignifikáns változást nem észleltünk *(3. ábra)*.

Laboratóriumi és biológiai paraméterek változása

A 2. *táblázatban* összegeztük néhány laboratóriumi paraméter, a testsúly, vérnyomás és a reziduális diurézis alakulását a hemodialízis kezelés kezdetétől. Az átlagos testsúly a kezelés időszakában némileg emelkedett, de a változás nem szignifikáns. Ugyancsak nem szignifikáns a vérnyomás (mind a systolés mind a diastolés) enyhe csökkenése a kezelés előrehaladtával. A hemoglobin és hematokrit értékei végig stabil szinten maradtak. A szérum kreatinin szint enyhe emelkedést, a szérum karbamid szint pedig kisfokú csökkenést mutatott. A szérum Na^+ szint végig stabil maradt, míg a szérum K^+ szint fokzatosan emelkedett a kezelés időszakában.

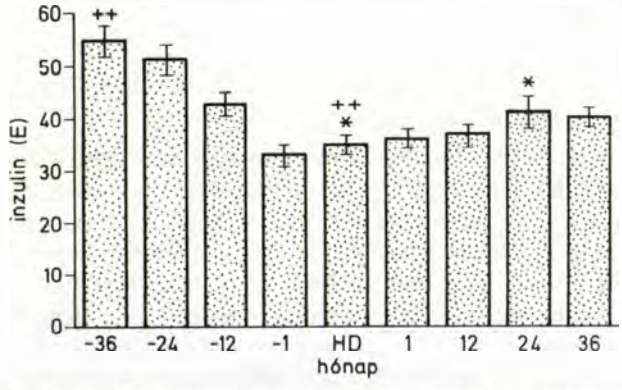
Szignifikáns különbséget találtunk a kiindulási szérum kreatinin értékben, attól függően, melyik évben kezdődött a kezelés (szérum kreatinin: 1978—1985: 1008±61 μmol/l, 1986—1992: 787±50 μmol/l, $p<0,01$).

A cukorbetegség késői szövődményeinek progressziója

Az IDDM és NIDDM betegek esetében hasonló arányban voltak kimutathatóak a diabetes mellitus késői szövődményei és ugyancsak hasonló mértékű volt azok változása a kezelés folyamán. A betegek 90%-ában súlyosbodott a retinopathia, amely 5 esetben vaksághoz vezetett. Nem változott, hanem 77%-os szinten maradt a hypertonia aránya, míg a macroangiopathia aránya a kezdeti 23%-ról (8 fő) 43%-ra (15 fő) emelkedett *(4. ábra)*. A vizsgált kardiális szövődmények (ISZB, bal kamra hypertrophia) aránya szignifikánsan nagyobb emelkedést mutatott a kezelés időszakában az IDDM, mint a NIDDM betegek csoportjában.

2. táblázat: Uraemiás cukorbetegek laboratóriumi és klinikai paramétereinek alakulása tartós hemodialízis kezelés során

Dialízis hónap	−1	0	6	12	24	36
Száraz testsúly (kg)	71,3 ± 0,25	69 ± 2,5	69,4 ± 2,35	71,9 ± 4,9	74,2 ± 3,6	72 ± 5,8
Vérnyomás (mmHg)						
systolés, HD előtt	163 ± 6	163 ± 3	157 ± 4	159 ± 5	154 ± 4	150 ± 6
diastolés, HD előtt	96, ± 3	96 ± 2	92 ± 2	95 ± 2	93 ± 3	90 ± 3
systolés, HD után	—	150 ± 4	147 ± 6	143 ± 5	140 ± 8	140 ± 11
diastolés, HD után	—	90 ± 2	89 ± 3	90 ± 3	88 ± 5	90 ± 5
Hgb (g%)	6,78 ± 1,29	6,31 ± 0,37	6,59 ± 0,46	5,67 ± 0,31	5,05 ± 0,35	5,1 ± 0,5
Htk (%)	27 ± 1	27 ± 1	25 ± 1	26 ± 1	27 ± 1	25 ± 2
Kreatinin (μmol/l)	780 ± 76	894 ± 44	928 ± 60	946 ± 32	985 ± 61	961 ± 156
CN (mmol/l)	7,46 ± 2,67	8,81 ± 1,17	7,33 ± 0,83	55 ± 0,33	5,17 ± 0,33	5,18 ± 0,99
Na^+ (mM)	140 ± 0,5	139 ± 0,6	138 ± 0,9	139 ± 0,8	139 ± 1,3	139 ± 2
K^+ (mM)	4,8 ± 0,2	4,6 ± 0,1	5,4 ± 0,1	5,5 ± 0,2	5,5 ± 0,3	6,0 ± 0,4
Rezidualis diuresis (ml)	1875 ± 366	1374 ± 134	878 ± 193	425 ± 190	30 ± 25	—
Folyadékretentio két dialízis közötti időben kg	—	2,4 ± 0,3	2,4 ± 0,3	2,9 ± 0,4	2,2 ± 0,4	3,0 ± 0,8



4. ábra: A diabeteses betegek extrarenális szövődményeinek növekedése a krónikus hemodialízis kezelés időszaka alatt

A kezelés befejezése — halálokok

A vizsgált periódusban a 35 beteg közül 8 került vesetranszplantációra (23%), 9 a vizsgálati periódus lezárásakor is HD kezelésben részesült (26%), 1 beteg fisztula- és vénaproblémák miatt átkerült CAPD-re (3%) és 17 meghalt (48%).

A vezető halálokot a cardiovascularis történések jelentették (n = 7; 41%). Második helyen a különböző típusú fertőzések (pneumonia, szepszis) szerepeltek (n = 6; 35%), míg a harmadik csoportot az egyéb uraemiás szövődmények alkották (n = 4; 29%).

Megbeszélés

A cukorbetegek dialízise több szempontból eltér a nem diabetesesek kezelésétől. A nem diabeteses betegeknél a hemodialízishez ma már glükózmentes dializáló oldatot használunk, mert glükóztartalmú dializáló oldat alkalmazásakor a dialízis alatt glükóz áramlik a szervezetbe, ami fokozza az uraemiásoknál amúgy is gyakori hyperlipidaemiát.

Cukorbetegeken, ha a dializáló oldat nem tartalmaz elegendő glükózt, a cukor dializálása miatt hypoglykaemia fejlődik ki, míg a glükóztartalmú dializáló oldatból glükóz áramlik be a szervezetbe. Nehezíti a dialízis alatti optimális vércukorszint beállítását, ha hemofiltrációt vagy hemodiafiltrációt alkalmazunk, ugyanis ezzel a módszerrel a nagyobb molekulatömegű molekulákat, így többek között a szabad inzulint is eltávolítjuk a vérből, megzavarva ezzel a cukorbetegek szénhidrátháztartásának amúgy is igen kényes egyensúlyát. A dialízis alatti szénhidrátbevitel és a szükséges inzulindózis megállapításánál segítséget jelent a dialízis alatti folyamatos vércukor, meghatározás (2, 7). A vércukorszint napszaki ingadozása miatt indokolt, hogy a cukorbeteg mindig azonos napszakban kerüljön dialízisre.

Az elmúlt 15 év alatt az uraemiás cukorbetegek hemodialízis kezelésének eredményei fokozatosan javultak. Ezt mind a nemzetközi irodalom (5), mind saját adataink is megerősítik (17). A fejlődés jelentős részben a technikai lehetőségek javulásának köszönhető. A bikarbonát dialízis (10) és a hemodiafiltráció alkalmazása (20, 23), amelyek a kezelés minőségét javították, párosulva az elmúlt évtizedben felhalmozódott hatalmas tapasztalattal, döntő szerepet játszottak a túlélés javulásában, a 80%-os egyéves túlélés elérésében. Fontos tényező az is, hogy ma már a dialízis kezelést lehetőség szerint a korábbinál alacsonyabb szérum kreatinin értéknél kezdjük el, cukorbetegeknél pedig a többi beteghez képest is még korábban, 500 μmol/l értéknél.

A túlélési eredmények statisztikailag látványos javulásához az is hozzájárult, hogy a korlátozások feladását követő első években nagyszámú, igen rossz általános állapotban lévő, a betegség végstádiumában levő beteget kezeltünk néhány hónapig, míg napjainkban egyre több a szoros gondozásból, kielégítő állapotban, idejében dialízis kezelésre kerülő beteg. Ez utóbbi csoport túlélési eredményei természetesen jobbak.

A krónikus hemodialízis kezelés előtti diabetológiai és nephrologiai gondozás jelentőségét erősíti meg az is, hogy azoknak a betegeknek a túlélése, akiknek éhgyomri vércukorértékei a dialízis kezelés előtti időszakban rendszeresen mérve 10 mmol/l alatt voltak és anamnesisükben nem szerepelt hyper- vagy hypoglykaemiás roham („b" csoport), anyagunkban szignifikánsan jobbnak bizonyult, mint azoké a betegeké, akiknek éhgyomri vércukorértékei a dialízis kezelés előtti időszakban rendszeresen 10 mmol/l felettiek voltak és anamnesisükben többször szerepelt hyper- vagy hypoglykaemiás roham („a" csoport) (CSR 1 év: „b" csoport 80% vs. „a" csoport 62%, $p<0{,}05$). Az „a" és „b" csoport betegeinek éhgyomri vércukorszint különbsége a dialízisben eltöltött évek során fokozatosan csökkent, amit a cukorbetegek nem optimális diétás és gyógyszeres kezelésével lehet magyarázni. A betegek között vannak, akik igyekeznek betartani a cukorbeteg diétát, míg másokat erre csak többé-kevésbé lehet rávenni. A művese kezelés alatti diétát nem könnyű betartani: csak kevés folyadékot szabad fogyasztani, tartózkodni kell a foszfortartalmú ételektől, a fehérjék közül csak kevesebb növényi eredetűt lehet fogyasztani, a tápláléknak magas energiatartalmúnak kell lennie, de nem tartalmazhat sok zsírt. Ezen megszorítások mellett alig akad beteg, aki pontosan betartja az előírt mennyiségű szénhidrát fogyasztását. Emellett nem szabad megfeledkeznünk arról, hogy a dialízist is cukortartalmú oldattal végezzük, ami szintén növeli a bevitt szénhidrát mennyiségét. Ezek a tényezők azok, amelyek akadályozzák az anyagcsere optimális vezetésére való törekvésünket.

Az a tény, hogy a két teljesen különböző etiológiájú alapbetegségben (IDDM, NIDDM) szenvedő betegek túlélési eredményei között nem volt szignifikáns különbség, azt valószínűsíti, hogy a két kórképben hasonló patogenetikai tényezőknek: a felborult anyagcserének, a cardiovascularis szövődmények (8, 11) magas arányának és az infekciós hajlamnak fontos szerepe van a nem cukorbetegeknél rosszabb túlélésben.

Az alapbetegség szövődményeinek alakulását a hemodialízis időszakában retrospektív vizsgálatokkal nehéz meghatározni. A kialakult szövődmények progresszióját ugyanis nehezen lehet szétválasztani az uraemia cardiovascularis szövődményeitől. Emellett figyelemre méltó, hogy — elsősorban IDDM-ben szenvedő betegeink körében — a kezelés időszakában jelentősen nőtt az ISZB és a macroangiopathia aránya, bár a hypertoniás betegek száma nem változott. Ez hangsúlyozza a veseelégtelenségben szenvedő cukorbetegek rendszeres szemészeti és kardiológiai ellenőrzésének fontosságát, amely betegeink esetében biztosított volt.

A cukorbetegek látásromlásának egyik oka a szemfenéki vérzés (26). Nem bizonyított, de valószínű, hogy a hemodialízis kezelés során adott heparin ezeket a vérzéseket fokozza. Mi a heparin vérzést fokozó hatásának kivédésére gyakran a szervezetbe visszafolyó vérhez megfelelő mennyiségű protaminszulfátot adtunk. Az utóbbi időszakban az extrakorporális heparinizáció helyett kis molekulasúlyú heparint alkalmazunk, amely az alvadási időt gyakorlatilag nem hosszabbítja meg.

Az uraemiás cukorbetegek esetében vezető halálokok a szív vascularis betegségei, ezért a hypertonia gondos kezelése és a HD kezelés korábbi elkezdése (a folyadék overload csökkentése) igen fontos. Anyagunkban ezt a tendenciát mutatja, hogy az utóbbi években egyre alacsonyabb értéknél kezdtük el az uraemiás cukorbetegek rendszeres HD kezelését.

A *2. táblázatban* látható alacsony hematokritértékeknek az a magyarázata, hogy a vizsgált időszakban még nem adtunk erythropoetint. Ma már minden rászoruló beteg megkapja a renalis anaemia kezelésének leghatékonyabb terápiáját, aminek kedvező hatását az utóbbi években mi is észleltük (18).

A hemodialízis egyik technikai feltétele, hogy percenként legalább 200 ml vér folyjon át a dializátoron. Krónikus dialízishez ezt a jól működő arterio-venosus fistula biztosítja. Cukorbetegségben gyakoribb az erek meszesedése, ami megnehezíti a fistula kialakítását, és a rendszeres punkciók következtében gyakrabban alakul ki thrombosis, thrombophlebitis. Ilyenkor nagy vénák biztosítása és újabb fistula készítése szükséges. Diabeteses betegeinknél nyolcszor gyakrabban kényszerültünk újabb fistula készítésére, mint nem diabeteses betegeink esetében.

Az érműtétek nagyobb arányú komplikációja és a hemodialízis kezelés fentebb említett hatása a szénhidrátháztartásra a főbb okai annak, hogy napjainkban a cukorbetegek művese kezelésében egyre inkább előtérbe kerül a folyamatos ambuláns peritoneális dialízis alkalmazása a hemodialízis helyett (1, 13). Osztályunkon sajnos egyelőre nincsenek meg a CAPD betanításának technikai feltételei, ezért mi minden betegünket hemodialízissel kezeljük.

Összességében elmondhatjuk, hogy a túlélés duplájára emelkedése nem csupán a hemodialízis kezelés javulásának, hanem a gondozóhálózat fejlődésének, a bővülő tapasztalatokon kialakuló szakmai elvek elterjedésének köszönhető. Mindez kiemeli a betegek korai nephrologiai gondozásba vételének fontosságát (14) és az interdiszciplináris — elsősorban a diabetológiai — együttműködés jelentőségét.

A korai gondozás nemcsak a dialízis kezelésre, hanem a vese- és hasnyálmirigy-átültetésekre is vonatkozik, amelyeket szintén minél korábbra kell tervezni a nemzetközi tapasztalat szerint (3), hiszen a transzplantáció sikerének esélyét nagymértékben meghatározza a beteg általános állapota. E felfogás szerint a dialízis kezelés legfontosabb célja, hogy a szervátültetésre alkalmas betegek minél jobb állapotban kerülhessenek műtétre, míg azoknál, akiknél a műtét véglegesen ellenjavallt, lehetőséget adjon az életminőség fenntartásával az élet meghosszabbítására.

IRODALOM: 1. *Amair, P., Khawma, R., Leibel, B. és mtsai:* Continous ambulatory peritoneal dialysis in diabetics with end-stage renal disease. N. Engl. J. Med., 1982, *306,* 625—630. — 2. *Bajta J., Juhász J., Bányai Zs. és mtsai:* A vércukorszint szabályozása mesterséges endokrin pankreasszal egy cukorbeteg dialysise folyamán. Orv. Hetil., 1979, *120,* 3109—3110. — 3. *Brázda E.:* A pancreas és szigetsejt átültetés — 4th International Congress on Pancreas and Islet Transplantation. Orv. Hetil., 1993, *134,* 1901—1902. — 4. *Brázda E., Flautner L.:* A pancreas transzplantáció térhódítása a cukorbetegek gyógyításában. Orv. Hetil., 1992, *133,* 2845—2848. — 5. *Challah, S., Brunner, F. P., Wing, A. J.:* Evolution of the treatment of patients with diabetic nephropathy by renal replacement therapy in Europe over a decade: data from the EDTA registry. In The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus (Ed.: Mogensen, C. E.: Martinus Nijhoff, Boston, USA, 1988. 365—379. old. — 6. *Collins, A. J., Hanson, G., Umen, A. és mtsai:* Changing risk factor demographics in end-Kidney Dis., 1990, *15,* 422—432. — 7. *De Chatel, R., Bajta, J., Makó, J. és mtsa:* Use of the arteficial endocrine pancreas (AEP) during dialysis treatment in patients with advanced diabetic nephropathy. Dt. Gesundh., Wesen, 1982, *37,* 1031—1033. — 8. *Deckert, T.:* Nephropathy and coronary death — the fatal twins in diabetes mellitus. Nephrol. Dial. Transplant., 1994, *9,* 1609—1071. — 9. *Flautner L., Brázda E.:* A hasnyálmirigy átültetés szerepe a terápiában. Orv. Hetil., 1992, *133,* 2545—2550. — 10. Hemodialysis High-Efficiency Treatments. Ed.: Stein, J. H., Guest ed.: Bosch J. P., Churchill Livingstone, New York, 1992. — 11. *Jensen, T. Borch-Johnsen, K., Kofoed-Enevoldee, L. és mtsai:* Coronary heart disease in young type I (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. Diabetologia, 1987, *30,* 144—148. — 12. *Kaplan, E. L., Meier, P.:* Nonparametric estimation from incomplete observations. J. Am. stat. Assoc., 1958, *53,* 457—481. — 13. *Karátson A., Makó J.:* A peritoneális dialíziskezelés Magyarországon. Lege Artis Medicinae, 1992, *2,* 34—40. — 14. *Koch, M., Tschope W., Ritz E.:* Ist die Betreuung niereninsuffizienter Diabetiker In der prädialytischen Phase verbesserungsbedurftig? Deutsch. Med. Wochenschr., 1991, *116,* 1543—1548. 15. *Kumar, H., Alam, F. Naqvi, S. A.:* Experience of haemodialysis at the Kidney Centre. J. Pak. Med. Assoc., 1992, *42,* 234—236. — 16. *Maeda, K.:* Profile of chronic dialysis patients in Japan in 1990. J. Jpn. Soc. Dial. Ther., 1992, *25,* 1—42. — 17. *Makó J., Jansen, J., Szelke, L. és mtsai:* A krónikusan dializált diabeteses betegek kezelése. Magyar Nephrológiai Társaság Kongresszusa, Nyíregyháza, 1990. — 18. *Makó J., Potyondi M., Szelke L.:* Recormon kezeléssel szerzett kétéves tapasztalataink. Magyar Belorv. Arch. Suppl., 1994, *47,* 182—185. — 19. *Meinhold, J., Eisenhauer, T., Scheler, F.:* Die diabetische Glomerulopathie. Der Internist., 1989, *30,* 168—179. — 20. *Miller J. H., von Albertini, B., Gardner, P. W. és mtsa:* Technical aspects of high-flux hemodiafiltration for adequate short (under 2 hours) treatment. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 1984, *30,* 377. — 21. *Nicolucci, A., Cubasso, D., Labbrozzi, D. és mtsai:* Effect of coexistent diseases on survival of patients undergoing dialysis. ASAIO-J., 1992, *38,* M291—295. — 22. *Peto, R., Pike, M. C., Armitage, P. és mtsai:* Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. Br. J. Cancer, 1977, *35,* 1—39. — 23. *Quellhorst, E.:* Treatment of end-stage renal insufficiency in diabetic nephropathy by haemofiltration. Contrib. Nephrol., 1989, *73,* 170—181. — 24. *Rényi-Vámos F., Jansen, J., Frang D.:* Diabeteses nephropathia haemodializált betegeken. Orvosképzés, 1992, *67,* 138—145. — 25. *Silins, J., Fortier, L. Mao, Y. és mtsai:* Mortality rates among patients with end-stage renal disease in Canada, 1981—1986. Can. Med. Assoc. J., 1989, *141,* 677—682. 26. *Watanabe, Y. Yuzawa, Y., Mizumoto, D.:* Long-term follow-up study of 268 diabetic patients undergoing haemodialysis, with special attention to visual acuity and heterogenity. Nephrol. Dial. Transplant., 1993, *8,* 725—734. — 27. *Zmirou, D., Benhamou, P. Y., Cordonnier, D. és mtsai:* Diabetes mellitus prevalence among dialysed patients in France (UREMIDIAB Study). Nephrol. Dial. Transplant., 1992, *7,* 1092—1097.

(Brázda Edgár dr., *Budapest*, Pf. 455. 1446)

A rendezvények és a kongresszusi híranyagok *leadásának határideje a lap megjelenése előtt* **40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.**

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Springer Hungarica Kiadó Kft.

Basedow—Graves-kór kezelése terhességben

Konrády András dr.

Jávorszky Ödön Kórház, Vác, I. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Konrády András dr.)

Munkájában a szerző a Basedow—Graves-kóros terhesek kezelését és gondozási eredményeit ismerteti, 35 immunhyperthyreosisos anya 46 terhessége kapcsán szerzett tapasztalatai alapján. A diagnosztikában a korszerű módszereket vehette igénybe. Methimazolt és propilthiouracilt használt monoterápia formájában. Az anyák 63%-át kellett kezelni, és 77%-ban a II. trimester végén el lehetett hagyni a gyógyszert. Nem volt negatív hatású, ha az anya kis adagú thyreostaticumot kapott a conceptio idején. A koraszülések, a kis súlyú magzatok és a congenitalis fejlődési rendellenességek száma nem emelkedett a csoportban. Újszülöttkori struma nem volt, átmeneti thyreothropin emelkedést csak egy újszülöttön észlelt. Egy neonatalis thyreotoxicosist kórismézett. Az anyák mintegy 40%-ában jelentkezett a szülést követően hyperthyreosis recidíva. Fontosnak tartja: a betegek szoros ellenőrzését, a szabad thyroxin szint monitorozását, a terápia (állapottól függő) esetleges felfüggesztését, egyes immunvizsgálatok elvégzését, együttműködést a szülésszel és a postpartalis gondozást.

Kulcsszavak: Basedow—Graves-betegség, terhesség, thyreostaticus terápia

Treatment for pregnancy complicated with Graves' disease. Thyrostatic treatment of pregnant women with Graves' disease is a special problem. Observation of 46 pregnancies of 35 women suffering from Graves' disease has been summarized. The outcome was successful in 45 cases. Methimazole and propylthiouracil was administered to the patients without thyroxine. Therapy was needed for the two thirds of the mothers. At the end of the second trimester the thyrostatic agent could have been withdrawn in the 77% of the cases. Antithyroid treatment administered in low dose at the time of conception did not affect the outcome. Premature delivery rate and the number of neonates with low weight did not increased. Transient hyperthyrotropinaemia was observed in one case. Likewise, one infant suffered from neonatal thyrotoxicosis. 37% of the mothers had postpartal recurrence of hyperthyroidism. Conclusions: the free thyroxin level monitoring is essential during thyrostatic treatment. Thyrotropin receptor antibody investigation, having predictive value for neonatal thyrotoxicosis, should be done, too. Postpartal thyroid control is necessary for elucidate a hyperthyroid relapse, the rate of which was almost 40%.

Key words: Graves' disease, pregnancy, thyrostatic treatment

A terhesség immunológiai szempontból is sajátos állapot. A foetus „sikeres allograft", bár sok mindennek kell történni, változni az immunszisztéma működésében ahhoz, hogy az anya tűrje a magzatot, s a magzat is tűrje el az anyai és a saját antigéneket (7). Az immunmoduláció létrehozásában foetalis immunsuppressiv faktorok, placentáris eredetű anyagok, ill. az anyában végbemenő változások (pl. csökkent helper tevékenység) játszanak szerepet.

Különös helyzet áll elő, ha mindezek autoimmun betegségben szenvedő anyában keletkeznek, így például Basedow—Graves-kórban szenvedő anya terhessége esetén. Az elméleti szempontból is igen érdekes kérdés külföldi és hazai irodalmát, valamint néhány saját észlelésünket egy másik munkánkban tettük közzé (9). Ebben a dolgozatban a klinikai gyakorlat kérdéseire koncentrálva a BG-kóros terhesek kezelésének és gondozásának eredményeit közöljük.

Betegek

Munkánkban (1982 és 1995 között vizsgált és kezelt) 35 BG-kóros anya 46 terhességével és abból származó 45 újszülöttel foglalkozunk. Az anyák életkora 23—38 (átlagosan 28,8) év volt.

A BG-kór a terhességet megelőzően 1—13 évvel lépett fel, és a conceptiót megelőzően 18 hónapon belül valamilyen thyreostaticus kezelés történt (gátlószer, műtét). A betegek a terhességet megelőzően gátlószeres kezelést kaptak (33 beteg), 2 betegen strumectomia is történt (egy, ill. másfél évvel a terhesség előtt), 1 betegen az 1. trimesterben manifestálódott a BG-kór, s ekkor került sor a diagnózisra. Egy betegen többszöri hyperthyreosisos recidíva után radiojód kezelést végeztek és a következő évben lett terhes.

Rövidítések: AMA = antimicrosomalis antitest; BG-kór = Basedow—Graves-kór; FT3 = „szabad" trijódthyronin; FT4 = „szabad" thyroxin; FT_4I = „szabad" thyroxin index; PTU = propiltiouracil; TBG = thyroxin-kötő globulin; TRAK = TSH receptor elleni antitest; TSH = thyreoidea stimuláló hormon; MMI = metilmerkaptoimidazol; T_3 = trijódthyronin; T_4 = thyroxin; T_3U = T_3-felvétel (talcumos módszer)

Módszerek

Diagnosztikus módszerek

BG-kórt akkor diagnosztizáltunk, ha hyperthyreosis syndroma (hypermetabolismus klinikai tünetei és emelkedett szabad thyroxin és/vagy szabad trijódthyronin társult alacsony TSH szinttel) mellett endocrin orbitopathia egyidejűleg állt fenn, vagy szemtünet nélkül, a pajzsmirigy UH-gal vizsgálva homogén echoszerkezetű volt (nem volt körülírt eltérés), vagy a TSH receptor elleni antitest titer kóros volt. Tekintettel a terhességben megnövekedett TBG koncentrációra, a pajzsmirigyhormonok szabad frakcióját is vizsgáltuk: szabad thyroxin indexet (FT_4I) számítottunk vagy FT_4 meghatározást végeztünk RIA módszerrel. A többi meghatározást is kereskedelmi forgalomban levő reagens-készletekkel végeztük el: T_4-RIA, T_3-RIA, TSH, Thymune-M, TRAK-Assay, T_3U = talcum-absorptiós módszerrel végeztük.

A BG-kóros anyák rendszeresen jártak terhesgondozásra, ezen belül UH vizsgálatra. Az újszülöttekről a kötelező congenitalis hypothyreosis szűrés adatai alapján tájékozódtunk (TSH koncentráció).

A betegek egy része (13 anya) már preconceptionalisan pajzsmirigybeteg gondozásban volt, antithyreoid kezelésben részesült, s emellett következett be a terhesség.

A terápia módszere

Ha a thyreostatikus terápia beállítása szükséges volt, monoterápiát alkalmaztunk. A betegek a korábbi években MMI-t, a vizsgálat második felében PTU-t kaptak. A gátlószer dózisát úgy állítottuk be, hogy az FT_4I, ill. az FT4 a felső határ közelében legyen. A leggyakoribb napi fenntartó dózis MMI-nél 2,5—5,0 mg, a PTU-nál 50—100 mg volt, a minimális dózis pedig 2,5, ill. 50 mg.

A terhesség végén részletesen állást foglaltunk a beteg állapotáról és azt elküldtük a szülész-nőgyógyásznak.

Eredmények

35 BG-kóros anyán 46 terhesség következett be, és ezekből 45 újszülött származott.

A conceptio körülményei

A conceptio idején 13 anya állt gátlószeres hatásban: mindnyájan gondozásban voltak, s fenntartó adagú MMI-t (napi $^1/_2$ tabl., 11 anya), vagy PTU-t (napi 1 tabl., 2 anya) kapott.

Ez a tény a terhesség sikerét nem befolyásolta. 12 sikeres szülés mellett egy esetben perinatalis szakban az újszülött meghalt. A 25. héten placenta praevia miatt sectio caesarea történt, az esemény legvalószínűbben az anyai betegséggel nem volt kapcsolatban.

A 12 újszülöttből csak egy volt kis súlyú (1500 g).

Az anyai kórkép kezelése

A terhesség alatt 22 anyát kellett gyógyszeresen kezelni (63%). A thyreostatikus kezelés időtartamának alakulását az *1. táblázat*ban foglaltuk össze.

1. táblázat: A thyreostatikus kezelés időtartama

I. trimesterben	5 anya (23%)
I + II. trimesterben	12 anya (54%)
mindvégig	5 anya (23%)
Összesen:	22 anya

A thyreostaticus kezelés elindításának indoka a manifest hyperthyreosis volt. E terápiát akkor hagytuk abba, ha kielégítő klinikai válasz mellett a biokémiai paraméterek is kedvezően alakultak és legalább az euthyreosis tartomány felső határát közelítették, vagy éppen azon belül kerültek. Gyógyszer mellékhatás (pl. granulocytopenia) e csoportban nem fordult elő, s ezért ilyen ok nem szerepelt a kezelés felfüggesztésében. A 2. táblázatban azoknak az anyáknak a szabad thyroxin (index) értékeit tüntettük fel, akik az I. trimesteren túl is kezelésben részesültek (17 anya).

Azon 5 anya közül, akit a terhesség végéig kellett thyreostaticummal kezelni, a szülés után csak kettő kényszerült fenntartó adagban PTU-t szedni, ők is szoptattak. Az anya kezelése miatt tehát a szoptatást nem kellett megtiltani.

Újszülöttek

Három ikerterhességből kettő sikeres volt, a harmadikban a két magzat közül az egyik intrauterin elhalt. Egyik betegünkön (Sch. Z.) a 25. héten császármetszést kellett végrehajtani elölfekvő lepény miatt, az újszülött a 3. napon meghalt.

Az egyik anya (R. Á.) kezeletlen BG-kórja ellenére kétszer is terhes lett, az egyik újszülött (1700 g) a 10. napon, a másik (2800 g) a 34. napon meghalt; a 3. terhességénél állt gondozás alatt, terminusra 2700 g élő, érett gyermeket szült.

Az egész csoportot tekintve 4 koraszülés (8,7%) volt. A születési súly a conceptio idején kezelés alatt álló asszonyok esetén átlagosan kisebb volt ugyan, mint azokban, akik gyógyszermentes időszakban estek teherbe (átl. 2892 vs. 3050 g), ez a különbség azonban nem szignifikáns (kétmintás t-próba, $t = 0{,}69$; $p > 0{,}4$).

Az újszülötteken fizikális vizsgálattal struma nem volt, UH vizsgálat nem történt. A congenitalis hypothyreosis szűrés adatait figyelembe véve egyetlen újszülöttnél volt átmeneti hyperthyreotropinaemia [az anya (B. A.) a III. trimesterben is kezelésre szorult]. Egy újszülöttnek volt neonatalis thyreotoxicosisa: az anyai TSH receptor elleni antitest titer a III. trimesterben 300 U/l volt, az anyát terhessége végéig kellett kezelni. Az újszülöttet gyermekosztályon kezelték, a tünetek 6—8 hét alatt teljesen eltűntek, a gyermek a továbbiakban normálisan fejlődött. Postpartalisan az anyán hyperthyreosisos recidíva jelentkezett.

Egy újszülöttön észleltek malformációt: bronchus stenosist, a gyermek tudomásunk szerint jól fejlődik.

Postpartalis endocrin syndroma

A szülés utáni 12 hónapon belül a 35 anyából 13-on (37%) jelentkezett hyperthyreosisos recidíva, mindnyájukat gátlószerrel kezeltük. Ha a recidíva idején az anya még szoptatott, kis adagú (max. 100 mg) PTU-t adtunk. A 12 hónap elteltével egy anyán fejlődött ki permanens hypothyreosis (antimicrosomalis antitest titere a hyperfunctiós recidíva idején is emelkedett volt — thyreoiditis?)

Antitest vizsgálatok

Antimicrosomalis antitest (AMA) titer 14 anyában volt pozitív (emelkedett). Az eredménynek prognosztikus értéke semmilyen vonatkozásban nem volt.

1. táblázat: Gátlószerrel kezelt hyperthyreosisos terhesek szabad thyroxin (index) értékei

Beteg	Kor	Trimester			Kezelési időtartam (hónap)
		I.	II.	III.	
1.B. A.	29	198; 163	126; 161	141	7
2.Cs. B.	28	52,5*	11,9*	14,1*	6
3.F. Gy.	24	251	120 105	106	9
4.F. J.	37	318; 101	174; 196	162	9
5.H. B.	31	197	100; 197	88	6
6.H. J.	39	17,0*	19,0*	19,0*	6
7.K. J.	27	123	206	145	9
8.K. J.	29	110	99	119	6
9.M. G.	33	32,1*	23,9*	22,9*	9
10.N. É.	30	274	206; 147	154; 117	7
11.R. A.	21	161	169; 130	105	6
12.S. J.	28	107	120	18,4*	6
13.Sch. Z.	35	188	108	95	6[1]
14.Sz. B.	23	—	204; 156	148; 140	4[2]
15.Sz. K.	31	180	147	126; 132	6
16.Sz. N.	28	171	118	111	6
17.T. E.	28	173	162; 236	211; 120	9

1. = a terhesség a 25. héten megszakadt
2. = a beteg a terhesség V—VI. hónapjában került osztályunkra más intézetből
* = FT_4 értékek, norm.: 10—25 pmol/l, a többi táblázatban szereplő érték szabad thyroxin index, norm.: 60—180

A TSH receptor elleni antitest titer meghatározását 23 esetben tudtuk elvégezni. Öt esetben kaptunk emelkedett értéket, közülük 4 anyán volt postpartalisan hyperthyreosisos recidíva. Ha csak ezen utóbbi csoportot tekintjük, azt találtuk, hogy a 13 recidiváló hyperthyreosisos esetből 7-ben történt meg a TRAK meghatározás, mely 3 esetben normális, 4 esetben emelkedett értékű volt.

Ki kell emelni utóbbiakból az egyik beteget, mert magas titerű (TRAK = 300 U/l) pozitivitást észleltünk a 3. trimesterben és az újszülöttnek neonatalis thyreotoxicosisa volt.

Megbeszélés

A terhességgel szövődött BG-kór kezelése speciális ismereteket és metodikai lehetőségeket igénylő feladat. Folyamatos endocrin gondozás esetén a graviditás idejének megtervezése lenne az optimális, sajnos nem mindig így történik. Előfordul, hogy a gátlószert (legtöbbször MMI) szedő asszony azzal jelentkezik, hogy terhes.

Kezeletlen hyperthyreosisban a fertilitas csökkent (10, 13), de eredményes thyreostaticus kezelés közben javul a fogamzóképesség, s ilyenkor a conceptio könnyebben következik be. Mint az eredményekből látható, a fenntartó adagú MMI vagy PTU (melyet a betegek a conceptio idején szedtek) nem okoztak magzati ártalmat és nem befolyásolták kedvezőtlenül a későbbi eseményeket sem. Mindazonáltal, a nagyobb adagú gátlószer szedése a conceptio idején aggályos lehet. A magzati hypothalamus—hypophysis—pajzsmirigy tengely csak a terhesség 9—12. hete között alakul ki, tehát korábban nem funkcionál, és így arra a thyreostaticumok sem hatnak.

Nem ismerjük azonban a thyreostaticumok extrathyreoidealis hatásait.

Saját gyakorlatunkban azt követtük, hogy MMI-vel kezelt nőbetegek terhessége bejelentésekor a korábbiakban az MMI dózisát minimálisra csökkentettük, az utóbbi években pedig áttértünk PTU adására — elfogadva azokat az adatokat (11), amelyek szerint a PTU csak kisebb mennyiségben jut át a placentán, míg az MMI számára a méhlepény áteresztőbb.

Amiatt, hogy egy BG-kóros anya a conceptio idején thyreostaticumot szedett kis adagban, terhesség megszakítást nem indikáltunk.

A terhességi BG-kór kezelésében a monoterápiát részesítettük előnyben. A kombinált terápia (thyreostaticum + thyroxin) haszna nem bizonyosodott be (17), és veszélyeket is rejthet (az anyai thyroxin szint megnövelésével gátlószer túladagoláshoz vezethet). Mi is ettől a veszélytől tartva választottuk a monoterápiát.

Kezeletlen BG-kórban gyakoribb a vetélés, halva születés, koraszülés (6, 10, 13, 15) és nő a kis súllyal született gyermekek száma (10). Egyik betegünk kezeletlen BG-kórja ellenére kétszer is teherbe esett, de egyik sem volt végül sikeres. Egy másik esetben a postpartalis hyperthyreosisos recidíva során az anya akkor jelentkezett, amikor újabb terhessége a 10. héten spontán vetéléssel fejeződött be.

A dolgozatban szereplő 41 újszülött (az ikreket leszámítva) átlagos születési súlya 3006 g, tehát alacsony születési súlyról aligha beszélhetünk.

Mind az irodalmi adatok, mind pedig ezek az eredmények azt bizonyítják, hogy korai diagnózisra kell törekedni és a megfelelő terápiát be kell állítani: ez lehet MMI,

vagy PTU, magunk az utóbbit részesítjük előnyben. A kálium-perchlorát gyengébb hatású, divatjamúlt thyreostaticum, a lithium-sók terhességben nem alkalmazhatók. A carbimazol a májban methimazollá alakul, ezért lényegében az MMI és a PTU között történik a választás. Az MMI-vel kapcsolatban gyakran felmerül az aplasia cutis problémája (14). A MMI és e tünet lérejötte közötti kauzális viszony nem bizonyítható, ez utóbbi évtizedben nincs is erről közlés, a carbimazollal kapcsolatban pedig egyáltalán nem közöltek hasonló esetet (4).

Hangsúlyozzuk, hogy a MMI nem teratogén gyógyszer (3). Tekintettel az említett előzményekre, mégis sokan a PTU mellett voksolnak. Saját gyakorlatunk összhangban van a világ vezető szakembereinek ajánlásaival, állásfoglalásával (2, 18). Az eredmények is hasonlók (15).

Műtéti megoldást nem kezdeményeztünk anyai BG-kór miatt.

Negyvenhat újszülöttből egynek volt malformatiója (bronchus stenosis), statisztikai összehasonlítás azonban ilyen esetszám mellett aligha végezhető. *Momotani* (16) szerint hyperthyreoticus anyák gyermekeinél nagyobb a minor malformatiók előfordulása. Ugyanilyen körülmények között a Down-kór előfordulását is gyakoribbnak találták (5), anyagunkban Down-kóros utód szerencsére nem volt, bár a kezeletlen hyperthyreosis is ritkán fordul elő.

Egy újszülöttnek volt átmeneti hyperthyreotropinaemiája. Ez meglehetősen alacsony előfordulás: *Matsura* (12) 30-ból 5 újszülöttben tapasztalta jól kontrollált anyai BG-kór eseteiben, hogy születés után a TSH szint átmenetileg emelkedett volt.

A TSH receptor elleni antitestek magas titere a neonatalis thyreotoxicosis tekintetében volt prognosztikus értékű, ezért a vizsgálat elvégzése indokoltnak tartható (8). Nem jelezte előre azonban a TRAK vizsgálat eredménye a postpartalis szakban jelentkező hyperthyreosis recidívát. A kérdés bonyolult, mert nemcsak stimuláló, hanem gátló antitestek is megjelenhetnek a TSH receptor ellen, s mindezek koncentrációja, receptoraffinitása határozza meg mind az anyai, mind a magzati pajzsmirigyműködés állapotát (19, 20).

Amino (1) részletesen tárgyalja a postpartalis endocrin syndromát és azokat a kórképeket, amelyeket e csoportba sorolunk. Ezek közül kétségtelenül leggyakoribbak a pajzsmirigybetegségek (átmeneti vagy tartós hyper- vagy hypothyreosis). Harmincöt BG-kóros betegünk 41 terhességéből (tehát csaknem azonos számú beteg és terhesség, mint a jelen közleményben) 78%-ban (!) következett be a szülés után 2—4 hónappal a hyperthyreosis recidívája.

Amino betegeinek nagy része a terhesség alatt euthyreoticus volt, a mi anyagunkban azonban az anyák 63%-a kapott thyreostaticumot. Talán ez az oka annak, hogy nálunk a postpartalis recidívák aránya kisebb volt (37 vs. 78%). E különbségnél azonban azt is figyelembe kell venni, hogy Japán jódban jóval gazdagabb nálunk, s ez kedvezhet az autoimmun pajzsmirigybetegségek keletkezésének.

A recidívák száma nem függött attól, hogy a conceptio idején szedett-e az anya thyreostaticumot, az összefüggés a graviditás alatti kezelés időtartamával azonban feltétlen szóba jön. Tizenhárom recidiváló esetből 6 kapott thyreostaticumot a terhesség alatt 3—6 hónapig, 2 anya a terhesség végéig, 5 anya viszont nem kapott. A gyakoriságot nem befolyásolta sem a beteg életkora, sem a lactatio (vagy hiánya). A postpartalis hyperthyreotikus fellángolások pathomechanismusa nem teljesen tisztázott, további vizsgálatokra van szükség mind az előfordulás, mind a pontos magyarázat tekintetében, mindazonáltal valószínű, hogy a hosszan tartó kezelés jótékony lehet a recidíva megelőzésében. A thyreostaticum jódszegénnyé teszi a mirigyet, s a hazai környezet is jódszegény. Mindez gátolja az autoreaktivitást.

Következtetések

1. Az lenne optimális, ha a BG-kóros beteg terhessége „tervezhető" lenne, a conceptióra gyógyszermentes időszakban kerülne sor. Fenntartó adagú gátlószer szedése mellett is vállalható a terhesség, s nem indokolt az interruptio.

2. A BG-kór diagnózisa egyenlő a kezelés indicatiójával terhesség alatt is, ekkor még fokozottabban kell ügyelni arra, hogy a minimális, még hatékony adagot adjuk MMI- vagy PTU-ból. Utóbbinak kedvezőbbek a mutatói, mind a placentaris transfer, mind a lactatio tekintetében.

Az FT_4 szintet folyamatos monitorozással a felső határ körüli értékre tanácsos beállítani. A terápia a klinikai állapottól függően a tapasztalatok szerint az esetek nagy részében még a terhesség alatt abbahagyható. Mi a monoterápiát választottuk, de a kombinált terápia alkalmazása is szóba jöhet. Nagy beteganyagon végzett prospectiv vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy a választás megalapozottabb legyen. A TSH receptor elleni antitest vizsgálata prognosztikus értékű a neonatalis thyreotoxicosis tekintetében.

3. Fontos a folyamatos gondozás (a postpartalis szakban is!), együttműködés a szülésszel és neonatológussal.

A szülés „programozása" és a levezetés módja tekintetében a szülész állásfoglalása a döntő. Az eredményességhez sokirányú személyi és tárgyi feltétel biztosítása szükséges.

Köszönetnyilvánítás: Köszönettel tartozom *Fazekas Lajos, Koroknainé K. Katalin* és *Nagy Jánosnénak* előző munkahelyemen (Fővárosi Balassa Kórház), ill. *Mojzesné Fekete Mária* és *Kovacsics Gyulánénak* (Vác, Központi Laboratórium, ill. I. Belgyógyászati Osztály) az in vitro vizsgálatok elvégzéséért.

IRODALOM: 1. *Amino, N., Miyai, K.:* Postpartum autoimmun endocrine syndromes, in: Autoimmune endocrine disease. (ed. T. Davies) J. Wiley, N. Y., 1983, 247—276. old. — 2. *Burrow, G. N.:* Thyroid function and hyperfunction during gestation. End. Rev., 1993, *14,* 194—202. — 3. *Czeizel E.:* Humán teratogén gyógyszerek. Orv. Hetil., 1989, *130,* 977—980. — 4. *Van Dijke, C. P., Heydendael, R. J., de Kleine, M. J.:* Methimazole, carbimazole, and congenital skin defects. Ann. Int. Med., 1987, *106,* 60—61. — 5. *Dinani, S. Carpenter, S.:* Down's syndrome and thyroid disorder. J. Ment. Defic. Res., 1990, *34,* 187—193. — 6. *Freedberg, I. M.:* The thyroid gland in pregnancy. N. Engl. J. Med., 1957, *256,* 505—509. — 7. *Gleicher, N., Siegel, I.:* Pregnancy and the immune state. In: Autoimmune endocrine disease (ed. T. Davies), J. Wiley, N. Y., 1983, 225—245. old. — 8. *Hollingsworth, D. R.:* Hyperthyroidism in pregnancy, in: Wener's

The Thyroid (eds. S. H. Ingbar, L. E. Brávermánn) Lippincott, Philadelphia, 1986, 1043—1059. old. — 9. *Konrády, A.:* Basedow—Graves-kór és terhesség. Orvosképzés, 1991, *66,* 301—311. — 10. *Longscope, C. A.:* The male and female reproductive system, in: Werner's The Thyroid (eds. S.H. Ingbar, L. E. Bravermann) Lippincott, Philadelphia, 1986, 920—930. old. — 11. *Marchant, B., Brownlie, B., Hart, D. és mtsa:* The placental transfer of propylthiouracil, methimazole and carbimazole. J. Clin. Endocr. Metab., 1977, *45,* 1187—1193. — 12. *Matsura, N., Fujieda, K., Iida, Y. és mtsa:* TSH receptor antibodies in mothers with Graves' disease and outcome in their offsprings. Lancet, 1988, *I,* 14—17. — 13. *Mestman, J. H., Manning, P. R., Hodgmann, J.:* Hyperthyreodism and pregnancy. Arch. Int. Med., 1974, *134,* 434—439. — 14. *Milham, S., Elledge, W.:* Maternal methimazole and congenital defect in children. Teratology, 1972, *5,* 125—126. — 15. *Momotani, M., Noh, J., Oyanagi, H. és mtsa:* Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. N. Engl. J. Med., 1986, *315,* 24—28. — 16. *Momotani, N., Ito, K. Hamada, N. és mtsai:* Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offsprings, Clin. Endocr. (Oxf.), 1984, *20,* 695—700. — 17. *Niesert, S. Mühlen, A.:* Therapie der Hyperthyreose in der Schwangerschaft, DMW, 1982, *107,* 705—709. — 18. *Pfannenstiel, P., Colbow, B.:* Schilddrüsen Krankheiten in der Schwangerschaft. Gynekologie, 1990, *23,* 47—52. — 19. *Zakarija, M., McKenzie, J., Munro, P. és mtsai:* Delayed onset of neonatal thyroid stimulating antibody (TSAb) and a thyroid directed inhibitor. Clin. Res., 1982, *30,* 494 A. — 20. *Zakarija, M., Garcia, A., McKenzie, J.:* Studies on multiple thyroid cell membrane — directed antibodies in Graves' disease. J. Clin. Invest., 1985, *76,* 1885—1891.

(Konrády András dr., *Vác,* Argenti Döme tér 1—3. 2600)

ÚJONNAN FORGALOMBA KERÜLT . . . **MÉG EGY LEHETŐSÉG...**

ABAKTAL TABLETTA 400 mg

AZ OLCSÓ PEFLOXACIN TERÁPIA

HASI, HÚGYÚTI ÉS LÉGÚTI FERTŐZÉSEK KEZELÉSÉRE

Térítési díj: 10 tabletta 354,- Ft, 50 tabletta 1473 Ft

PDP Pharma

ANISICS ZSOLT
bőrdíszműves
1067 Budapest, VI., Teréz krt. 21.
Telefon: 153-1875.

Klapnis:
9800 Ft

Megrendelés esetén
utánvéttel szállítunk bármilyen színű,
valódi bőrből készült

többrekeszes recepttartót,
kétfelé nyíló ampullatartót,
44x23x20 cm-es
és 40x23x20 cm-es méretű
orvosi táskát

Keretes, import bőrből
készült: 15000–17000 Ft

ÁRCSÖKKENTÉS

A Pfizer Biogal Kft. tisztelettel értesíti Önt, hogy az Unasyn 375 mg x 12 tabletta árát 1995. október 1-től az alábbiak szerint csökkentette:

UNASYN
375 mg x 12 tabletta

1995. szeptember 30-ig
érvényes térítési díj 548 Ft

1995. október 1-től
érvényes térítési díj 408 Ft

Pfizer

UNASYN

A DEPURAN® növényi alapú kapszula, amely kíméletesen és megbízhatóan fejti ki hatását az éjszaka folyamán bélrenyheség és székrekedés esetén.

A szenna termésének kivonata hashajtó hatású, az illóolajok megszüntetik a puffadást, oldják a bél görcselt. Egy kapszulát este bevéve másnap reggelre érzi a megbízható és kíméletes hatást.

DEPURAN® hatás természetes hatóanyagokkal

Részletes információ a betegtájékoztatóban található. Amennyiben további kérdése van, forduljon bizalommal gyógyszerészéhez vagy irodánkhoz.

Rhône-Poulenc RORER, Magyarországi Képviselet
1012 Budapest, Pálya u. 9. Tel.: 1/201-5599. Fax: 1/138-2172.

RHÔNE-POULENC RORER
A. NATTERMANN & CIE. GMBH

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Epstein—Barr-vírus markerek szeroepidemiológiai vizsgálata infektológiai osztály nem mononucleosisos beteganyagában

Ternák Gábor dr., Új Mária dr., Szűcs György dr., Bali Ildikó dr., Almási István dr. és Kócsi Judit dr.

Tolna Megyei Önkormányzat Kórháza, Infektológiai Osztály, Szekszárd (osztályvezető főorvos: Ternák Gábor dr.)
Baranya Megyei ÁNTSZ, Víruslaboratórium, Pécs (osztályvezető főorvos: Szűcs György dr.)

A szerzők 1817, válogatás nélküli, osztályra felvett, nem mononucleosisos beteg szérummintájából Epstein—Barr-vírus (EBV) víruscapsid (VCA) elleni IgM, IgG típusú antitesteket, valamint Epstein—Barr nuclearis antigén (EBNA) elleni antitesteket határoztak meg, hogy megállapítsák az EBV átfertőzöttség aktuális arányát. Eredményeiket korcsoportonként és szerológiai csoportok szerint analizálták. Vizsgálataikkal úgy találták, hogy az átfertőzöttség aránya 5—10 éves korra eléri a 80%-ot és 20 éves kor felett a 90%-ot meghaladja, hasonlóan a „fejlődő" országokban észlelt adatokhoz. Akut fertőzésre utaló IgM típusú VCA antitesteket 103 esetben (5,66%) találtak. Viszonylag magas volt a csak IgG antitesteket tartalmazó minták aránya (480 minta, 26,41%), mely egyaránt utalhat egy korábbi EBV infectióra, vagy a celluláris immunrendszer gyengeségére az adott egyénben. A kérdés tisztázására további vizsgálatokra van szükség.

Kulcsszavak: Epstein—Barr-vírus, szeroepidemiológia

Seroepidemiological studies of Epstein—Barr virus markers in patients without infectious mononucleosis in a department of infectology. The authors have screened sera samples of 1817 unselected patients of not having infectious mononucleosis, admitted to their department, for Epstein—Barr virus (EBV) viruscapsid (VCA) IgM and IgG type antibody to detect the actual situation of EBV infection. The results were evaluated in age groups and in serological patterns. Their results indicated, that 80% of children became seropositive by 5—10 years of age and after 20 years, the rate of seropositivity was over 90% comparable to the reports from "developing" countries. IgM VCA antibodies were found in 103 samples (5.66%). The relatively high rate of only IgG VCA antibody-containing samples (480 cases, 26.41%) might indicate a previous EBV infection or the weakness of the cellular immunity of the given subject. Further studies are necessary to elucidate the problem.

Key words: Epstein—Barr virus, seroepidemiology

Az Epstein—Barr-vírus (EBV), melyet először 1964-ben írtak le Burkitt-lymphomából (BL) származó lymphocytatenyészetben (6), a herpesvírusok közé tartozik és világszerte elterjedt. Szerepét mononucleosis infectiosában (MI) először *Henle és mtsai* figyelték meg 1968-ban, melyet később mások is megerősítettek (14, 24). Az EBV kettős spirálú DNA-t tartalmaz, mely kb. 172 ezer bázispárból áll (3).

A humán populációt kétfajta EBV betegítheti meg, melyből az „A" (vagy EBV1) a vizsgálatok szerint elsősorban Európában és Észak-Amerikában terjedt el, míg a „B" típust (EBV2) inkább egyes afrikai államokban figyelték meg, de egyre több adat számol be az EBV2 elterjedtségéről az USA-ban is. Egy személy mindkét vírussal is megfertőződhet (32, 37). Az EBV az oropharynx és a cervix epithelialis sejtjeit, valamint a „B" lymphocytákat fertőzi meg, melynek felszíni receptora a CD21-es molekula (korábbi CR2), egyúttal a complement C3d komponensét is megköti (7, 29, 30, 31).

Az EBV infectio klinikai spektruma széles, bár az esetek legnagyobb részében tünetmentes fertőzés zajlik. Szerepét a BL-en és MI-n kívül (6, 14, 15, 24) megfigyelték nasopharyngealis carcinomában (1), Hodgkin- és non-Hodgkin-lymphomákban, transzplantációk után (8, 11, 16, 23), valamint öröklött állapotokkal kapcsolatban (4, 10), a kötőszövet megbetegedései esetén (27), transzplantációt követő májkárosodáskor (22), az ún. „chronic fatigue" syndromával összefüggésben és számos más esetben is (17, 38). Az acquirált EBV infectiót követően IgM típusú víruscapsid (VCA) elleni antitestek jelennek meg elsőnek, melyek hetekig perzisztálnak és nem jelennek meg újra. Jelenlétük egy aktuálisan zajló EBV infectiót igazol. Ezt követően IgG típusú VCA ellenanyagok jelennek meg, melyek már az élet végéig perzisztálhatnak. Az esetek legnagyobb részében ún. „korai" (early) antigénekkel szembeni antitestek is megjelennek, melyek a vírus DNA szintézisét előzik meg és ún. „diffuse" (D), vagy „restricted" (R) típusokat lehet megkülönböztetni. Gyakran hosszú ideig perzisztálnak és alacsony titerű jelenlétüknek nincs diagnosztikus értéke (18).

Az ún. Epstein—Barr nuclearis antigénekkel szemben termelt antitestek (EBNA) megjelenése lezajlott infectióra utal és a szervezet normálisan működő celluláris immunrendszere szükséges kialakulásához (22, 33).

Jelen vizsgálataink célja az volt, hogy az osztály válogatás nélküli, nem mononucleosisos beteganyagában egyszeri vérmintából meghatározzuk az aktuális EBV fertőzöttség állapotát az EBV VCA elleni IgM, IgG típusú antitestek és EBNA elleni antitestek kimutatásával.

Anyag és módszer

A Tolna Megyei Önkormányzat Kórháza Infektológiai Osztályára 1984. január 01. és 1993. december 31. között felvett 1817 válogatás nélküli beteg egyszeri vérmintájából meghatároztuk az irodalomból ismert módszerekkel (9, 15, 19) az EBV VCA IgM, IgG és EBNA antitesteket. A szerológiai vizsgálatokat a Baranya megyei ÁNTSZ (Pécs) Víruslaboratóriumában végezték. Az 1817 betegből 1004 férfi és 813 nő volt, átlagos életkoruk 36,33 év (range: 6 nap—92 év). Felvételüket követően a szokásos laboratóriumi vizsgálatokkal együtt vért vettünk a fenti EBV szerológiák elvégzésére. Az eredményeket szerológiai minták és korcsoportok szerint analizáltuk.

A kapott eredmények, ill. az irodalmi adatok alapján szeronegatívnak tartottuk azt a mintát, amelyikben semmilyen EBV antitestet nem találtunk. Akutan zajló infectiót állapítottunk meg, ha IgM típusú VCA ellenanyagok jelenlétét igazoltuk, és a közelmúltban lezajlott EBV infectiót tételeztünk fel, ha csak IgG típusú VCA ellenanyag volt jelen, de ezekben az esetekben is felmerült a celluláris immunrendszer valamilyen eredetű gyengébb működésének lehetősége is. Az EBNA antitestek jelenléte az időben még korábban bekövetkezett és szabályszerűen lezajlott infectióra utalt. Külön részleteztük 7 éves korig évenként az egyes korcsoportokat és 7—10 éves kor felett 10 évenként.

Eredmények

Az EBV infekció általában már kora gyermekkorban bekövetkezik, mely tünetmentes maradhat, vagy enyhe tüneteket okoz, ill. később MI alakulhat ki (19, 34, 35). Saját eredményeinkből látható, hogy az 1 év alatti korcsoportban a szeronegatívok aránya kisebb, mint az 1—3 éves korosztályban, feltehetően az anyai antitestek jelenléte miatt *(1. táblázat)*. Ezt követően az átfertőzöttség 5—10 éves korra eléri már a 80%-ot és a 10—15 éves korosztály átfertőzöttségi aránya 90%-nál nagyobb. 20 év felett már a 95%-ot is meghaladja és 60 év felett már csaknem 100%. Akutan zajló EBV fertőzésre utaló IgM típusú VCA antitest jelenlétét először az 1—2 éves korosztályban észleltük, majd ezt követően korcsoportonként (kettő kivételével, l. *1. táblázat)* valamennyi korosztályban megfigyeltük. Átlagos arányuk 5,66% (103 eset). Relatíve magasnak találtuk a csak IgG típusú VCA elleni antitestet tartalmazó minták arányát. Ez a szerológiai minta, a közelmúltban lezajlott EBV infectión kívül, jelezheti a celluláris immunrendszer valamilyen gátoltságát is (22, 23). Az 1817 mintából 480 alkalommal mutattunk ki csak IgG típusú antitesteket (26,41%-ban) *(2. táblázat)*.

1. táblázat: 442 10 éven aluli gyermek vizsgálati eredményének korcsoportok és szerológiai minták szerinti megoszlása

Kor (évek)	No	Seroneg.		IgM pos. + IgG pos.				IgM neg. IgG pos. EBNA neg.		IgM neg. IgG pos. EBNA pos.	
				EBNA neg.	EBNA pos.	össz.					
		No	%	No	No	No	%	No	%	No	%
00—01	72	33	45,8	0	0	0	0	26	36,1	13	18,0
01—02	69	45	68,4	1	0	1	1,4	15	21,7	8	18,0
02—03	41	18	52,9	0	0	0	0	11	26,8	12	11,6
03—04	35	11	31,4	2	0	2	5,7	6	17,1	16	45,7
04—05	42	8	19,0	3	0	3	7,1	15	35,7	16	38,0
05—06	38	7	19,4	3	0	3	7,9	9	23,7	19	50,0
06—07	36	7	19,4	0	0	0	0	11	30,6	18	50,0
07—10	109	22	20,2	0	1	1	0,9	31	28,4	55	50,5
Össz.:	442	151	(34,16)			10	(2,26)	124	(28,05)	157	(35,52)

2. táblázat: 1817 beteg vizsgálati eredményének korcsoportok és szerológiai minták szerinti megoszlása

Kor (évek)	No	Seroneg.		IgM pos. + IgG pos.				IgM neg. IgG pos.		IgM neg. IgG pos.	
				EBNA neg.	EBNA pos.	össz.					
		No	%	No	No	No	%	No	%	No	%
00—01	72	33	45,8	0	0	0	0	26	36,1	13	18,0
01—05	187	82	43,9	6	0	6	3,2	47	25,1	52	27,8
05—10	183	36	19,7	3	1	4	2,2	51	27,9	92	50,3
10—20	220	16	7,3	3	5	8	3,6	56	25,5	140	63,6
20—30	219	9	4,1	2	3	5	2,9	50	22,8	155	70,8
30—40	282	10	3,5	11	11	22	7,8	79	28,0	171	60,6
40—50	177	8	4,5	7	10	17	9,6	52	29,4	100	56,5
50—60	191	7	3,7	7	6	13	9,8	45	23,6	126	66,0
60—70	140	2	1,4	6	7	13	9,3	40	28,6	85	60,7
70—	146	3	2,0	7	8	15	10,3	34	23,9	94	64,4
Össz.:	1817	206	(11,33)		103		(5,66)	480	(26,41)	1028	(56,57)

Az EBV infectión már korábban átesettek aránya (IgM neg., IgG pos. EBNA pos. minta) alacsony 0—3 éves korcsoportban (11,59—18,05%), majd a 20—30 év közötti korosztályban ez az arány 70% felett van. Összességében a betegek 56,57%-a (range: 11,59—72,09%) tartozott ebbe a csoportba, 1028 eset. Férfiak és nők között, a szerológiai minták vonatkozásában szignifikáns eltérést nem találtunk.

Megbeszélés

Az irodalmi adatokból ismeretes, hogy általában felnőttkorra a lakosság 80%-a átfertőződik az EBV-vel, de az egyes országok között jelentős eltérések mutatkozhatnak (12, 20, 22, 25, 26). Általánosságban elmondható, hogy az alacsonyabb szociális-gazdasági viszonyok között élők körében az átfertőződés hamar bekövetkezik. Dél-Indiában végzett megfigyelések alapján azt találták, hogy a gyermekek 90%-a 5 éves korra átfertőződött. Az IgM típusú antitesteket legnagyobb arányban a 6 hónap—2 év közötti korosztályban figyelték meg. Az EBNA antitestek jelenléte 2 éves korig alacsony volt, de 4 éves korra elérte a 80%-ot (2). Etiópiában végzett megfigyelések is hasonló eredményt mutattak (36). Idős emberek (60 év felett) átfertőzöttségi aránya 90—97% volt, hasonlóan saját adatainkhoz (28). Az USA-ban és Nagy-Britanniában végzett megfigyelések szerint a gyermekek 50%-a fertőződik át 5 éves korra (25, 26). Hazánkban *Gergely és mtsai* (9) azt találták, hogy a 6 éven aluli korosztályban az átfertőzöttség aránya 66% volt, míg a 14 éves korosztályban már 91%. Saját vizsgálataink azt mutatták, hogy a hazai átfertőződési minta a fejlődő országokéhoz hasonló, már 5—10 éves korra elérte a 80%-ot és 15 éves korra 90% fölé emelkedett. Ez utóbbi adat Gergely és mtsai adataival megegyezik. Tekintettel arra, hogy a nem mononucleosisos betegcsoportban végzett megfigyeléseink összehasonlíthatóak a korábbi hazai és külföldi, egészséges populációban vizsgált, szeroepidemiológiai adatokkal, feltételezzük, hogy saját adataink a hazai átfertőzöttségi viszonyokat reprezentálják.

Nem tisztázott, hogy mivel magyarázható a csak IgG VCA antitesteket tartalmazó minták relatíve magas aránya (26,41%). A kapott eredmények más szempontok szerinti analizálása és újabb vizsgálatok remélhetőleg választ adnak a kérdésre, különös tekintettel arra a tényre, hogy vizsgált betegeink körében jelentős arányban észleltünk IgM típusú VCA antitesteket is. Amennyiben ezek diagnosztikus csoportok szerinti eloszlása egyenletes, akkor csak azt jelenti, hogy a beteg életében nagy valószínűséggel bekövetkező EBV infectio éppen akkor zajlik és a szerológiai vizsgálat ezt az eseményt rögzítette. Ezt a feltételezést ki lehet terjeszteni a csak IgG pos. esetekre is. Amennyiben az aktivitásra utaló szerológiai minták eloszlása szignifikáns eltérést mutat az egyes betegcsoportok között, ami az eredmények átvizsgálása után nagyon valószínű, akkor más összefüggések is felmerülhetnek.

IRODALOM: 1. *Anderson-Anvret, M., Forsby, N., Klein, G.:* Nasopharyngeal Carcinoma. Progress in Experimental Tumor Research. Progr. Exp. Tumor Res., 1978, *21,* 100—116. — 2. *Ashok, R. Vekitaraman, G. M., Lenoir, M. és mtsai:* The Seroepidemiology of Infection Due to Epstein—Barr Virus in Southern India. J. Med. Virol., 1985, 11—16. old. — 3. *Baer, R., Bankier, A. T., Biggin, A. T. és mtsai:* DNA sequence and expression of the B95-8 Epstein—Barr virus genome. Nature, 1984, *310,* 207—211. — 4. *Berkel, A. I., Henle, W., Henle, G. és mtsai:* Epstein—Barr virus related antibody patterns in ataxia teleangiectasia. Clin. Exp. Immunol., 1979, *35,* 169—201. — 5. *Editorial:* Epstein—Barr virus and AIDS associated lymphomas. Lancet, 1991, *338,* 979. — 6. *Epstein, M. A., Achong, B. G., Barr, Y. M.:* Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Lancet, 1964, *1,* 702—703. — 7. *Fingeroth, J. D., Weiss, J. J., Tedder, T. F. és mtsai:* Epstein—Barr virus receptor of Human B lymphocytes is the C3d receptor CR2. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1984, *81,* 4510—4514. — 8. *Forman, S. J., Sullivan, J. L., Wright, C. és mtsai:* Esptein—Barr-Virus-Related Malignant B Cell Lymphoblastocytic lymphoma following allogenic bone marrow transplantation. Transplantation, 1987, *44,* 244—249. — 9. *Gergely, L., Czeglédy, J., Váczi, L. és mtsai:* Studies on the presence of antibodies to EB virus and other herpesvirus in normal children and in infectious mononucleosis. Acta microbiol. Acad. Sci. Hung., 1975, *22,* 75—82. — 10. *Gierson, H., Purtilo, D. T.:* Epstein—Barr virus infections in males with the X-linked lymphoproliferative syndrome. Ann. Intern. Med., 1987, *106,* 538—545. — 11. *Grufferman, S.:* Discussion of Epidemiologic Studies Assessing the Role of the Epstein—Barr Virus in Hodgkin's Disease. The Yale Journal of Biology and Medicine, 1987, *60,* 329—332. — 12. *Henle, G., Henle, W.:* Observations on childhood infections with the Epstein—Barr Virus. J. Infect. Dis., 1970, *121,* 303. — 13. *Henle, G., Henle, W.:* Epstein—Barr Virus specific serology in Immunologically Compromised Individuals. Cancer Research, 1981, *41,* 4222—4225. — 14. *Henle, G, Henle, W., Diehl, W.:* Relations of Burkitt's tumor associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1968, *59,* 94—101. — 15. *Henle, W., Henle, G., Horwitz, Ch. A.:* Epstein—Barr virus specific diagnostic tests in infectious mononucleosis. Human Pathology, 1974, *5,* 551—565. — 16. *Ho, M., Jaffe, R., Miller, G. és mtsai:* The Frequency of Epstein—Barr Virus Infection and associated Lymphoproliferative Syndrome After Transplantation and Its Manifestation in Children. Transplantation, 1988, *45,* 719—727. — 17. *Holmes, G. P.:* Defining the Chronic Fatigue Syndrome. Reviews of Infectious Diseases, 1991, *13, (Suppl. 1.),* S53—55. — 18. *Horwitz, C. A. Henle, G., Henle, W. és mtsai:* Long-term serological follow-up of patients for Epstein—Barr virus, after recovery from infectious mononucleosis. J. Infect. Dis., 1985, *151,* 1150—1153. — 19. *Koller M., Kósa Zs., Simon M.:* Komplex ellenanyag-vizsgálatok mononucleosis infectiosa gyanús esetekben. Orv. Hetil., 1978, *119,* 2617—2621. — 20. *Krabbe, S., Hesse, J.:* Primary Epstein—Barr virus infection in early childhood. Arch. Dis. Childhood, 1981, *56,* 49—52. — 21. *List, F. A., Greco, A. Vogler, L.:* Lymphoproliferative Diseases in Immunocompromised Hosts: The Role of Epstein—Barr Virus. Journal of Clinicial Oncology, 1987, *5,* 1673—1689. — 22. *Markin, R. S.:* Manifestations of Epstein—Barr virus — associated disorders in liver. Liver, 1994, *14,* 1—13. — 23. *Mueller, N.:* Epidemiologic Studies Assessing the Role of the Epstein—Barr Virus in Hodgkin's Disease. The Yale Journal of Biology and Medicine. 1987, *60,* 321—327. — 24. *Niederman, J. C., McCollum, Henle, G. és mtsai:* Infectious mononucleosis. Clinical manifestations in relation to EB virus antibodies. JAMA, 1968, *203,* 205—209. — 25. *Pereira, M. S. Blake, J. M., Macrae, A. D.:* EBV virus antibody at different ages. Br. Med. J., 1969, *4,* 526. — 26. *Porter, D. D., Wimberley, I., Benyes-Melnick, M.:* Prevalence of antibodies to EB virus and other herpesviruses. JAMA, 1969, *208,* 1675. — 27. *Sany, J.:* Quel est le rôle de virus d'Epstein—Barr dans la pathogenie des connectives. La Presse Medicale, 1987, *16,* 725—728. — 28. *Schmader, K. E., Horst, C. M.:* Epstein—Barr Virus and the Elderly Host. Reviews of Infec-

tious Diseases, 1989, *II*, 64—73. — 29. *Sixbey, J. W., Lemon, S. M., Pagano, J. S.:* A second site for Epstein—Barr virus shedding: the uterine cervix. Lancet, 1986, *2*, 1122—1124. — 30. *Sixbey, J. W., Davis, D. S., Young, L. S. és mtsai:* Human epithelial cell expression of Epstein—Barr virus shedding: the uterine cervix. Lancet, 1986, *2*, 1122—1124. — 30. *Sixbey, J. W., Davis, D. S., Young, L. S. és mtsai:* Human epithelial cell expression of Epstein—Barr virus receptor. J. Gen. Virol., 1987, *68*, 805—811. — 31. *Sixbey, J. W., Nedrud, J. G., Raab-Traub, N. és mtsai:* Virus replication in Oropharingeal Epithel Cells. N. Engl. J. Med., 1984, *310*, 1225—1230. — 32. *Sixbey, J., Shirley, P., Chesney, P. és mtsai:* Detection of a second widespread strain of Epstein—Barr virus. Lancet, 1986, *ii*, 1122—1124. — 33. *Straus, S. E., Cohen, J., Tosato, G.:* Epstein—Barr virus Infections: Biology, Pathogenesis and Management. Ann. Intern. Med., 1993, *118*, 45—48. — 34. *Tímár L., Koller M., Budai J.:* Epstein—Barr-vírus-fertőzések gyermekkorban. Orv. Hetil., 1981, *122*, 871—875. — 35. *Tímár L., Koller M., Szigeti R. és mtsai:* Immunológiai vizsgálatok gyermekkori mononucleosis infectiosában. Orv. Hetil., 1982, *123*, 2709—2712. — 36. *Tsega, E. Mengesha, B.:* Serological and demographic survey of Epstein—Barr virus infection in Ethiopia. 1987, *81*, 677—680. 37. *Zimber, U., Adlinger, H., Lenoir, G. M. és mtsai:* Geographical Prevalence of Two Types of Epstein—Barr Virus. Virology, 1986, *154*, 56—66. — 38. *Woodward, C. G., Cox, R. A.:* Epstein—Barr virus serology in the chronic fatigue syndrome. Journal of Infection, 1992, *24*, 133—139.

(Ternák Gábor dr., *Szekszárd*, Pf. 211. 7100)

TOVÁBBRA IS . . . **(KÖZGYÓGYELLÁTÁSBAN IS)**

FENORIN

SZIRUP 125 ml (s-karboximetilcisztein)

EXPECTORÁNS
ANTIBIOTIKUMOKKAL EGYÜTT ADHATÓ.
SZORBITOLT NEM TARTALMAZ.

Fogy. ár: 125 ml 6,25 g 437,- Ft.

PDP Pharma

- **KEDVEZŐ LÍZINGSZORZÓK**
  GÉPEK, JÁRMŰVEK,
  INGATLANOK, valamint
  ORVOSI MŰSZEREK,
  FOGORVOSI és
  KÓRHÁZTECHNIKAI
  BERENDEZÉSEK
  GYORS, RUGALMAS
  LÍZING ÜGYINTÉZÉSE
- BIZTOSÍTÁSOK MEGKÖTÉSE
- **RÉSZLETFIZETÉSI LEHETŐSÉG**
  (KAMATMENTES RÉSZLETFIZETÉS)

argenta Lízing

ÚJ CÍMÜNK:
1026 Budapest, Hűvösvölgyi út 27.
Telefon: 275-0800
Telefax: 275-2299

Hüvelyrák kialakulása egy családi petefészekrák terheltség miatt veszélyeztetett asszonyban

Bősze Péter dr.[1], Orosz Tóth Miklós dr.[2], Oláh Edit dr.[3] és Artner Attila dr.[3]

MÁV Kórház, Budapest, Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Marton István dr.)[1]
Heves Megyei Kórház, Eger, Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Orosz Tóth Miklós dr.)[2]
Országos Onkológiai Intézet, Budapest, Molekuláris Genetikai Osztály (osztályvezető: Oláh Edit dr.)[3]

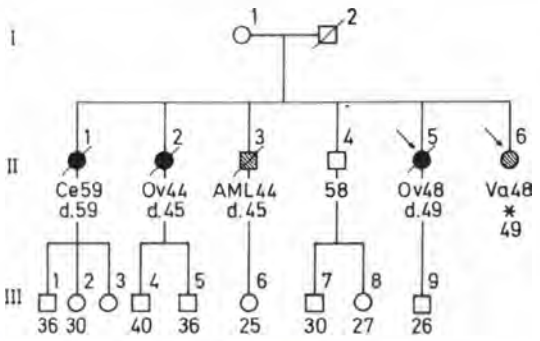
A szerzők egy családi petefészekrák szindróma terheltség miatt orvosi ellenőrzés alatt álló asszonyban kialakult első stádiumú hüvelyrák esetét ismertetik. A probanda két testvére petefészekrákban, egy méhnyakrákban szenvedett, emlőrák nem fordult elő. Egy fiútestvér akut myeloid leukémiában halt meg, a másik fiútestvére egészséges. A daganatos megbetegedések egy generációban, csak testvérek között fordultak elő. A szülők daganatos megbetegedésben nem szenvedtek, és ez ideig nem fordult elő daganatképződés a leszármazottak között sem. Üregi sugárkezelést követően kiterjesztett méheltávolítást, nyirokcsomó-eltávolítást és a függelékek eltávolítását végezték. A beteg 2 évvel a műtét után klinikailag daganatmentes. A szerzők esetüket irodalmi ritkaságnak tartják.

Kulcsszavak: családi petefészekrák, hüvelyrák

Vaginal carcinoma in a patient of a family with familial ovarian cancer. The proband was referred to familial ovarian cancer surveillance because two of her sisters died of carcinoma of the ovary. Her third sister succumbed of cervical cancer and her brother had acute myeloblastic leukaemia. Her second brother is alive and healthy. None of her parents and their sibs suffered of malignant disease. The offspring of the proband's sibs are young and appear to be normal. During surveillance she developed a stage I vaginal cancer. Following preoperative brachytherapy she underwent a radical hysterectomy and bilateral salpingoophorectomy with pelvic lymphadenectomy, and she is free of disease during 2 years of follow-up. The authors are not aware of any similar case.

Key words: familial ovarian cancer, vaginal carcinoma

Családi petefészekrákról (familial ovarian cancer) akkor beszélünk, ha petefészekrákban két vagy több, első vagy másodfokú rokon betegszik meg. A családi petefészekrákkal kapcsolatos ismereteket egy összefoglaló munkában ismertettük (1). Hírt adtunk arról is, hogy a megbetegedés gyakoriságának és jelentőségének megállapítására az Egyesült Államokban és több európai országban családi petefészekrák nyilvántartást hoztak létre, de megalapítottak egy európai regisztert is. Hazánkban a családi petefészekrák megbetegedések nyilvántartását 5 évvel ezelőtt kezdtük el. Jelen közleményben a hazai nyilvántartásban szereplő egyik család veszélyeztetett tagjában kialakult hüvelyrák esetéről számolunk be. Hasonló esetet a rendelkezésünkre álló irodalomban nem találtunk.



1. ábra: A probanda családfája.
Jelmagyarázat: Ce. cervix carcinoma, Ov. ovarium carcinoma, AML akut myeloid leukémia, Va. vagina carcinoma. A konvencionálisan használt szimbólumok alatti számok az életkort jelölik. A szám előtti d. (dead) a halál időpontjára utal

Esetismertetés

A probanda 48 éves, hajadon. Terhes soha nem volt. Vérzései kezdettől fogva hónapos kimaradásokkal jelentkeztek. Fogamzásgátló tablettákat nem szedett. Komolyabb betegsége nem volt, 46 éves korában rendellenes vérzés és bizonytalan citológiai lelet miatt méhkaparás és conisatio történt, amelynek szövettani vizsgálata sem CIN-t, sem daganatot nem igazolt. Nem dohányzott, alkoholt rendszeresen nem fogyasztott. Panasza nincs, családi petefészekrák terheltség miatt került vizsgálatra. Nőgyógyászati statusában eltérést nem találtunk, kolposzkópiai vizsgálattal a méhnyakon ép laphámot láttunk, a daganat citológiai vizsgálat negatív volt. Emlőkben kórost nem találtunk. Mammographia és mellkas röntgen negatív eredményt adott. Vércsoportja „A" Rh. pozitív. A CA 125, CA 50, HCG béta, CEA értékek az élettani tartományban voltak.

A probanda családfáját az *1. ábra* mutatja.

A probanda (II/6) két nővére (II/2 és 5) petefészekrákban, egy (II/1) méhnyakrákban halt meg. Legidősebb nővérében (II/1), 59 éves korban teljes hasi szórást és mellhártya áttétet adó méhnyakrákot állapítottak meg (stádium 4), amely szövettanilag differenciálatlan mirigyráknak bizonyult. Tüneti gyógyszeres kezelést

kapott. A második legidősebb nővére (II/2) 45 éves korában betegedett meg. Kémleléses hasmetszés és szövettani vizsgálat történt. A megbetegedést 3/c stádiumnak véleményezték. Ismeretlen gyógyszeres kezelést kapott eredménytelenül. A harmadik nővérének petefészekrákos megbetegedése 47 éves korában került felismerésre 3/c stádiumban. Sejtcsökkentő műtét történt, a daganatnak csak egy részét lehetett eltávolítani. Cyclophosphamid kezelést kapott. Betegségébe 48 éves korában belehalt. A szülők egyike sem szenvedett daganatos megbetegedésben. Apja 58 éves korában, szívinfarktusban meghalt, anyja 85 éves, él, egészséges. Egyik fiútestvére (II/3) akut myeloid leukémiában halt meg 45 éves korában. A másik 58 éves, egészséges. A testvérek leszármazottai 17—40 év közötti korban vannak, egészségesek, közöttük daganatos megbetegedés eddig nem fordult elő.

Hat hónaponként ellenőriztük a probandát, nőgyógyászati vizsgálaton kívül ultrahangvizsgálatot végeztünk hüvelyi ultrahangfej segítségével, és meghatároztuk a szérum CA 125 értékeit, amelyek 6,9 és 15 E/ml között voltak. Tekintettel a családi terheltségre és a beteg korára, megelőzés céljából a petefészkek eltávolítását terveztük, de a műtétet csak egy későbbi időpontban akarta. Egy évvel az első jelentkezését követően a hátsó hüvelyboltozatban a méhnyaktól takarva, de attól különállóan, egy 2 cm átmérőjű, felszínből kissé kiemelkedő daganatos növedéket láttunk, amelyből kimetszést végeztünk. A szövettani vizsgálat invazív hüvelyeredetű laphámrákot igazolt. A daganat a hüvely falán túl nem terjedt, 1 stádiumnak felelt meg. Műtét előtti üregi sugárkezelést (alkalmanként 7 mm szöveti mélységre 7 Gy, 3 cm aktív hosszal, 3 alkalommal) követően Piver 3 szerinti kiterjesztett méheltávolítást végeztünk a medencei nyirokcsomók és a függelékek eltávolításával együtt. A szövettani vizsgálat során a hüvelyben daganatot már nem láttunk, csupán enyhe dysplasiás elváltozásokat figyelhettünk meg. A méh és méhkürtök épek voltak, a méhnyálkahártya proliferációs fázisban volt. A petefészkekben egy kis, egyszerű tömlőt és hyalinizálódott, elzáródott tüszőket láttunk. A parametriumokban és nyirokcsomókban áttét nem volt. Egy-egy megnagyobbodott nyirokcsomóban sinus histiocytosist lehetett megfigyelni.

A műtét utáni időszak eseménytelen volt, szövődmény nem fordult elő. Egy évvel a műtétet követően panasz- és tünetmentes. Daganatos elváltozást kimutatni nem tudunk. Jelenleg hormonpótló kezelést kap (Estraderm TTS 50). A CA 125 értékek az élettani tartományban vannak.

Megbeszélés

A probanda két testvére petefészekrákban, egy méhnyakrákban szenvedett, emlőrák nem fordult elő. Egy fiútestvér akut myeloid leukémiában halt meg, betegünkben pedig hüvelyrák alakult ki. A daganatos megbetegedések egy generációban, csak testvérek között fordultak elő. A szülők daganatos megbetegedésben nem szenvedtek, és ez ideig nem fordult elő daganatképződés a leszármazottak között sem, igaz, a leszármazottak még viszonylag fiatalok. A megbetegedés előfordulása családi petefészekrák szindrómának felel meg, amely egyéb daganatképződési hajlammal is jár. A folyamat hátterében minden bizonnyal öröklődő elváltozásról van szó. Emellett szól, hogy többféle rákos megbetegedés (petefészekrák, méhnyak- és hüvelyrák és leukémia) fordult elő, a petefészekrákban szenvedők viszonylag fiatalabb korban (45 és 47 éves korban) betegedtek meg, és mindkét petefészkük daganatos volt. Ez utóbbit azonban nehéz értelmezni, mert mindegyik megbetegedés előrehaladt, hasi szóródást mutató stádiumban került felismerésre. A nem családi petefészekrák előfordulásának átlagos életkora 61 év, a betegek 40%-a 65 évnél idősebb. Az öröklődésmenet a családfából nem deríthető ki.

Az elsődleges hüvelyrák ritka megbetegedés, a női nemi szervek összes rosszindulatú daganatainak 1—2%-át teszi ki. Az esetek többségében, a jelen esettel megegyezően, laphámrák és a hüvely felső harmadában, a hátsó hüvelyfalban keletkezik. Nem rendelkezünk olyan adatokkal, amelyek azt mutatnák, hogy a hüvelyrák keletkezésében genetikai tényezők szerepet játszanak. A rendelkezésünkre álló irodalmi adatok nem számolnak be arról, hogy azokban a családokban, amelyekben a petefészekrák halmozottan fordul elő, hüvelyrák is keletkezne. A családban előforduló méhnyakrák mirigyráknak bizonyult. A petefészkekben daganatot nem találtunk, különleges elváltozását nem figyelhettünk meg.

Összefoglalva azt mondhatjuk, hogy a petefészekrák családi halmozódásának eseteiben is előfordul, hogy más daganatos megbetegedés keletkezik. Ennek hátterében genetikai hajlam valószínűsíthető. A gyakorlatban ezért nagyon fontos, hogy az ellenőrzések során a legnagyobb gondossággal kutassunk más szervek daganatos megbetegedései után is. Esetünk irodalmi ritkaságnak számít.

IRODALOM: 1. *Bősze P.:* Családi petefészekrák szindróma. Orv. Hetil., 1994, *135,* 459—464.

(Bősze Péter dr., *Budapest*, Nagyvárad tér 1. 1096)

TOVÁBBRA IS . . . **(KÖZGYÓGYELLÁTÁSBAN IS)**

DOXILEK 500 mg 30x

AZ OLCSÓ KÁLCIUM DOBEZILÁT TERÁPIA,

HAVI KEZELÉSI KÖLTSÉGE **87,-** Ft

(diabeteszes retinopatiában, napi 1,5 g dózis)*

Fogy. ár: 30 kapszula 770,- Ft Térítési díj: 29 Ft,* **egyéb indikációban:** 361,- Ft

PDP Pharma

HELLP-syndroma, a terhességi toxicosis különleges formája

Meződy Melitta dr., Diószeghy Csaba dr. és Pénzes István dr.

Szent János Kórház Központi Intenzív Osztály—Semmelweis Orvostudományi Egyetem Anaesthesiologiai és Intenzív Therapiás Tanszék, Budapest (tanszékvezető: Pénzes István dr.)

A terhességi toxicosisok magas anyai és magzati morbiditása és mortalitása napjainkban is komoly jelentőségű probléma. A súlyos praeeclampsia — eclampsia egyik különleges formája a HELLP-syndroma, mely hemolysissel (H), emelkedett májenzim szintekkel (EL) és thrombocytopeniával (LP) jár. A szerzők egy, az intenzív osztályon kezelt, gyógyult esetük bemutatásával vállalkoztak e különleges toxicosisforma és kezelési elveinek rövid ismertetésére. Hangsúlyozzák a kórkép ismeretének fontosságát valamennyi terhesekkel foglalkozó orvos számára, minthogy az idejében felállított diagnózis és megfelelő gyors kezelés életmentő lehet.

Kulcsszavak: súlyos praeeclampsia, eclampsia, HELLP-syndroma

HELLP syndrome: an unique form of severe preeclampsia — eclampsia. The high maternal and perinatal morbidity and mortality associated with severe preeclampsia — eclampsia still have a remarkable significance. An unique form of preeclampsia — eclampsia is called HELLP syndrome which means hemolysis (H), elevated liver enzymes (EL), and low platelet count (LP). Authors demonstrate a patient treated in the intensive care unit and recovered completely from HELLP syndrome, and give a summary of the clinical findings and management principles of this life threatening complication. Authors emphasize the importance of the knowledge of HELLP syndrome for all physicians dealing with pregnant patients, considering that the fast established diagnosis and proper management can be life-saving.

Key words: sever preeclampsia, eclampsia, HELLP syndrome

Az orvostudomány rohamos fejlődése ellenére a terhesség és szülés, noha az egyik legegészségesebb populációt érintő fiziológiás folyamat, még ma is jelentős veszélyekkel járhat. *Kilpatrick* (7) 1992-es adatai szerint a szülő nők, 0,4%-a igényelt súlyos állapota miatt intenzív osztályos felvételt. Közöttük legjelentősebb a terhességi toxicosis volt (68%). A praeeclampsia gyakoriságát általában az összes terhesség 5%-ára becsülik (9), ezen belül a súlyos praeeclampsia előfordulása 5%-ra tehető (12).

A súlyos praeeclampsia diagnózisa akkor állítható fel, ha az alábbi eltérések közül legalább egy fennáll (25):

1. a systolés vérnyomás $\geq$160 Hgmm, a diastolés vérnyomás $\geq$110 Hgmm, két, 6 órás időközben mért vérnyomás alapján;
2. proteinuria $\geq$5 g/24 óra;
3. oliguria $<$400 ml/24 óra;
4. cerebralis dysfunctio vagy látászavar;
5. tüdőoedema vagy cyanosis.

1982-ben *Weinstein* a fenti kritériumokat, az ún. HELLP-syndromával javasolta kiegészíteni (24, 25). A HELLP-syndroma a haemolysis (H), emelkedett májenzim szintek (Elevated Liver enzymes, EL) és az alacsony thrombocytaszám (Low Platelet count, LP) rövidítése, mely egyben a syndromával járó főbb laboratóriumi eltéréseket is jelzi. Gyakoriságát az irodalom az összes súlyos praeeclampsia 9,5—12%-ára teszi (9, 20), de van 30%-os előfordulásról is adat (12). A syndromához kapcsolódó anyai mortalitást a különböző statisztikák 3,5—24,2% (20, 25) között adják meg.

1992. január 1. és 1994. augusztus 31. között 34 esetben kezeltünk intenzív terápiás ellátást igénylő szülészeti beteget. Betegeink között 8 esetben súlyos praeeclampsiához társuló cardiorespiratoricus szövődmények vezettek intenzív osztályos felvételhez. Ezek közül 2 esetben sikerült HELLP-syndromát diagnosztizálnunk, melyek közül az első esetet az alábbiakban ismertetjük:

Esetismertetés

J. D. Á. 27 éves nőbeteget 1992. 07. 31-én vettük fel osztályunkra. Első terhessége és szülése zavartalan volt, távolabbi anamnesisében lényeges megbetegedés nem szerepelt. Második terhessége a 32. gestatiós hétig eseménytelen volt, terhesgondozáson részt vett, hypertoniája, proteinuriája nem volt. A 32. héten váratlanul

Rövidítések: CMV = volumen-kontrollált lélegeztetés; SIMV = szinkronizált időszakosan felerősített lélegeztetés; CPAP = folyamatos pozitív légúti nyomás; PEEP = pozitív kilégzési végnyomás; FiO_2 = a belégzett gáz oxygén koncentrációja; V_T = légzéstérfogat; vvt cc = vörösvértest koncentratum; FFP = friss fagyasztott plasma; TTP = thromboticus thrombocytopeniás purpura; HUS = haemolyticus uraemiás syndroma; TXA_2 = tromboxán A_2

fellépő heves, jobb bordaív alatti és epigastrialis görcsök jelentkeztek. Vérnyomása akkor 220/120 Hgmm volt, két ízben eclampsiás görcsrohama zajlott le, ezért sectio caesarea elvégzése mellett döntöttek (1340 g-os élő, koraszülött leány). Intenzív osztályos felvételére a műtétet követően került sor.

Felvételi status: Fizikális vizsgálattal a láztalan betegnél icterusos bőrt, acro- és ajakcyanosist, generalizált subcutan oedemát, valamint foetor hepaticust, tachypnoét, orrszárnyi légzést észleltünk. A tüdők felett jobb oldalon apró hólyagú szörtyzörejeket, normális szívhatárokat, tachycard, halkabb szívhangokat, telődési galoppot, a BPST II-ben ejectiós systolés zörejt hallottunk. RR = 160/100 Hgmm, P = 110/min volt. Hasa puha, betapintható, a hepar a bordaívet 2 harántujjal meghaladta. Somnolens tudatállapota mellett neurológiai góctünetet nem észleltünk.

Laboratóriumi leletei anaemiát (Hb: 78 g/l), thrombocytopeniát (thrombocytaszám: 57 × 10^5), kissé emelkedett vesefunkciós paramétereket (CN: 9,2 mmol/l, kreat: 180 μmol/l), hyperkalaemiát (K: 7,1 mmol/l), hyperbilirubinaemiát (sebi: 106 μmol/l), emelkedett májenzimeket (GOT: 2510 mmol/l, GPT: 1270 mmol/l, AP: 325 mmol/l, LDH: 6870 mmol/l), alacsony prothrombinszintet (42%), normális PTI és TI időket jeleztek. Vizeletvizsgálattal proteinuriát és haemoglobinuriát találtunk. A vérgázvizsgálat parciális légzési elégtelenséget jelzett.

Mellkasi rtg-felvétele kisvérköri pangást, jobb oldalon paracardialisan infiltrátumot, mindkét irányban megnagyobbodott középárnyékot mutatott. Az infiltrátumot jellege alapján aspiratiós pneumoniának tartottuk.

A beteget felvételekor légzési elégtelenség és somnolens tudatállapota miatt respiráltatni kezdtük (CMV üzemmód, PEEP: 10 vcm, FiO_2 90% majd 60%, V_T 900 ml). Kombináltan antibiotikumot (Securopen, Dalacin majd Ciprobay), 3 μg/kg/min adagban Dopamint, 1 mg/ó dózisú Nitrolingual infúziót, 10 ng/kg/min dózisban Prostin (Upjohn) infúziót, steroidot (1,5 g Metypred), stress ulcus profilaxist, Diaphyllint és digitalist adtunk; azotemiája miatt konzervatív antiuraemiás terápiát kezdtünk; metabolikus acidosisa miatt $NaHCO_3$ infúziót kapott. Anaemiáját transzfúzióval rendeztük, thrombocytopeniája miatt thrombocyta-suspensiót adtunk, a haemostasis további zavara miatt alvadási faktorok szubsztitúcióját is megkezdtük.

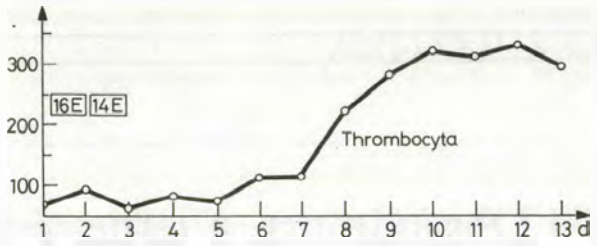
Az elkövetkező napokban alkalmazott terápia vázát az *1. táblázatban* foglaltuk össze, a laboratóriumi paraméterek alakulása a *1.* és *2. ábrán* látható.

Icterusa és emelkedett májeinzimjei a második naptól gyorsan csökkentek. Step-by-step leszoktatási program után (SIMV majd CPAP lélegeztetési módok) a 4. napon sikeresen extubáltuk, spontán légzése az alkalmazott légzési fizioterápia mellett kielégítő volt. Oligoanuriás veseelégtelensége polyuriás veseelégtelenségbe ment át, vesefunkciós paraméterei kezdeti emelkedés után a 8. naptól csökkentek. Haemostasisa rendeződött, vérzéses szövődmény nem lépett fel. Az elvégzett hasi ultrahangvizsgálat mindössze mérsékelt hepatomegaliát mutatott.

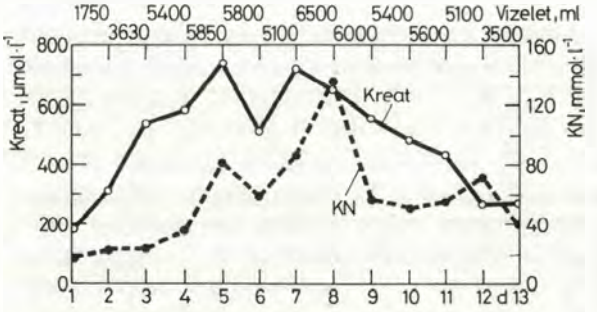
DTPA és I^{131}-gyel jelzett hippurán renográfia mind a glomeruláris, mind a tubulus-funkciók jelentős beszűkülését jelezte. A beteg nyomon követése során a távozásakor is még magas vesefunkciók csak a második hónap után rendeződtek, az izotópvizsgálatok egy év után már normalizálódott veseműködést mutattak.

A beteget a 15. ápolási napon cardiorespiratoricusan és metabolicusan kompenzált állapotban a küldő osztályra visszahelyeztük.

A gyermeket más intézményben kezelték, hazatérése után fejlődése normális volt. Egyéves utánkövetéssel mind az anya, mind gyermeke panaszmentes.



1. ábra: Thrombocytaszám



2. ábra: Vesefunkciós paraméterek

1. táblázat: Az alkalmzott therapia az első 7 napban

Respirator	CMV		SIMV		CPAP/ex.		
vvt cc: 400 ml							
tcy susp.:	16 E	14 E					
FFP:	600 ml	600 ml	600 ml	600 ml	400 ml	400 ml	400 ml
Furosemid:	60a	55a	30a	18a	12a	12a	12a
							Securopen:
							Dalacin:
Metypred: 1,5 g	lg	lg	0,5g	0,5g	0,5g	0,25g	
		Prostin: 10 ng/kg/min					
							Nitrolingual: 1 mg/ó
							Dopamin: 3 μg/kg/min
							Kalorizálás:
Napok:	0	1	2	3	4	5	6

Rövidítések: vvt cc: vörösvértest koncentrátum, tcy susp.: thrombocyta szuszpenzió, FFP: friss fagyasztott palzama, CMV: volumen-kontrollált lélegeztetés, SIMV: szinkronizált időszakosan felerősített lélegeztetés, CPAP: folyamatos pozitív légúti nyomás, ex: extubáció

Megbeszélés

A HELLP-syndroma első leírója és névadója *Weinstein* volt (25). A praeeclampsia haematologiai vonatkozásai azonban már több mint száz éve ismertek. 1954-ben *Pritchard* utólag HELLP-syndromának tartható öt esetét ismertette (15).

Goodlin 1978-ban a terhességi toxicosisok két formáját különítette el (3). Az „A" típusra az oedemát, proteinuriát, hypertoniát és a gyakori eclampsiás görcsöket, míg a „B" típusra a gyakori többszerv-elégtelenség jelentkezését (vese-, májelégtelenség, thrombocytopenia) tartotta jellemzőnek. Ez utóbbi formában, mely gyakrabban jelentkezett idősebb multiparáknál, a vezető panaszokat a hányinger, jobb bordaív alatti fájdalom, teltségérzet képezte, a kórképhez hypertonia nem feltétlenül társult.

A HELLP-syndromára jellemző haemolytikus anaemia microangiopathiás jellegű (10, 20, 24, 25). A kiserekben kialakuló fibrin-depositio a Moskowitz-syndromához (TTP) és a haemolyticus uraemiás syndromához (HUS) hasonlóan a

vörösvértestek mechanikus, intravasalis destrukciójához és fragmentocyták képződéséhez vezet. A microangiopathiás haemolyticus anaemia a syndroma egyik alapvető eleme. Az anaemia felvételkor esetleg hiányozhat vagy csak enyhe fokú, a perifériás kenetben azonban ekkor is kimutathatók a fragmentocyták. A diagnózis felállításában segíthet a haptoglobin-meghatározás (16).

A TTP-től és a HUS-tól a HELLP-syndromát a hepatopathia és az emelkedett májenzimek is elkülönítik. A legelfogadottabb kritérium szerint HELLP-syndromában a serum GOT>70 U/l, az LDH>600 U/l, míg a serum összbilirubin >20,4 μmol/l (17). A magas LDH szint oka részben a májkárosodás, részben a haemolysis (10). A májsinusokban bekövetkezett fibrinlerakódás és a következményes intrahepatikus nyomásfokozódás jobb bordaív alatti feszülést, fájdalmat okoz, és akár olyan fokú is lehet, hogy májrupturához vezet (25). Kialakulhat subcapsularis haematoma is (8). A panaszok jelentkezésekor a kórképet el kell különíteni a terhességi cholestasistól, az akut terhességi zsírmájtól, a hyperemesis gravidarumtól, de gondolni kell vírus-hepatitisre, gyógyszeres májkárosodásra, cholecystitisre, Budd—Chiari-syndromára is.

A consumptiós eredetű thrombocytopenia mértéke arányos a kórkép súlyosságával (21). El kell különíteni a thrombocytopenia egyéb lehetséges okait (pl. immunthrombocytopenia, Evans-syndroma) (13). Fokozott a vascularis reactivitás is. Nem tisztázott a kórkép kapcsolata a disseminált intravascularis coagulopathiával (DIC). Egyesek szerint a DIC csak további szövődményként fordul elő, mások szerint a syndroma tulajdonképpen a DIC kompenzált formája (1, 21, 23). A PTI, TI és fibrinogén-szint általában normális, ezért a legtöbb szerző mégsem fogadja el ez utóbbi nézetet (9, 17, 21).

A HELLP-syndromára általában jellemzőnek tartják, hogy inkább idősebb multiparákon fordul elő (20), de nem ritka primiparákon sem. Post partum is előfordulhat, lefolyása ilyenkor sokszor fulmináns, és kezelésében a plasmaferesis nélkülözhetetlen. Az aspecifikus panaszokon felül (fejfájás, hányinger, hányás, jobb bordaív alatti panaszok) előfordulhat hypertonia, oedema és proteinuria is (14). A lehetséges szövődmények közül kiemelkedik a DIC (40%), a placentaleválás (20%), a veseelégtelenség (általában tubuláris necrosis — 8%). A tüdőoedema gyakorisága 4,5% körüli, subcapsularis hepaticus haematoma ruptura előfordulása az irodalmi adatok tanúsága szerint 1,8%.

Az anyai mortalitást az egyes statisztikák 3,5—24,2% között adják meg (20, 25), a perinatalis mortalitás 7,0—60% között változik (4, 6, 20). A gyermeket elsősorban a placenta leválása, intrauterin asphyxia és az éretlenség veszélyezteti (5).

A HELLP-syndroma kezelése agresszív, középpontjában a terhesség minél korábbi befejezése áll (2, 10, 20, 24, 25). Vérzésveszély esetén FFP, súlyos thrombocytopeniában [tcyta<50 000 vagy <20 000 (20)] thrombocytasuspensio szükséges. Javasolják steroid adását is (11). Jelentős anaemia esetén transfusio adása indokolt. Elengedhetetlen az intenzív monitorozás, szükség esetén a fellépő szövődmények intenzív terápiás ellátása.

A terhesség befejezése az esetek döntő részében javulást eredményez, a kóros laboratóriumi értékek 48—72 órán belül javulnak. Amennyiben a javulás 72—96 órán belül nem következik be, valamint post partum jelentkező HELLP-syndroma esetében plasmaferesis alkalmazandó (11).

A HELLP-syndroma a további terhességek során ritkán jelentkezik újra (19, 20). A korábban HELLP-syndromán átesett asszonyok szövődmény nélkül használtak orális fogamzásgátlót.

A HELLP-syndroma kialakulásában a legelfogadottabb nézetek szerint a prostaglandin anyagcsere zavara játszik szerepet, ezért lehet a terápia része prostacyclin adása. Felmerült immunmechanizmus, pl. endothelellenes antitesetek vagy immunkomplexek endothelkárosító hatása is.

A HELLP-syndroma az életet veszélyeztető súlyos praeeclampsia azon formája, mely gyakran okoz komoly differenciáldiagnosztikai problémát, ugyanakkor a gyors diagnózis és adekvát intenzív terápia életmentő lehet. A felismerést különösen megnehezíti, hogy a panaszok jelentkezésekor igen gyakran sem magas vérnyomás, sem proteinuria nincs jelen, és a betegséget gastrointestinalis vagy hepatikus eredetűnek tartva obszerválják a pácienst. Ugyanakkor a gyorsan progrediáló haemostasis-zavar, valamint a fellépő szövődmények mind a magzat, mind az anya életét súlyos veszélybe sodorhatják.

A hazai nőgyógyászati szakirodalomban megjelent publikációk (18, 22) mellett azért tartottuk fontosnak esetünk közlését, mert a HELLP-syndroma ismerete valamennyi terhes betegekkel is találkozó orvos számára fontos, hogy a megfelelő időben történő ellátás esélyt adhasson mindkét élet számára.

IRODALOM: 1. *de Boer, K., Buller, H. R., ten Cate, J. W. és mtsai:* Coagulation studies in the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet. Br. J. Obstet. Gynecol., 1991, *98,* 42—47. 2. *Felley, C., Kenecht, H., Grutter, F. és mtsai:* Hematological parameters and prognosis in established or imminent HELLP syndrome. Schweiz. Med. Wochenschr., 1990, *120,* 1936—1948. — 3. *Goodlin, R. C., Colton, D. B. Haesslein, H. C. és mtsai:* Severe edema — proteinuria — hypertension gestosis. Am. J. Obstet. Gynecol., 1978, *132,* 595—599. — 4. *Gortner, L., Pohlandt, F., Bartmann, P. és mtsai:* Short term outcome in infants with birth weight <1750g born to mothers with HELLP syndrome. J. Perinat. Med., 1992, *20,* 25—28. — 5. *Jakabovits A., Jörn H.:* Az anyai és magzati vérkeringés színes Doppler szonográfiás vizsgálata HELLP-szindrómában. Orv. Hetil., 1994, *135,* 1975—1979. — 6. *Killam, A. P., Dillard, S.H., Patton, R. C. és mtsai:* Pregnancy-induced hypertension complicated by acut liver disease and disseminated intravascular coagulation — five case reports. Am. J. Obstet. Gynecol., 1975, *123,* 823—828. — 7. *Kilpatrick, S. J., Matthay, M. A.:* Obstetric patients requiring critical care. A Five-Year Reveiw — Chest, 1992, *101,* 1407—1412. — 8. *Kurzel, R. B. és mtsai:* Computerized tomographia (CT) findings in the HELLP syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol., 1994, *170,* 407—409. — 9. *MacKenna, J., Dover, N. L., Brame, R. G.:* Preeclampsia Associated With Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Lowe Platelets — An Obstetric Emergency? — Obstet. gynecol., 1983, *62,* 751—754. — 10. *Martin, J. N., Blake, P. G., Perry, K. G. és mtsai:* The natural history of HELLP syndrome: Pattern of disease progression and regression. Am. J. Obstet. Gynecol., 1991, *164,* 1500—1513. — 11. *Martin, J. N., Files, J. C., Blake, P. G. és mtsai:* Plasma exchange for preeclampsia I. Postpartum use for persistently severe preeclampsia — eclampsia with HELLP syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol., 1990, *162,* 126—137. — 12. *Martin, J. N., Perry, K. G., Miles, J. F. és mtsai:* The interrelationship of eclampsia, HELLP syndrome, and prematurity: cofactors for significant maternal and perinatal risk. Brit. J. Obstet. Gynecol., 1993, *100,* 1095—1100. — 13. *Maurin, N., Lehnen, H.,*

Clasen, W. és mtsai: HELLP-Syndrom als Sonderform einer schweren EPH-Gestose. Internist, 1988, *29,* 354—356. — 14. *Miles, J. F., Martin, J. N., Blake, P. G. és mtsai:* Postpartum eclampsia: a recurring perinatal dilemma. Obstet. Gynecol., 1990, *76,* 328—331. — 15. *Pritchard, J. A., Weisman, R., Ratnoff, O. D. és mtsai:* Intravascular Hemolysis, Trombocytopenia and Other Hematologic Abnormalities Associated With Severe Toxemia of Pregnancy. N. Engl. J. Med., 1954, *250,* 89—98. — 16. *Poldre, P. A.:* Haptoglobin helps diagnose the HELLP syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol., 1987, *157,* 1267—1268. — 17. *Poust, T. J.:* Help for the HELLP syndrome. Intensive Care World, 1994, *11,* 62—64. — 18. *Révész P., Sattler, R., Pusch, G. és mtsai:* HELLP-szindróma: a terhességi toxémia életveszélyes formája. Magy. Nőorv. L., 1992, *55,* 185—186. — 19. *Sibai, B. M., Taslimi, M. M., El-Nazer, A. és mtsai:* Maternal — perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia — eclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol., 1986, *155,* 501—509. — 20. *Sibai, B. M.:* The HELLP-syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Much ado about nothing? Am. J. Obstet. Gynecol., 1990, *162,* 311—316. — 21. *Thiagarajah, S., Bourgeois, F. J., Harbert, G. M. és mtsai:* Thrombocytopenia in preeclampsia: Associated abnormalities and management principles — Am. J. Obstet. Gynecol., 1984, *150,* 1—7. — 22. *Tóth J.:* A HELLP-syndroma, mint a toxaemia különleges formája. Magy. Nőorv. L., 1994, *57,* 383—384. — 23. *Van Dam, P. A., Reiner, M., Baekelandt, M. és mtsai:* Disseminated Intravascular Coagulation and the Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets in Severe Preeclampsia. Obstet. Gynecol., 1989, *73,* 97—102. — 24. *Weinstein, L.:* Preeclampsia/Eclampsia With Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Thrombocytopenia. Obstet. Gynecol., 1985, *66,* 657—660. — 25. *Weinstein, L.:* Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 1982, *142,* 159—167.

(Meződy Melitta dr., *Budapest,* Diósárok u. 1. 1125)

EGÉSZSÉGÜGYI VÁLLALKOZÁSOK MANAGEMENTJE '96

Célkitűzések: A tanfolyam az egészségügyben vállalkozást kezdő, vagy már folytató fogorvosok, orvosok, családorvosok, gyermekorvosok, szakorvosok, magánrendelést folytatók részére nyújt a vállalkozás pénzügyi, jogi, biztosítási, adó szakmai ismereteire vonatkozóan képzést és továbbképzést. Naprakész információk, problémák megoldási lehetőségei, gyakorlati buktatók és azok elkerülése elméleti és gyakorlati szakemberekkel folytatott kötetlen megbeszélések, kerekasztal-konferenciák valamint előadások, konzultációk keretében.

A 7 napos tanfolyam a Vállalkozásfejlesztési Alapítvány anyagi támogatásával kerül megrendezésre.

A részvételi díj: 6000,- Ft/fő.
Kezdési időpont: 1996. január 19.

Bővebb információ: SPEED CONGRESS BT. 9026 Győr, Bácsai u. 44. Tel./fax: 96/331-023

3M

Littmann™ fonendoszkópok

Típus, elnevezés	Fogy. ár
Select	7.500
Belgyógyász Classic II.	10.950
Belgyógyász "Master" Classic	13.375
Gyermekgyógyászati Classic II.	12.750
Csecsemőgyógyászati Classic II.	12.750
Kardiológus II. SE hangolható membránnal	24.750
Kardiológus "Master"	31.250

Minden fonendoszkóphoz ajándékba adunk egy fül-orr-gége lámpát: értéke 1.900 Ft

MIKROLAB GMK 1027 Budapest Fő u. 68. II. em. 244. Tel:201 2011/453 és 551 Tel-fax: 201-9760
Nyitvatartás:hétfőtől péntekig: 9^h-$16{:}30^h$. Szállítás postai utánvéttel is Megrendelhető telefonon is

TOVÁBBRA IS . . . **(KÖZGYÓGYELLÁTÁSBAN IS)**

ANGIOPURIN 400 **100x ÉS 50x**

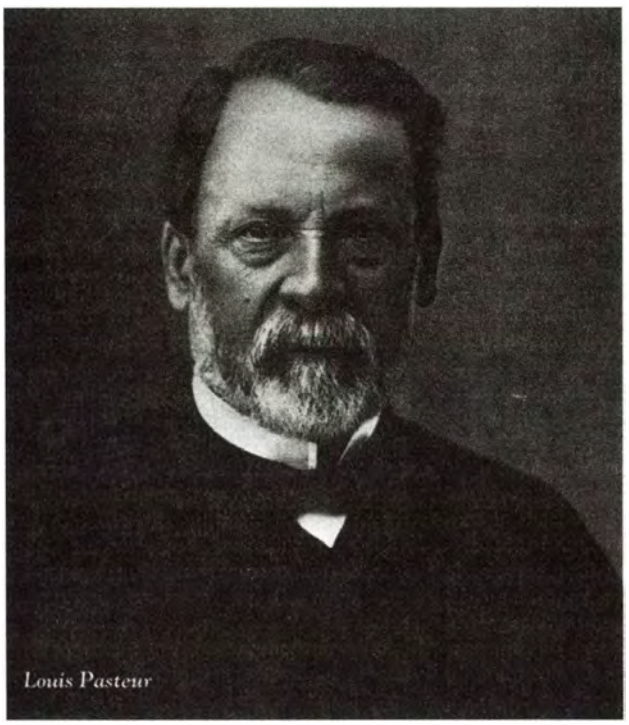
AZ OLCSÓ PENTOXIFYLLIN TERÁPIA,

HAVI KEZELÉSI KÖLTSÉGE **87,-** Ft (napi 1,2 g dózis)

Fogy. ár: 50 filmtabl. 506,- Ft **Tér. díj: 67,- Ft,** 100 filmtabl. 975,- Ft **Tér.díj: 97,- Ft**

PDP Pharma

100 éve halt meg Louis Pasteur, a mikrobiológia megalapítója



Louis Pasteur

Az évforduló alkalmából az UNESCO az 1995-ös évet Pasteur évének nyilvánította. Montrealban ez év júliusában gazdag kiállítást rendeztek a nagy tudós életéről és munkájáról, a fennmaradt számos dokumentumból.

Louis Pasteur 1822. december 27-én született Dôle (Jura) városkában a rue des Tanneurs 43. számú házban. Apja, *Jean-Joseph* őrmesterként szolgált Napóleon hadseregében, majd mikor leszerelt, őseihez hasonlóan a tímármesterséget választotta. Büszke volt hazájára, Franciaország sikereire. Komoly, lelkiismeretes, kötelességtudó, szorgalmas ember volt. A tudásszomjat és a tanulás fontosságát oltotta a fiába. Anyjától, *Jeanne-Etiennette*-től más erényeket örökölt. Munkaszeretetet, lelkesedést, szívósságot, kitartást. Mindezek a későbbi élete során nagy hasznára váltak a kutatásaiban. Louis-nak 3 leánytestvére volt. Rövidesen a család *Arbois*-ba költözött, az iskolai tanulmányait már itt kezdte el.

Már akkor kitűnt a művészetek iránti érdeklődése. Különösen a festészetet szerette, híres a 13 éves korában anyjáról és a 20 éves korában az apjáról készített képe. Az iskolaigazgató tanácsára folytatta tanulmányait és Lycée Saint-Louis-ba és a *Collège Royal de Besançon*ba járt iskolába, ezután 1843-ban Párizsban a *Ecole Normale Supérieure*-ba iratkozott be. Kiváló tanuló volt, de családja szerény anyagi körülményei miatt azt tervezte, hogy végzés után középiskolai tanár lesz. Már elsőéves korában új felfedezéssel hívta fel magára a figyelmet; megoldotta a borkősav optikai aktivitásának (forgatóképességének) rejtélyét.

Disszertációját kémiából és fizikából készítette, 1847-ben sikeresen megvédte. 1848-ban elhagyta Párizst, *Dijonba* ment, ottani gimnáziumban fizikát tanított, nem sokáig, mert 2 hónap múlva már a strassburgi egyetemen a kémiát adta elő. Életének ez fontos állomása volt, mert megnősült. Az egyetem rektorának leányát, *Maria Laurent* vette feleségül. Boldog és kiegyensúlyozott házasságukból 4 leány, egy fiú született: *Jeanne* (1850), *Cécile* (1853), *Marie-Louise* (1858), *Camille* (1863) és *Jean-Baptiste* (1851).

1854-ben a *lille*-i egyetemen dékán és professzor lesz. A fermentáció kémiájával foglalkozik, főképpen a szőlő, más gyümölcsök és főzelékek alkoholos átalakítását tanulmányozta. Ennek híre ment és egy bizonyos M. *Bigo* nevezetű nagyiparos, Lille legnagyobb szeszgyárosa meghívta őt az üzemébe és kérte, hogy segítsen neki a répából előállítandó alkoholgyártás terén felmerült problémák megoldásában. Pasteur 1856-ban a meghívásnak eleget tett. A cukor erjedése normálisan alkohol és szén-dioxid keletkezéséhez vezet, az élesztősejtek hatására.

Mikroszkóp alatt megfigyelte, hogy egyes hordókban elszaporodtak a gombák mellett sötét, pálca alakú baktériumok. Ezek hozzák létre a tejsavképződést. Ennek alapján tanácsolta a gyárosnak: használjon mikroszkópot a fermentáció ellenőrzésére és a baktériummal szennyezetteket azonnal dobja ki. Ez volt az első lépés, mely Pasteurt, a vegyészt, *az élő anyagok* kutatása felé sodorta. Eredményeiről a *Compt. rend. acad. sci* című folyóirat hasábjain számolt be. A következő időszakban az ősnemzés elméletének cáfolatával foglalkozott. *Spallanzani* generatio spontanea elméletét ragyogó kísérletekkel döntötte meg, híres hattyúnyakú lombikjait használva. Ezzel 1862-ben elnyerte az akadémia által kitűzött *Alhumbert-díjat* (3).

Pasteur mindig is nagy jelentőséget tulajdonított az elméleti tudománynak, a sors valahogy mégis úgy hozta, hogy mindennapi gyakorlati kérdésekkel kellett foglalkoznia. Az akkori francia gazdaságnak, hogy versenyképes maradjon, nagy szüksége volt Pasteur munkájára. 1861–1864-es években az ecetgyártás területén végzett kutatásokat. Az eredményeit publikálta, sőt szabadalmaztatta. Ez idő tájt III. *Napóleon* az ún. borbetegségek kérdésében kérte a tudós közreműködését. Pasteur egy kis helyszíni la-

boratóriumot szerelt fel *Arbois-ban* egy üresen álló kávéházban, s itt folytatta a kutatásait. Nicolas *Appert* tartósítási technikáját módosította, kíméletes hőkezelést dolgozott ki a tartósításra, amit ma pasztörizálásnak nevezünk. Akkor az általa alkalmazott módszer lényege az volt, hogy a csírákat (vagy azok többségét) 57 °C-on elölte, s ezáltal a folyékony élelmiszerek romlását megakadályozta. A mai eljárás nem sokban különbözik az akkoritól, *pasztörizáló* készülékeken a tejet 72 °C-on 15 percen át hevítik, majd 10 °C-ra lehűtik.

A XIII. század óta virágzó francia selyemipart az 1860-as években a selyemhernyók betegsége veszélybe sodorta. A termelés az ország egyes területein 80%-kal csökkent. Prof. Jean-Baptiste *Dumas* hajdani kémiatanára és egyben jó barátja unszolására, valamint a mezőgazdasági minisztérium felkérésére kezdett el foglalkozni a témával. Közel öt év telt el, mire lezárta a vizsgálatokat. Felismerte és egymástól elkülönítette a szemcsekór és a renyhekór kórokozóját, ily módon meghatározta e betegségek megelőzésének módját. Közben súlyos megrázkódtatások érik, szülei meghalnak, gyermekei közül három lányát elveszíti, 45 évesen agyvérzést kap, következményes bal oldali bénulással. Az 1870-ben kitört német—francia háború Franciaország vereségével végződött. Pasteur borzalommal értesült a történtekről, fia is a francia hadseregben harcolt, de hollétéről semmit sem tudott. Németellenes reakcióként visszaküldte a bonni egyetem orvosi karának a neki adományozott díszoklevelet. Megpróbált munkájában felejtést találni. A *sör* betegségeivel kezdett foglalkozni, azzal a nem titkolt céllal, hogy a francia sört jobbá tegye a németnél. Rendkívüli akaraterejének, kitartásának, Madame Pasteurnak és hűséges munkatársainak köszönhetően agyvérzése után pár nappal már képes volt folytatni munkáját, de egészen más területen.

A fertőző betegségek titkának megfejtése már régóta célként, ábrándként lebegett előtte. A gyermekágyi láz kórokozóját, a streptococcust Pasteur 1879-ben fedezte fel és írta le, 14 évvel Semmelweis halála után. A Francia Akadémia emlékezetes ülésén számolt be népes hallgatóság előtt, Hervieux professzorral vitázva s a szóban forgó kórokozót fel is rajzolta az előadóterem táblájára* (l. Fekete Sándor említett tanulmányát). Pasteur tudta, hogy Joseph *Lister* skót sebész az ő közleményei alapján jutott el a karbolsavas sebfertőtlenítéssel az antisepsis gondolatához (5).

Pasteurt már korábban is érdekelte a betegségek aetiológiája, Claude *Bernard*-ral és Sainte-Claire *Deville*-lel egy kolerakórházban kutatták a koleramegbetegedés okait. Látogatni kezdi Pasteur a sebészeti kórházat, megismeri a műtét utáni szövődményeket. 1875-ben felszólal *a Természettudományi Akadémia* ülésén, javasolja műszerek, kötszerek sterilizálását és a sebészi kézfertőtlenítést. Még ez évben állami elismerésben részesül a tudománynak és hazájának tett szolgálataiért, élete végéig évi 12 000 frank nyugdíjat kap, ami lehetővé teszi számára, hogy minden idejét a kutatásnak szentelje.

Pasteur 55 éves korában ünnepelt tudós volt, de megszállottan tovább folytatta a mikrobák felfedezését, tenyésztési eljárásokat dolgozott ki. Alig egy évvel azután, hogy Robert *Koch* bejelentette, hogy megtalálta az *anthrax* kórokozóját, 1877-ben, Pasteur is hozzákezdett a betegség tanulmányozásához, miután ebben az időben súlyos veszteséget okozott a franciaországi állatállományban is. Kochtól függetlenül mutatta ki a kórokozót, megoldotta és bevezette annak mesterséges táptalajon való tenyésztését és a betegség sikeres előidézését. Lehetővé vált a kórokozó „szelídítése" és ennek preventív, vakcinációs célokra való alkalmazása; az oedema malignum elkülönítése az anthraxtól és anaerob kórokozójának felfedezése és kitenyésztése.

Nem hagyhatjuk megemlítetlenül, hogy Magyarország a legelsők között hívta meg Pasteurt anthrax elleni híres vakcinációs kísérletének bemutatására. A nagy tudós maga helyett *Thullier*-t küldte. A „Kapuvári kísérlet" azóta a mikrobiológia és az immunológia történetének fontos epizódja. *Alföldy—Ivánovics—Rauss* tankönyvükben orvostörténeti érdekességként említik meg, hogy a pasteurella csoport első tagjának, a baromfikolera kórokozójának tenyészetein ismerte fel Pasteur azt a törvényszerűséget, hogy a legyengült vagy elpusztult mikrobák pathogenitásuk elvesztésekor is megtartják immunizáló tulajdonságukat. Megjegyzendő, hogy Pasteur az anthrax és a *baromfikolera* ellen preventív — a *lyssa* ellen azonban *postinfectiós* oltásokat alkamazott, megakadályozva ezzel a veszettség kitörését. 1881-ben Pasteur a *Francia Akadémia* tagja lett. A nyolcvanas évek első felében foglalkozott a veszettség és az ellene való védekezés tanulmányozásával. E téren elért hatalmas teljesítménye, sok felfedezése sorában is a legjelentősebb.

A felfedezés fontos felismerése volt, hogy a veszettség ún. utcai vírusa nem virulentiáját, csupán perifériá felőli pathogenitását veszítette el, a sorozatos intracerebrális passage-ok során. A vírus intracerebralisan oltva lethalis fertőzést okoz, de állandóra rövidült lappangási idő után fix vírussá válik. Ezt a fix vírust szárította hőlégen Pasteur, ezáltal gyengítve virulentiáját. Az így nyert velőszuszpenzióval oltott kutyák már nem betegedtek meg veszettségben.

1885. július 6-án elérkezett az az idő, amikor Pasteurnak emberen kellett kipróbálni a védőoltását. Egy Joseph *Meister* nevű 9 éves gyermeket hoztak Pasteur *Ulm utcai* laboratóriumába, akit röviddel azelőtt egy biztosan veszett kutya 14 helyen összeharapdált. A szülők könyörögtek Pasteurnek, hogy mentse meg gyermekük életét. A tudós nagy döntés előtt állt, habár már több mint 50 kutyát sikeresen vakcinált, mi lesz, ha nem sikerül az első emberi beavatkozás, ez esetben akár guillotine is vár rá. Pasteur döntött, 60 órával a szerencsétlenség után a kis Joseph megkapta a 12 oltásból az első adagot és a fiú megmenekült a biztos haláltól. További esetek is azt bizonyították, hogy Pasteur megtalálta a veszettség megelőzésének módját.

Örömmámorban úszott Párizs, csodálatos betetőzése volt egy pályának.

Elérkezett az idő *a Pasteur Intézet* létrehozásához. Dőltek az adományok az egész országból és külföldről, az adakozók sorában ott volt az orosz cár és a brazil császár is. 1888-ban ünnepé-

* Máig nincs adatunk arra vonatkozóan, hogy tudott volna Semmelweisnek a gyermekágyi lázzal kapcsolatos felfedezéséről. L.: Fekete S.: Semmelweis és Pasteur. Orv. Hetil., 1966, *44*, 2090.

lyesen felavatják Párizs XV. kerületében, a Dutot utcában (ma rue du Doctor Roux) azt az egyszerű téglaépületet, melynek a homlokzatán a *„Souscription Publique" „Institut Pasteur"* felirat áll.

A Pasteur Intézet fennállása óta az ott dolgozók közül nyolcan kaptak Nobel-díjat. 500 jól felszerelt laboratóriumban 2500-an foglalkoznak a fertőző betegségek kutatásával. Itt dolgozik többek között Luc *Montagnier,* korunk pestisének, az AIDS vírusának, a HIV-1-nek a felfedezője is.

Pasteur életének utolsó éveiben betegsége miatt már nem tudott dolgozni. 1886. október 23-án újabb agyvérzést kapott, majd 1894. november 1-től urémiás rohamok gyötörték. A Pasteur Intézetet ekkor már Pierre Emile *Roux* és Emile *Duclaux* vezette, ott dolgozott Mecsnyikov is. Halála 1895. szeptember 28-án 4 óra 40 perckor következett be.

Louis Pasteur, aki vegyészből lett bakteriológus és immunológus, hősnek kijáró temetésben részesült. A gyászolók ezrei kísérték utolsó útjára az Intézetétől a Notre-Dame székesegyházba. Koporsóját az intézet kápolnájában helyezték el.

Halálának századik évfordulója alkalmával érdemes felidézni Pasteur hagyatékát; azt a gigantikus munkát, amivel eljutott a fermentáció tisztázásától a staphylococcus, streptococcus, penumococcus, vagy éppen az anaerob baktériumok felfedezéséig, a baromfikolera, sertésorbánc, anthrax és a rabies vakcina kidolgozásáig. Pasteur nem mindennapi ember volt, hallatlanul energikus és lobbanékony, ugyanakkor fegyelmezett a laboratóriumban és nyájas szeretett családja körében.

Pasteur olyan hazafi volt, aki a kutatást, a tudományt határtalanul szerette, morális nagyságát mutatja hivatásához fűződő elkötelezettsége és cselekvő érdeklődése, amely mindig a szenvedő ember felé fordult.

Az évfordulón meg kell említenünk néhányat azon hazai mikrobiológusok közül, akik Pasteur vagy tanítványainak munkáját folytatták: *Hőgyes* Endre a veszettség elleni oltóanyagot tökéletesítette, az ő kezdeményezésére jött létre a Budapesti Pasteur Intézet, *Preisz* Hugó állapította meg, hogy a Bacillus anthracis tokja nélkülözhetetlen virulencia faktor. Egyébként ő fedezte fel Nocard-ral a lymphangitis ulcerosa kórokozóját (6), *Ivánovics* György (Bruchner Győzővel) pedig az anthrax bacillus-tokjának kémiai összetételét határozta meg (1).

IRODALOM: 1. *Béládi, I., Kétyi, L., Nász, I. és mtsa:* Orvosi Mikrobiológia. Immunitástan, Parazitológia, Medicina, Budapest, 1978. — 2. *Janovszkyja, M.:* Pasteur. Gondolat, Budapest, 1963. — 3. *Lechevalier, H., Solotorovsky, M.:* A mikrobiológia három évszázada. Gondolat, Budapest, 1971. — 4. The legacy of Louis Pasteur (1822—1895). 100 years after Pasteur. A new era in the world of Chemotherapy. The international reference 19. ICC kiadványa, Montreál, 1995. — 5. *Topley and Wilson:* Principles of Bacteriology and Immunity. Edward Arnold LTD. London, 1964. — 6. *Delauny, A.:* L'Institut Pasteur des origines à aujourd' hui. Paris, 1962, 91. old. — 7 . *Alföldy—Ivánovics—Rauss:* Orvosi mikrobiológia és immunológia, Budapest, Medicina, 1967, 281. old.

Csiszár Károly dr.

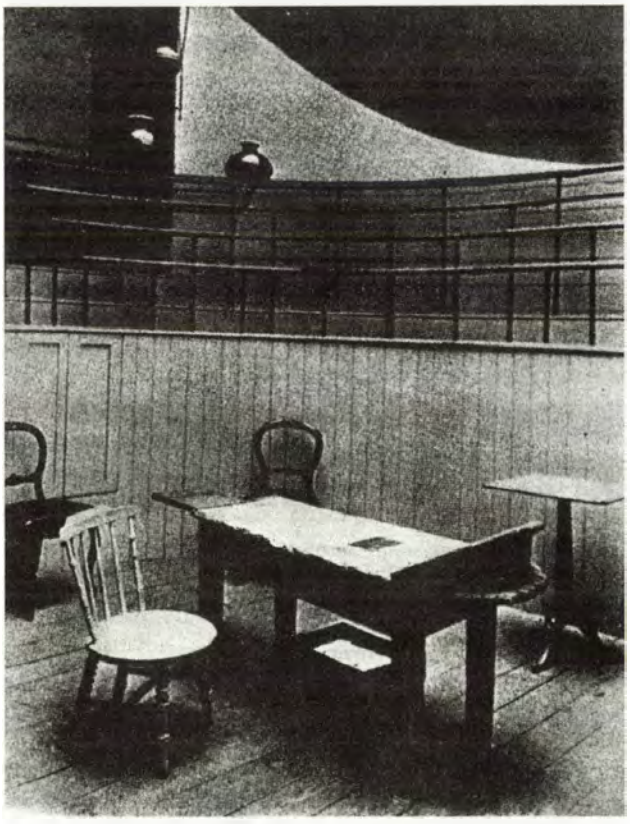
Az orvos-költő 200 éve született J. Keats

„Az élet csak egy nap, gyenge harmatcsepp, veszélyes útján a fa tetejéről" — John *Keatsnek* a kétszáz éve született költőnek szinte életét foglalja keretbe e néhány szó. Voltak nagyobb költők nála, talán másokat viharosabban ünnepeltek, mégis az ő verseinek zenéje a legmámorítóbb. *Németh László* vallja róla: *„...ő az egyetlen, akit noha személy, fogalmul használok ... mások weekendezni jártak a költészetbe, Keats a vers Senki-szigetén él..."* Ugyanakkor éppen Németh László feledkezik meg róla, hogy nagyságát nemcsak a költészet táplálta. Orvos is volt és hogyha orvoskodása rövid ideig tartott is, hamar elröppenő életében orvoslás és poézis egyedülálló összezártságot jelent (5).

John *Keats (l. ábra)* 1795. október 31-én istállóbérlő fiaként született, Londontól északra. Kilencéves sincs, amikor apját lovasbaleset éri és meghal. 1810-ben elveszti édesanyját, a halál oka: *comsumption.* Ez régi magyar nevén aszkórt, azaz tüdőtuberkulózist jelent. George öccse másfél, Tom négy évvel volt fiatalabb nála, a harmadik kisfiú egyéves korában meghalt. Imádta testvéreit. Elemi iskolai tanulmányait John *Clarke* magániskolájában végezte, majd 16 évesen gyámja jóvoltából Thomas *Hammond* edmonti sebész mellé került tanoncnak. Kis növésű, vörös hajú, izmos fiú volt, akinek kötekedő hajlamát az apai nevelés hiányának tulajdonították. *Hammond* vállalta, hogy gyógyszerészsegédet nevel a fiúból, aki egy társával jelentkezett közös tanulásra. A két fiú lakása a rendelő felett volt. A tanulás mellett segítettek a háztartásban, a lóápolásban, a bor kezelésében. De örömmel végezte munkáját és hamar rákapott az olvasásra. A Londonon túli táj pompázó zöldje, a virágzó falusias vidék megigézte, politika nem érdekelte, de a természet és a művészet annál inkább. A költészeten belül nagymértékben a mondavilág, az Erzsébet-kor nagy költője, Edmund *Spenser* Tündérkirálynő c. műve, melynek nyoma nemcsak egyes verseiben, de egész költészetében tükröződik. Fő témája az antik görög hitvilág, a természet és a szépség folyton megújuló szintézise volt (1).

Mit csinált Keats Mr. Hammond keze alatt? A már elmondott házi szolgálat mellett, végig kellett látogatnia a jómódú község betegeit, jegyzetet kellett készítenie a bete-

1. ábra: Keats 1816-ban (J. Severn szénrajza)



2. ábra: A St. Thomas's Hospital: a műtő Keats diákkorában

gek állapotáról és arról, kik igénylik főnöke látogatását. Jó előtanulmány volt számára, hogy részt vehetett az ellátás egyszerűbb teendőiben, amiben segédkezett neki barátja, régi tanítója fia, Cowden *Clarke,* aki előzékenyen segítette, hogy több ideje legyen irodalmi érdeklődése kielégítésére.

1814-ben tanoncideje lejárt, új élet következett a számára új színhelyekkel: két nagy kórház, a Themsétől közvetlenül délre és a gyógyszerészcéh, a folyam északi partja közelében. Az oktatási intézmények a rossz levegő, a lehangoló környezet ellenére patinásnak tetszettek. Keats munkája megoszlott az 1552-ben épült, majd többször renovált híres *St. Thomas (2. ábra)* és az oktatási célra ma is használt *Guy's Hospital (3. ábra)* között. Mindkettő a London Bridge-től közvetlenül délre, a híres Southwark katedrális közelében állt. Az előbbi kórház erőssége az anatómia és a sebészet, az utóbbié az általános orvostan, a szülészet és terápia volt. A Guy's Hospital épület fiatalabb volt, 1722-ben magánkórházként létesült. A két kórház akkoriban szorosan összefüggött egymással. A St. Thomas főbejárata a *Borough High Street*en állt, legdélkeletibb része a *St. Thomas Street*re nézett, a Guy's Hospital főbejáratával szemben. Keats szerencséjére a kórház auditóriumát az előző évben 300 személyesre cserélték, a műtőt is bővítették, új bonctermek mellett múzeum is létesült. Keats itt a bonctani, fiziológiai és sebészeti előadásokat látogatta. A bonctaniakat és a sebészetieket Henry *Cline* és a legendás hírű Sir *Astley Cooper* tartotta, utóbbit később lovaggá avatták. Az orvostant két ír származású tanár, dr. *Babington* és dr. *Curry* oktatta és Alexander *Marcet,* a *Royal Society* tagja; a szülészet előadója dr. *Haighton* volt. A műtéteknél az érzéstelenítés, aszepszis még ismeretlen volt, az orvosok utcai ruhában, de általában boszorkányos gyorsasággal operáltak, és fájdalomcsillapítóul esetleg rumot adtak a betegnek. Noha akkor már kiváló tankönyvek léteztek, a boncoláshoz egy tüzérségi segédsebész London Dissector c. munkáját használták segédkönyvként (1, 3).

3. ábra: A Guy's Hospital Keats korában

Keats működésének harmadik színtere a Blackfriars-híd északi feljáratához közeli gyógyszerésziskola, az Apothecaries Hall volt, nem messze a *Szent Pál*-katedrálistól. Az oktatatás rendszere egyes kiváló orvos egyéniségektől eltekintve lehangoló volt. Noha a XV. századtól a borbélyés sebészcéhek szervezeti formái gyakran változtak, a XVIII. század derekán a *Company of Surgeons* önálló testületként való működésével kezdik bizonyos képesítéshez kötni az orvosi gyakorlatot, amelynek III. György 1800-ban kiadott rendelete ad lökést. Az orvostudomány haladását, főként a sebészetét hátráltatta a holttestek hiánya miatt a boncolások elégtelensége és ezzel járó szervezetlensége. Gyanús vagy nem is gyanús személyek a temetői sírokból kiemelt holttestekkel kereskedtek. Ezeknek a feketekereskedelem által megszabott áruk volt. Ekkoriban esett meg az orvostörténelem egyik legelszomorítóbb „krimije", amely a burkeizmus néven sokáig irritálta a közhangulatot (7).*

Keatsnek a szépségre, tisztaságra szomjas lénye utálattal viseltetett mindezzel szemben. A tudást becsülte, de az ahhoz vezető megengedhetetlen gyakorlattól undorodott. Az amfiteátrumot, amelyben szinte nyüzsögtek a növendékek, egymás feje fölé hajolva, Keats a teli heringes hordóhoz hasonlította. Érthető, hogy gondolatai gyakran kalandoztak el. Lelkületét jellemzi, hogy egy alkalommal virágmintát rajzolt a pad fölött füzetébe, a következő szöveggel: „... *egy napsugár lopózott be a terembe és vele együtt levegőben úszkáló teremtmények és én gondolatban ... már Oberonnál Tündérországban voltam*". Olykor viszont felajzottan figyel, pl. amikor Astley Cooper részletesen ismertette a sok csatát megjárt lengyel szabadsághős, *Kościuszko* Tádé sérüléseit. Ez ihlette őt Szonett a hősökhöz c. verse megírására. John Keats buzgón végezte segédorvosi teendőit, részt vett a viziteken, vitte a flastromos dobozt, eret vágott, fogat húzott, házi sebészként is dolgozott és mint ügyeletes hetenként vállalt bentlakást. Astley Cooper gondoskodásának köszönhetően lakást is kapott a St. Thomas Streeten.

1816 telén visszavonul az orvosi gyakorlattól. Rideg szállásán a St. Thomas Streeten rosszkedvét oldja születő művei feletti öröme: költeményeinek kötete, ezek sorában is a magányhoz szóló és a „görög vázát" megéneklő remekművek, a holdistennőbe szerelmes pásztor (Endümion) megragadó mondája, majd az istenfiak forradalmát, az idősek bukását megjelenítő, csonkán maradt *Hüperion*, melyet *Shelley* Milton nagy művével mért össze, s amelynek bukása fölött a mindentudás és egy méltóbb jövő ígérete fénylik. Németh László *A minőség forradalma* c. műve megalkotására e csonka remekmű metaforikus sugallatától nyert ihletet. Ihlette a költőt baráti köre is, elsősorban Leight Hunt, a művészileg közepes, publicistaként kitűnő író, aki indulása pillanatától rajongott Keats költészetéért, rendelkezésére bocsátotta népszerű lapja, a *The Examiner* hasábjait és mindent megtett Keats költészetének pozitív fogadtatásáért (1, 3). Ez sokat jelentett, hiszen a költőt sok kritika érte, sokan érthetetlennek tartották verseit. Több művész barátja volt, köztük Benjamin Robert *Haydon* híres festő, akivel olykor közösen látogattak el a British Museumba az antik művészetet reprezentáló alkotásokat, főként az *Elgin*-márványokat megtekinteni. Érdekes módon Haydon nagy alapossággal tanulmányozta a frízek nőalakjait, megragadta őt a testtartások ábrázolásának megoldása, a csuklók, az ízületfejek, az eleresztett állapotba hanyatló kar és a „puha részek finom ernyedtsége". Haydon haláláig barátságban volt Keatsszel és oly sűrű látogatásuk a British Museumba elmélyítette esztétikai elveik összehangolását, hiszen a művészetben mindketten az igaz és a szép szétbonthatatlanságát vallották. Talán nem indokolatlan feltételezni, hogy Keats anatómiai ismereteivel hatott barátja művészi felfogására, hiszen Haydon önéletrajzi vallomásában úgy vélekedett a metopék márványalakjairól, hogy „... azok végre ki fogják vezetni Európa sötétségben szunnyadó szellemét a fényre". Mindehhez hozzátehetjük, egyes vélemények szeint Keats az említett Elgin-kincseken kívül egy lexikon rajzai útján ismerte meg az antik görög szépséget (8). Meggyőződésévé vált, hogy ez a szépség mélyebb, mint a szépségkategória köznapi értelme. Csakhogy a romantikában a szépséghez és boldogsághoz a *beteljesületlenség is* hozzákapcsolódik.

Egy biográfusa úgy fogalmazott, hogy voltak barátai, szerette az életet és egy bizonyos ideig az is szerette őt. A tragikus törés akkor éri életét, amikor megtudja, hogy Tom öccse tüdővészes, akire anyja sorsa vár. Újabb szomorúság leselkedik rá: kedvese iránti érzelmei viszonzatlanok maradnak. Az addig erősnek, boldognak látszó költő összeomlik. Ezt követően beteg öccse ápolását tekinti legfőbb tennivalójának. Latba veti orvosi ismereteit, az érvágást és a különböző diétákat tartalmazó könyveket böngészi. Ekkor a költő Londontól északra lakik *Hampstead*-ben Leigh *Hunt* jóvoltából, barátjával Charles *Brownnal* osztva meg szállását. Itt minden csodálatos volt, amíg a közelben lakó Fannyjával lehetett. Most valami nagy nyugtalanság vesz rajta erőt. Utazásra vállalkozik barátjával a hideg Északra. Sokszor veri ki a hideg és csak akkor szakítja meg az öngyilkos túrát, amikor köhögési rohamai elviselhetetlenek lesznek. A skót tavak, a Fingal barlang borzongató szépségével felgyújtják képzeletét, de erőt nem tudnak belé önteni. 1819 őszén elveszíti öccsét, *Tomot*. Néhány hónap múlik csak el, amikor vérömlést kap. Az orvosok nyugtatgatják, hasi kórképekre gyanakodnak. Ő egész más diagnózist állít fel, amit Brown a következőkben jegyez fel: „Keats körülnézett, rádöbbent a törülközőre és kijelentette, hogy ismeri a vérnek ezt a színét, ez artériás vér és a vércsöppek az ő halálos ítéletét jelentik." Ez 1820 februárjában volt (1, 3, 6).

* Ahogy az ápolásban, a holttestek beszerzésében is képzetlen, sőt zülött személyek segítségére szorultak a kórházak. Gyakoriak voltak a bűnesetek is. *W. Burke* nevű notórius gyilkos hasonszőrű társával vagy tizenöt embert ölt meg, hogy holttestüket árúba bocsássa. Miután nem volt legális szervezet a tetemek beszerzésére, sok kórházban az orvosok megalkudtak a halottakkal üzött feketekereskedelemmel. A holttestek beszerzőit morbid humorral a „feltámadás katonáinak" nevezték. Burke-t és társát kivégezték. Róluk nevezték el a visszataszító machinációt burkeizmusnak. Az egész országra kiterjedő nyomásra, *III. György* rendelkezéseire megkezdődött a viszonyok megnyugtató rendezése. Természetesen, ha nem is ilyen elszörnyesztő formában, voltak másutt is, korábban is, századokra visszamenően visszaélések a sectiós „anyag" biztosítására. Mindez jól ismert az orvostörténészek előtt (2).

Az év nyarán, mintha összeszedte volna magát, de nem soká volt panaszmentes, újabb vérömlés támadt. Már tudott volt, hogy tüdővészeseknek a déli tájakat kell keresniük. Festő barátjával, Joseph Severnnel olaszországi útra kél. A Towertől keletre, a wappingi kikötőben szállnak hajóra. De semmi sem megy simán. Iszonyatos ellenszél tartja vissza a hajót a La Manche csatornában. Ráadásul kis kabinját meg kellett osztania egy tüdőbeteggel. Egy teljes hónapon át hányódtak Nápolyig, ahol tíznapos vesztegzár vár rájuk. Kíméletlenül rázós kocsin jutnak el Rómába, de arra már képtelen, hogy a Piazza Spagnán bérelt szobájának ablakából kitekintsen.

1821. február 23-áról 24-ére virradó éjjel, végtelennek tűnő magabiztosságát elveszítve hal meg. A boncolásnál teljesen szétroncsolt tüdőket találtak. A katasztrófa elháríthatatlan volt. Akkoriban volt születőben a mellkasi szervek bajainak új módszerekkel való diagnosztikája. De mindez csak kezdet, a diagnosztikáé és nem a terápiáé. Halálos ágyán felbontatlanul hevert a rossz lelkiismerettől gyötört kedves levele. A kedvesé, aki hitegette, végül is nem engedte magához közel az anyagi javakban nem bővelkedő költőt. A Fannyhoz írt levelek így is a poézis örökbecsű részévé váltak.

Költő vagyok, és boldog, hogy orvosi könyveimet megőriztem — írta, amikor már a véget érezte. Igaza van *Fleschnek* és *Brunningennek*. Keats azon ritka szellemiségű emberek közé tartozott, akikben az orvos és beteg egymást kiegészítik és így felmagasztosulva, a szenvedők megértésében és együttérzésében osztoznak (3).

Egyik legcsodálatosabb művében, a Hüperion bukásában e néhány tétova szóval fedi fel nacionáléját:

> ... — „Fenséges árny, ha
> kegyeskednél így szólni: A világ
> fülébe zengett melódia nem mind
> hasztalan; és a költő, ugye bölcs,
> humanista, mindenki orvosa..."
>
> (Tandori Dezső ford.)

Egy évvel később ugyancsak Rómában Cestius piramisának tövébe vájták Shelley sírját. John Keats sírfeliratul csak ennyit kért:

„Itt nyugszik valaki, akinek nevét vízre írták."

IRODALOM: 1. *Banerjee, A. K.:* John Keats, his medical student years... Journal of The Royal Society of Medicine. 1989, Vol. 82, Oct. — 2. *Bishop, W. J.:* The Early History of Surgery. London, 1960. — 3. *Flesch—Brunningen:* John Keats — az orvos és beteg. Orv. Hetil., 1962, *103*, 1758. — 4. *Keats J. versei.* Budapest, Európa Könyvkiadó, 1975. *330.* — 5. *Németh László:* Keats Hyperionja... In: A minőség forradalma. Budapest, 1940, I, 14. — 6. *Péter Ágnes:* Keats világa. Budapest, 1989. — 7. *Saunders, Ann:* London Phaidon Oxford London, 1984. — 8. *Szerb Antal:* Az angol irodalom kistükre. Magyar Szemle Kincsestára, Budapest, 1929, 49.

Hidvégi Jenő
Kalocsai Gabriella

HA A FINN MINŐSÉGEN KÍVÜL AZ OLCSÓ ÁR IS ÉRDEKLI...

RETAFYLLIN

200 mg és 300 mg retard tabletta

	Fogy. ár	Támogatás	Fizetendő
200 mg retard tabl. 30x	390,- Ft	338,- Ft	**52,- Ft**
300 mg retard tabl. 30x	525,- Ft	453,- Ft	**72,- Ft**

ORION

TOVÁBBRA IS . . . **(KÖZGYÓGYELLÁTÁSBAN IS)**

ßLOKIUM DIU TABLETTA 20x

AZ OLCSÓ ß-BLOKKOLÓ+DIURETICUM TERÁPIA,

HAVI KEZELÉSI KÖLTSÉGE **49,-** Ft (napi 1 tabletta)

Fogy. ár: 441,- Ft **Térítési díj: 33,- Ft**

PDP Pharma

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

GENETIKA

A ribozimek klinikai alkalmazása. Kiehntopf, M. és mtsai (Dept. of Medical Oncology and Applied Molecular Biology, Universitätsklinikum Rudolf Virchow, Robert-Rossle-Cancer-Center, and Max Delbrüde Center for Molecular Medicine, Berlin, Lindenberger Weg 80, D-13122 Berlin, Germany [Prof. F. Herrmann]): Lancet, 1995, *345,* 1027.

A génterápia két nagy ága közül — hiányzó gén bevitele (géntranszfer) és kóros géntermék gátlása (antiszenz) — a ribozimek az utóbbihoz tartoznak. 1982-ben írták le, hogy bizonyos RNS-ek katalitikus (ribonukleáz) aktivitással rendelkeznek, azaz képesek más RNS-t hasítani. A nem kívánt géntermék gátlásának egyik stratégiai lehetősége tehát olyan ribozimek alkalmazása, amelyek komplementer bázissorendjük alapján komplexet alkotnak a nem kívánt fehérjét kódoló egyszálú mRNS-sel és elhasítják azt. Ezután, a komplexből felszabadulva, újabb mRNS-hez képesek kötődni. A megfelelő ribozimet természetesen be kell juttatni a célsejtbe, amely történhet vektorokkal (pl. adeno-asszociált vírus) és ekkor a ribozimet kódoló gén beépül a gazdasejt genomjába (a problémák közül az egyik legfontosabb a keletkezett ribozim érzékenysége az intracelluláris RNase-val szemben); vagy be lehet vinni kívülről (ezek rendszerint kémiailag, általában a foszforibóz vázon módosított ribozimek, hogy a nukleáz érzékenység csökkenjen), pl. liposzómába csomagolva. Utóbbi esetben a liposzóma felszínén specifikus antitest segítheti a célsejt megtalálását, illetve a neutrális vagy kationos jelleg csökkentheti a lizoszomális enzimekkel szembeni érzékenységet. Terápiás szempontból potenciális célpontok lehetnek a vírusok (pl. AIDS, HTLV-I vagy II), illetve malignus betegségek. Utóbbi csoportban a jelenlegi vizsgálatok gátolni kívánják pl. fúziós gének termékeit (bcr/abl, Ig/bcl2, alk/NPM, dek/can); sejtciklust szabályozó géneket és transzkripciós faktorokat (cdk2, c- vagy N-myc, c-myb, c-fos, c-jun); anti-apoptotikus géntermékeket (bcl-2, bcl-x, IL-6, IL-9); citosztatikmokkal szembeni rezisztenciát okozó géneket (mdrl, mgmt, topoizomerázok). Elvileg arra is van lehetőség, hogy az RNS mutációit ribozimek javítsák ki (pl. p53 esetében).

Kopper László dr.

Az apolipoprotein B Arg 3500→Gln mutánsának kimutatása. Ennek értéke a klinikai gyakorlatban. Brousseau, T. és mtsai (INSERM U. 325, Institut Pasteur de Lille. F 59019 Lille): Presse Médicale, 1995, *24,* 769.

A hypercholesterolaemia (h. ch.) egyik legveszélyeztetőbb tényezője a cardiovascularis bántalmaknak. A számos, primer h. ch.-hoz társuló genetikus anomália közül egyesek károsítják az alacsony sűrűségű (LDL) lipoprotein géneket és okozói az ún. familiárisnak mondott h. ch.-nak. 1989-ben kimutatták, hogy az apolipoprotein B-n (ez képezi az LDL legnagyobb részét) van egy mutáns, amelynek jelenléte lényeges az apolipoprotein B- (apo B)-ben, így fontos az LDL-ben is. Kimutatták továbbá, hogy a familiárisnak nevezett apo 100 B hiány szoros kapcsolatban van az LDL receptorokkal. Az apo B-100 klinikai hiánya okozta klinikai tünetek az LDL receptor LDL-hiánya okozta elváltozások. A tanulmány legfontosabb része, hogy igazolták az apo B-100 h. ch.-nak diagnosztikusan is a terápiás értékét, valamint a kapcsolatot a familiáris hiány és az LDL receptor hiánya között. Legfontosabb, hogy igazolták objektíve az értékét — terápiás és diagnosztikai értékét — a klinikai gyakorlatban és a különbséget az apo B-100 családi hiánya és a h. ch. egyéb hiánya között. Ezért is keresték folyamatosan az Arg 3500 (arginin)→Gln (glutamin) helyettesítésének a lehetőségét a h. ch.-ás egyedek lipidológiájában. — A következőkben a betegeket és a vizsgáló módszerek értékét tanulmányozták.

132, nem nyilvánvalóan h. ch.-ás betegnél és két „előrejelzett egyedről" történt megállapítás. Az első táblázatból nyilvánvaló, hogy az Arg 3500-as kód az apa és a család három gyermeke chromosomáján észlelhető. A további vizsgálatok arra utaltak, hogy ez a négy személy hordozója egy olyan mutációnak — egy haplotyp ez — amelyről azt írják, hogy az Xbal (Xbal-1) hiányának helye, az MspI (Msp2) jelenlétére is utal, egyúttal az EcoRI (EcoRI—1) hiányát is jelzi.

Ami már most az adatok értékelésénél kimutatható, úgy látszik, hogy az értékek megfelelnek az irodalmi adatok értékeinek. A szerzők által megadott értékek az irodalomban ismertetettekkel egyezőnek mutatkoznak.

A közleményben ismertetett család (3), terhessége, az orális kontraceptív szerek használata a plazma összcholesterol szint növekedését vonta maga után, valamint a cholesterol-LDL és az apo B fokozódást. Ezeknek a lipid frakcióknak a növekedése az alacsony denzitású lipoproteinek fokozódását eredményezi. Az Arg 3500→Gln hormon mutációja, úgy tűnik, nem módosítja a hormonok aktivitását, a plazma lipid szint és lipoprotein szint területén.

Az apo B-100 familiáris hiánya, ami az LDL receptor kapcsolódását érinti, nemcsak magát a receptort, hanem a statinok kevésbé várt változását is eredményezi. A fibrinsav származékok, így a fenofibrat és a statinok, mint a simvastatin is, csökkentik a plazmalipidek koncentrációját és a lipoproteinekét is, egy finom mechanizmus segítségével; a fibrinsav származékok csökkentik az összcholesterol szintet és a cholesterol-LDL-t is, miközben csökken a VLDL szintézis is, következésképpen az LDL is, a fokozódik az LDL clearance.

A szerzők tanulmányukban a fenofibrat, simvastatin csökkenését találták, s ez megfelelően összehasonlítható az összcholesterol plazmakoncentrációval, a cholesterol LDL- és az apo B-100-al. A családi hiány az apo B-100-on a h. ch. következménye, az LDL-felhalmozódás, következéseként a keringő LDL-ek 70%-a hordozója az apo B-nek. Megállapíthatták, hogy a keringő LDL-ek 70%-a apo B mutáns és csak 30%-a tartozik egy normális receptorhoz. A HMG-CoA reductase gátlása csak a katabolizmus 40%-ának kedvez.

Az LDL precursorainak hatása, az LDL normális katabolizmusa révén, az apo E-n keresztül jelentősnek bizonyult. — Lényeges lehet, hogy az LDL precursorok hepatikus clearance-a az apo E-n keresztül változik.

Végső megfogalmazásban, az Arg 3500→Gln mutáció felismerése a molekuláris biológia segítségével jelentős értékkel bír azoknak az interakcióknak a megismerésében, amelyek az egyedi genetikai variációk és környezetük között fennállnak és lehetővé teszik a jobb terápiás megközelítést, a terápiás h. ch.-ás eltérések között. Jóllehet az apo B-100 családi hiányosságának gyakorisága viszonylag gyenge, fibrinsav valamelyikére adott terápiás válasz összehasonlítható az egyéb. h. ch.-ás primer eltérésekkel. Az ismertetett értékelések, megfigyelések igazolják az Arg 3500→Gln mutációk felismerésének jelentőségét a klinikai gyakorlatban.

Kövér Béla dr.

A tumorok keletkezésének molekuláris alapjai és ezek jelentősége a malignus betegségek diagnosztikájában. Brach, M. A. és mtsai (Abt. für Med. Onkol. und. Angewandte Molekularbiologie der Robert-Rössle-Klinik, Universitätsklinikum Rudolf Virchow, und Max-Dellbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1995, *120,* 73.

A részletes áttekintő közlemény első fejezete a rosszindulatú daganatok pathogenesisének genetikai elváltozásait ismerteti, ami olyképpen foglalható össze, hogy normális cellularis protoonkogén aktiválódik valódi onkogénné vagy egy tumor szuppresszorgén károsodik. Onkogéneket először olyan retrovírusokban mutattak ki, melyek a genetikai információt aktív onkogének útján vagy insertio révén juttatják a célsejtbe és aktiválják a gazdasejt genomban a protoonkogéneket. Az onkogéntranszfer a normális sejtben malignus phenotípust indukál;

tumor szuppresszorgén károsodásával vagy elvesztésével zavar támad a sejtciklusban és a programozott sejthalál szabályozásában. Mindezzel a kromoszóma rendellenességek új lehetőséget nyertek, melyek megváltozott eredeti funkciójuk révén indukálják azt a biológiai folyamatsort, amivel a változások sora elkezdődik. A sokat ígérő munkahypothesisnek lendületet adott a kromoszóma-transzlokáció révén érintett gének jellemzése és fehérjéjük biológiai fnkciójának a felismerése. Óriási lendületet kapott a kutatás, a különböző molekuláris-biológiai módszerek alkalmazásával, polymerase láncreakcióval. Szolid tumor és lymphohaemopoetikus neoplasmák jó részében olyan genetikai eltéréseket ismertek fel, melyeket akár a daganat keletkezésében, akár progressziójában elismertek. Kromoszómaelváltozások — transzlokáció, inverzió és hiány ún. molekuláris biológiai szondákkal felismerhetők, melyek segítségével a normális és kóros szabályozás mechanizmusa alapvetően bővült.

A sejtnövekedést szabályozó gének normális funkcióját növekedési faktorok autokrin v. parakrin termelődésének zavara változtathatja meg, amely magából a daganatsejtből vagy környezetéből indul ki. Ilyképpen különböző sarcomák és glioblastomák thrombocyta növekedési faktort (PDGF) exprimálhatnak, amit bizonyos körülmények között autokrin növekedési faktorként hasznosítanak és hasonló a helyzet melanoma malignumban, ahol a sejtek fibroblast növekedési faktort (FGF) termelnek. A növekedési faktorok receptorain olyan elváltozások keletkeznek, melyek az odatartozó ligandok kötődésétől függetlenül a proliferációs szignált a sejtmagba vezérlik. Ilyképpen pl. a mutáns, de fontos, ligandtól független, aktivált Her-2 (Neu *receptorgén insertio*) kromoszómatöredék beékelődése egy nem homológ kromoszómába a normális sejtben malignus transzformációt vált ki. A receptoraktiválás különböző mechanizmusát táblázatban ismertetik (pl. kódoló gén amplifikáció, pontmutáció, heterodimerek keletkezése stb.). A különböző mutációk és deletiók sora olyan géneket érint, melyek termékei a szignál-transductióban részt vesznek, mindenekelőtt a *ras-gén család* tagjai. Mindennek az a következménye, hogy befolyásolhatatlan sejtszaporodás következik be. A megváltozott tyrosinkinase pathophysiologiai jelentősége jól ismert a chr. myeloid leukaemiában talált *bcr-abl* fúziós-protein keletkezésében; ezek a sejtek már függetlenek az exogén növekedési faktoroktól, azonkívül apoptosisuk is csökken.

Tárgyalják ezenkívül a transzkripciós-faktor-génekben található elváltozásokat, a tumorszuppresszor gének elvesztését és az anti-apoptosis gének funkciójának a hasznát. Ezek közül a p53 biológiai funkciója abban határozható meg, hogy egymáshoz kapcsolt gének szabályozásával hat a DNS-reparációra, valamint az apoptosisra és a sejtszaporodásra. A p53-at elsősorban celluláris stressz és DNS-károsító anyagok aktiválják. A megváltozott sejt nemcsak p53 mutációt v. deletiót, hanem további genetikai elváltozásokat ad tovább a leánysejteknek, aminek az a következménye, hogy kiinduló pontja lehet egy agresszív tumorpopulációnak, tehát összefügg a daganat propagációval. Transzlokáció következtében pl. t (8/14) transzlokáció esetében *Burkitt-lymphomában a c-myc transzkripciós* faktor erős expresszivitása következik be. Viszont olyan esetek is akadnak, amikor a transzkripciós-faktor-gén egy másik génnel fúzionál, amire az akut promyelocytás leukaemiában észlelhető PML/RARα az egyik példa.

A tumorszuppresszor gének inaktiválásával lényeges változás következik be a sejtben, de csak akkor, ha mutáció vagy deletio révén mindkét normális allel elvész. A p53 mutáció v. deletio alkalmával a kemo- és radioterápia effektusa kisebb, amit nemcsak állatkísérletekben, hanem klinikai vizsgálatokban is igazoltak. Az első azonosított tu.-szuppresszor gén a retinoblastoma-gén volt, ami az ivarsejtek mutációjával jár együtt és az a következménye, hogy az RB gén monoallelikus mutációja révén az egyik allel kiküszöbölődik. Ha most ehhez a másik RB allelen genetikai károsodás társul, akkor ennek a gén elvesztése v. fehérje inaktiválás lesz a következménye; tulajdonképpen így keletkezik a retinoblastoma.

A klinikusok számára a terápiás fejezet tűnik a legérdekesebbnek, aminek a különböző módjait táblázatban és ehhez kapcsolódó szemléletes ábrán demonstrálnak. Ilyesmik az ún. „antisense" oligodesoxynucleotidák alkalmazása a növekedési faktorok v. receptoraik ellen, aztán növekedésifaktor-ellenes antitestek, a növekedésifaktor-ellenes gyökfogók mind olyan anyagok, melyek ezeket elfogják (pl. Suramin) mégpedig oly módon, hogy nagyobb affinitással kapcsolódnak a sejthez, mint megfelelő receptoraik. Ide sorolhatók a növekedésifaktor-ellenes blokkoló antitestek, melyek citotoxikus gyógyszerekhez kapcsolhatók. Megemlítik azokat a szereket, melyek a növekedési faktorok szignáltransductióba, ill. ezek molekuláiba nyúlnak bele. (Ún. antiszignál-szubsztanciák). Hatásos lehet növ. faktorok igen nagy adagja, melyeknek a receptorait a daganatsejt erősen exprimálja; ily módon paradox hatás következtében a sejt elpusztul. A csonka növekedésifaktor-receptorok kizárólag a receptor extracelluláris részét tartalmazzák, ezáltal képesek az oldott növ. faktorok elfogására. A sort a sejtnövekedést gátló oldott molekulák, valamint molekularészek egészítik ki, melyek ugyan a sejtreceptorhoz kapcsolódnak, de képtelenek a szignál sejtbe juttatására. Végül a növ. faktorok sejttoxikus szerekhez is kapcsolhatók.

A tumorsejt pathobiologiájának a közelebbi megismerésével lehetővé vált újabb szubsztanciák fejlesztése, melyektől a betegség biológiájához alkalmazkodó és ehhez szabott terápiás stratégia remélhető. Ide tartozik az eddig ismert anyagok racionálisabb felhasználása, újabb génterápiás eljárások, valamint olyan szubsztanciák kifejlesztése, melyek szignáltranszdukció további folyamatába avatkoznak.

Bán András dr.

KÓRÉLETTAN

Renin-angiotensin rendszer és vérnyomásszabályozás. Mann, J. és mtsai (München, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1994, *119*, 965.

A szerzők, a folyóirat „Vezérelvek és távlatok" c. rovatában áttekintik a renin-angiotensin rendszer (RAR) jelentőségének mai állását, ami tagadhatatlanul mindazt ismétli, ami különböző tankönyvekben megtalálható, viszont újabb ismeretekről is tájékoztatja az olvasót. A renin, az angiotensinogen, az angiotensinconvertáló és angiotensinogen-II-1 típusú receptorok génjeit az utóbbi években már ki lehetett mesterségesen alakítani. Patkányokban megfigyelt spontán hypertonia feltehetően ACE-génmutáció következménye, jóllehet emberekben ezt mindeddig nem tudták megerősíteni; mindazonáltal ma már világos, hogy hypertoniában észlelt cardiovascularis rizikó az ACE-gén egy bizonyos variánsával kapcsolatos. Ez magas reninkoncentráció esetében is fennáll, jóllehet ma még nem tudják, hogy az ACE-gén (vagy a RAR gének) egyik variánsáról van-e szó.

Mindeddig úgy vélték, hogy a RAR a plasma enzimkaszkádjának egyik komponense, aminek leglényegesebb szerepe az angiotensin II (ANG II) termelése. A RAR-nak extrarenalis és extraplasmaticus komponense van, melyek helyileg képződnek vagy a keringésből jutnak a sejtreceptorokhoz. Az extrarenalis reninrendszerek funkcióját eddig kevesen vizsgálták. Lokálisan képződött ANG II egyaránt képes hatását secretáló vagy szomszédos sejtre kifejteni (autokrin és parakrin hatás). Egyébként a keringő ANG II nem a keringésben, hanem az arteriolák falában termelődik. Viszatérve a patkányokon észlelt megfigyelésekre, azok az állatok, melyekbe fajidegen reningént ültettek be súlyos hypertoniában betegedtek meg. Ezeket az ún. *transgen állatokat,* csökkent működésű vese- és plasmaticus RAR jellemzi. Extrarenalis RAR jelenlétére utal az is, hogy ACE-gátlók bilateralisan nephrectomizált állatokban hatásosak.

A következő fejezetben az ANG II érrendszeri hatását taglalják. Intravénás infúziója után az arteriás vérnyomás másodperceken belül emelkedik, ami úgy jön létre, hogy az arteriolák simaizomrétegének 1-típusú receptoraira hat, de a vénákat is érinti; hatása a vese postglomerularis kapillárisaiban, azonkívül a mesenteriumban és a simaizomzat kis ereiben a legkifejezettebb. ANG II vérnyomásemelő hatása esszenciális hypertoniában, diabetes mellitusban és sóterhelés után erősen fokozódik. Ugyanilyen hatást vált ki kisebb adag, és

több napig tartó ANG II infúzió. Ez talán megfelelne emberekben megfigyelt chr. RAR stimulációnak, aminek pontos mechanizmusát ma még nem ismerik. A veséken kívül szerepe van a szimpatikus idegrendszernek és a vérnyomás-szabályozás központi centrumainak. Ismert az is, hogy a kis adag ANG II. idegimpulzussal együtt növeli a noradrenalinszintet, amit sóbevitellel szintén lehet fokozni. Állatkísérletekből tudják, hogy a RAR lassú presszorhatásnak igen nagy jelentősége van. Egyoldali art. renalis szűkület esetén a renovascularis hypertonia subakut és chr. fázisát kell megkülönböztetni. Utóbbi fázisban a kezdeti normális reninaktivitás a hypertoniás stádiumban normális értékre csökken. A RAR blokád a vérnyomást alig változtatja, viszont tartós gátlás kifejezetten csökkenti.

ANG II hatására a növekedési faktorok aktiválódnak, akárcsak a proliferativ hatású protoonkogének az erek simaizomsejtjeiben, a cardiomyocytákban és a fibroblastokban. Midennek következménye mediahyperplasia, ill. vérnyomás-emelkedés.

A közlemény utolsó fejezete az ANG II ranalis effektusáról szól. A RAR eredeti feladata nem annyira vérnyomás-szabályozás, hanem a só és folyadék-anyagcsere biztosítása. Normális körülmények között az aldosteron elválasztást az ANG II szabályozza. A natrium resorptio azonban nemcsak a distalis, hanem a proximalis tubulusban is végbemegy, amiben a szimpatikus idegrendszernek is fontos szerepe van; ha ennek a működése valamilyen okból kifolyólag csökken, akkor az ANG II fent említett effektusa kiesik. Furcsa módon a tubularis vizeletben igen nagy koncentrációban található ANG II, ami intrarenalis ANG II termelésre utal és amit eddig kevesen vizsgáltak.

Tartós vérnyomás-szabályozásban a vesének elsőrangú fontossága van; tartós vérnyomás-emelkedés csak akkor jöhet létre, ha a vérnyomás és natriuresis eltolódott; más szavakkal, normális vesében a nyomás-emelkedés addig biztosítja a só- és vízkiválasztást, amíg a vérnyomás újra nem rendeződik. ANG II ezt a nyomás-natriuresis görbét olymódon szabályozza, hogy a rendes só- és folyadékürítést csak emelkedett vérnyomásnál biztosítja.

Bán András dr.

A hypothalamus — agyfüggelék — mellékvese tengely és az immun-közvetített gyulladás. Chrousos, G. P. (Developmental Endocrinology Branch, Nat. Inst. of Child Health and Human Development, Nat. Inst.-s of Healt, Bethesda, USA): New England J. of Med., 1995, *332*, 1351.

Az utóbbi években rendkívüli mértékben gazdagodtak az ismereteink a hypothalamus-agyfüggelék-mellékvese [Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)] tengely és az immun-közvetített gyulladásos reakciók közti kölcsönhatásokat illetőleg.

A hypothalamus-agyfüggelék-mellékvese tengely. A HPA tengely és a szisztémás szimpatikus, valamint mellékvesevelőrendszer a stresszrendszer perifériás tagjai, amelyek fenntartják az alap- és stresszel összefüggő homeostasist. E rendszer centrális komponensei a hypothalamusban és az agytörzsben helyezkednek el. A stresszrendszer számos különböző circadian, neuroszenzorikus, vér eredetű és limbikus szignálra válaszol, ide sorolhatók az immun-közvetített gyulladásos reakciók által termelt cytokinek, a tumor nekrózis faktorα (TNFα), az interleukin-l (IL-l) és az interleukin-6 (IL-6) is.

Az aktivált stresszrendszer megváltoztatja a cardiovascularis funkciót és a közti anyagcserét, továbbá gátolja az immunközvetített gyulladást.

A corticotropin releasing hormon (CRH) és a centrális stresszrendszer noradrenerg neuronjai egymást stimulálják.

A hypothalamus nucleus paraventricularis (NPV)-ának mediális parvicellularis csoportja CRH-t termel és azt az agyfüggelék portális rendszerébe juttatja, a közbülső csoport arginin vasopressin (AVP)-t ürít ugyanoda, a lateralis csoport pedig főleg CRH-t produkál és az agytörzs stresszrendszerének a noradrenerg és más neuronjait idegzi be. Más NPV CRH-neuronok a nucleus arcuatus proopiomelanocortin-tartalmú neuronjait innerválják, valamint a hátsó agy és a gerincvelő fájdalom kontrolláló neuronjait.

A CRH a corticotropin szekréciót is stimulálja az adenohypophysis corticotrop sejtjei által.

A NPV parvicellularis neuronjai óránként kétszer vagy áromszor ürítenek CHR-t és AVP-t az agyfüggelék portális rendszerébe. Kora reggel, amikor ezek az impulzusok elérik a csúcsot, megnövelik a corticotropin és cortisol impulzusok gyakoriságát.

Az immun-közvetített gyulladásos reakció. Az immunrendszer állandóan és csendesen elpusztítja, gyengíti és leválasztja az ártalmas ágenseket és a károsított szöveteket. Lokálisan a kiserek kitágulnak, permeábilisabbak lesznek, ezáltal nő a véráramlás és a plazma exsudatio, a leukocyták összegyűlnek a gyulladási fókuszban. A gyulladásos reakció sejtjei vagy a vérből érkeznek vagy lokálisan keletkeznek, emellett cytokinek, lipid mediatorok és neuropeptidek termelődnek.

Az afferens érző rostok és a postganglionaris szimpatikus neuronok befolyásolják a gyulladást. Az érző rostok nemcsak jelzést adnak a központi idegrendszernek, hanem pro- és antiinflammatorikus neuropeptideket (substance P vagy somatostatin) is szecernálnak a gyulladás helyére. Ugyanezt teszik lokálisan a postganglionaris szimpatikus neuronok, a centrális stresszrendszer perifériás tagjai.

A HPA tengely hatásai az immun-közvetített gyulladásos reakcióra

Az adrenocorticalis hormonok. A glucocorticoidok gyulladásellenes és immunsuppressiv sajátságaik révén felbecsülhetelen értékűek számos betegségben. Hatással vannak a keringő leukocyták forgalmára és gátolják számos funkciójukat, pl. cytokinek produkcióját. Hatásuk azon alapszik, hogy a glucocorticoid érzékeny gének transcriptiós rátáját vagy a gyulladásos proteinek messenger RNS-ének a stabilitását változtatják meg.

Több circadian immun funkció okoz betegséggel kapcsolatos napszakos változásokat, amelyek a plazma glucocorticoid koncentráció napszakos variációjával egyeznek meg; pl. a késleltetett hiperérzékenységi reakció, amely különösen érzékeny glucocorticoidokra, legkifejezettebb este, amikor a glucocorticoid szekréció alacsony és leggyengébb reggel, amikor a szekréció csúcsot mutat.

Az agyfüggelék hormonok. A HPA tengelyben szereplő corticotropinnak és β-endorphinnak immunpotenciáló és proinflammatorikus sajátsága van, a gyulladás helyén keletkező β-endorphin hatásos helyi fájdalomcsillapító.

A hypothalamus hormonok. A CRH-nak és talán az AVP-nek is mind in vivo, mind in vitro proinflammatorikus hatása van. Gyulladások helyén nagy mennységű immunreaktív CRH található, főleg a járulékos immunsejtekben és a gyulladásos exsudatumban, pl. rheumatoid arthritisben a betegek synovialis folyadékában és Hashimoto-thyreoiditisben a pajzsmirigyben.

Az immun-közvetített gyulladásos reakciók hatásai a HPA tengelyre

Gyulladásos stresszben a HPA tengely aktiválásában a cytokinek és az immun- és gyulladásos reakciók más résztvevői játszanak főszerepet.

A három cytokin — a TNFα, az IL-l és az IL-6 — a fő felelős a HPA tengely aktiválásáért. Ezek ebben a sorrendben jelennek meg, a termelő sejtjeiket is aktiválják. A glucocorticoidok — a HPA tengely végtermékei — gátolják a cytokinek termelődését, de az IL-6-ot potenciálják. A stresszrendszer végtermékei, a catecholaminok úgy befolyásolják a gyulladást, hogy stimulálják az IL-6-ot, amely gátolja a másik két cytokint, stimulálja a glucocorticoidokat és indukálja az akutfázis-választ.

Más gyulladásközvetítők — az interferon α és γ, interleukin-2 (IL-2), epidermális növekedési faktor, transzformációs növekedési faktor β, prostanoidok és a vérlemezkeaktiváló faktor — ugyancsak részt vehetnek a HPA tengely szabályozásában. A NPV CRH- és AVP neuronjain receptorok vannak a prostanoidok és a vérlemezkeaktiváló faktor számára.

Bizonyos cytokinek, így az IL-2 és IL-4 glucocorticoid rezisztenciát idézhetnek elő a T-sejtekben a glucocorticoid receptor affinitásának csökkentésével.

Kölcsönhatások a HPA tengely és az immun-közvetített gyulladás között

Rövid és hosszú idejű alkalmazkodások. A HPA tengely krónikus aktiválása vagy egy krónikus gyulladás kölcsönös védő adaptációt eredményez. Így pl. az endogén Cushing-szindrómás betegek immunsuppressiója enyhe, ami a glucocorticoidok iránti tolerancia növekedésére utal és bár a

neutrophilia és eosinopenia fennáll, a lymphocyták fenotípusa és funkciója e betegeken megegyezik az azonos korú és nemű egészségesekével.

A CHR gátló substance P mennyiségének a növekedése a hypothalamusban szerepet játszhat a CRH neuronok suppressiójának a mechanizmusában gyulladáskor. A cytokinek és az interferon γ megemelkedett szintje is fékezheti a HPA tengelyt, blokkolva a CRH stimuláló hatását az agyfüggelékre és a corticotropinét a mellékvesére. Ez figyelhető meg szeptikus sokk, AIDS és trypanosomiasis esetében, amikor megromlik a mellékvese válasza stresszre vagy exogén CRH-ra és corticotropinra.

A reproduktív hormonok befolyása. Az autoimmun betegségek általában nagyobb mértékben érintik a nőket, mint a férfiakat. Állatkísérletben az androgének gátolják, az ösztrogének stimulálják az immunválaszt, de a hatásmechanizmus nem ismert.

Zavarok a HPA tengely és az immunközvetített gyulladás kölcsönhatásában

A HPA tengely hibái. Gyulladásra adott túlzott HPA válasz utánozhatja a stressz vagy hypercortisolemia állapotát és így növeli az érzékenységet fertőző ágensekre és tumorra, de fokozza az ellenállást autoimmun vagy gyulladásos betegségekkel szemben.

Ezzel szemben a csökkent HPA válasz a glucocorticoid hiány állapot képét mutathatja, növeli az ellenállást fertőzésekkel és neoplazmával szemben, de fokozza az érzékenységet autoimmun vagy gyulladásos betegségek iránt.

(Hasonló sajátságokat észleltek erősen beltenyésztett patkányokon, amelyek közül a Fischer-patkányok ellenállók, a Lewis-patkányok érzékenyek gyulladásos betegségekre.)

Az aktív rheumatoid arthritises betegek egy részének alacsony vagy normális circadian plazma corticotropin és cortisol koncentrációja van, megemelkedett IL-1 és IL-6 plazma koncentráció ellenére. Az ilyen betegek gyengén reagálnak nagy műtéti stresszre, annak ellenére, hogy postoperative drámaian megemelkedik a plazma IL-1 és Il-6 szintjük.

Az adatok arra mutatnak, hogy az ilyen rheumatoid arthritises betegekben a HPA tengely csökkent válaszadásának genetikai rendellenesség az oka, de családok prospektív vizsgálata vagy olyan identikus ikrek nyomon követése, akik közül egyikük érintett, nem történt.

A CRH-nak a magatartásra gyakorolt számos hatását ismerve, nem meglepő, hogy az ilyen HPA tengely hiba esetén gyakori a fáradtság, ingerlékenység, sőt depresszió.

A glucocorticoid célszövetek hibái. A célszövetek glucocorticoid reziztenciája is okozhat súlyos immun-közvetített gyulladást.

Rheumatoid arthritisben a keringő leukocyták glucocorticoid receptorainak a koncentrációja kb. 50%-ra csökken. Steroid rezisztens asztmában a T-lymphocyták glucocorticoid receptorainak affinitása kifejezett, de reversibilis csökkenést mutat. A betegek kis részében, ahol az irreversibilis, kongenitális szindromára kell gondolni. Az AIDS betegek egy részében is csökkent affinitást mutatnak a leukocyták glucocorticoid receptorai cortisolra. Végül degeneratív osteoarthritisban a chondrocytákon a glucocorticoid receptorok mintegy a felét teszik ki a normális porcsejteken jelenlévőknek.

A terápia perspektívái. Az autoimmun gyulladásos betegségek kezelésére elsősorban a glucocorticoidok választhatók. Mindazokkal az anyagokkal, amelyek erősítik a CRH hatását és átjutnak a vér-agy barrieren, megelőzhetők a gyulladások hypofunkcionális HPA tengellyel bíró, érzékeny egyéneken. Ugyanakkor ezek az ágensek korrigálják a CRH hiány központi idegrendszeri szimptomáit is. A substance P-antagonisták várhatóan megfordítják a CRH suppressiót krónikus gyulladásos állapotokban és egyúttal lokális gyulladásellenes hatásúak.

A szeptikus sokk pathogenesisében szereplő TNFα és IL-1 ellen talán felhasználható az IL-6 ismert gátló hatása e cytokinekre, esetleg glucocorticoidokkal kombinálva. A veleszületett vagy szerzett glucocorticoid rezisztencia — rheumatoid arthritisben, asztmában, AIDS-ben — mechanizmusának tisztázása elvezethet olyan terápiához, amely érzékennyé teszi a szöveteket vagy azok immunsejtjeit glucocorticoidokra.

Végül a Δ^5-adranelis androgének immunpotenciáló hatása az 1 típusú helper T-sejtekre jól alkalmazható szisztémás lupus erythematosusban és az AIDS végstádiumában. Lupusban a dehydroepiandrosteron kezelés ugyanis prospektiv, placebóval kontrollált vizsgálatban kimondott klinikai javulást eredményezett minimális mellékhatásokkal.

M. Odorfer Magdolna dr.

A hyperventilációs syndroma. Steurer J. és mtsai (Abteilung für Angiologie. Medizinische Poliklinik, Dept. für Innere Medizin, Universität Zürich, Rämistr. 100, CH-8091 Zürich, Svájc): Dtsch. med. Wschr., 1995, *120,* 884.

A hyperventiláció definició szerint a metabolikus igénynek nem megfelelő légzés, amit az arteriás CO_2 tenzió csökkenése kísér. Ha a hypocapnia tüneteket okoz, akkor ezeket a hyperventilációs syndroma elnevezéssel illethetjük. Klinikai szempontból akut és kr. hyperventilációs syndromát lehet elkülöníteni. Az akut eset felismerése és kezelése általában nem okoz nehézséget. A krónikus hyperventilációs syndromán belül elkülöníthető egy recidiváló (1 hónapon belül több roham) és egy perzisztáló forma (a $paCO_2$ tartósan kisebb 4 kPa-nál). A krónikus forma szinte mindig további kezelést igényel és prognózisa is rosszabb. Elengedhetetlen az alapos neurológiai vizsgálat is, mivel cerebralis folyamatok (pl. tumorok) is okozhatják.

A hyperventilációs syndromát előidéző kórfolyamatok alapvetően fiziológiai-organikus és psychés-emotionalis csoportra oszthatók. Az élettani okokhoz a magaslati tartózkodás, láz, terhesség és a menstruációs ciklus lutealis fázisa tartozik, míg az organikus okok közé az asthma bronchiale, tüdőembolia, intersticialis tüdőbetegségek, balszívfél-elégtelenség, krónikus fájdalom, központi idegrendszeri laesiók. A psychés-psychiatriai formák közé a félelem, pánik, depressio, szimuláció és az idiopathiás alakok sorolhatók, de bizonyos gyógyszerek is kiválthatják (pl. acetilszalicilsav, alkoholelvonás és neuroleptikumok). A psychogen hyperventiláció és a félelem kapcsolatában még nem egészen tisztázott, hogy melyik az ok és melyik az okozat. Félelem, harag és stressz fiziológiásan is fokozza a ventilációt és kissé csökkenti az arteriás CO_2 tensiót. A hyperventilációs syndromában szenvedők CO_2 parciális nyomása azonban már nyugalomban is alacsonyabb, mint az egészségeseké és már kis légzési frekvencia-emelkedés symptomaticus hypocapniát okoz. Lum feltételezése szerint a betegek egy jelentős részében egyszerűen rossz szokásról van szó. Mások szerint különböző etiológiai faktorok komplex interakciója (pl. psichoszociális stresszhelyzet, depresszív hangulat és egyéb tényezők, így lázas infectio vagy önmagában banális fájdalom) eredményezi a hypocapniás tüneteket, melyek azután a szorongás fokozásával circulus vitiosust indítanak el. A hyperventiláció az arteriás CO_2 tensiók csökkentése mellett a paO_2-t és a pH-t emeli. A paO_2 azonban a hyperventiláció első perceiben feltehetően a kaotikus légzési minta és a megnövekedett holttérventiláció miatt csökken. Átmenetileg emelkedik a Hb, Htk és az összfehérje értéke. Az összkalcium az összfehérje értékével párhuzamosan nő, ezért rövid hyperventiláció során az ionizált kalcium koncentrációja nem változik, csak többórás hyperventiláció után kezd csökkenni.

A hyperventilációt a keringési rendszer részéről tachycardia, az első percekben a vázizomzat ereinek átmeneti vasodilatatiója miatt a perifériás érellenállás és a vérnyomás csökkenése kíséri. A perctérfogat az első percekben emelkedik, majd csökken, mivel a vénás visszaáramlás és a myocardium oxigénellátása csökken. A bőrben néhány perc hyperventiláció után vasoconstrictio alakul ki. A hyperventiláció a coronariákon is vasoconstrictiót és a myocardium vér- és oxigénellátásának csökkenését okozza. A betegek egy részénél anginaszerű panaszoktól függetlenül EKG-eltérések (ST- és T-változások) alakulnak ki. Az ok nem tisztázott, feltételezhetően vegetatív dysregulációról van szó. Béta-blockoló kezelés mellett az EKG-eltérések nem alakulnak ki. Az ergonovin és az acetylcholin mellett az akaratlagos hyperventiláció a Prinzmetal angina diagnosztikájában, coronariaspasmus provokációjára is használatos.

A jellegzetes neurológiai eltérések közé a paraesthesiák és tetaniás görcsök tartoznak, melyek már a hyperventiláció 20—30.

másodpercében kialakulnak. A korábbi nézettel szemben nem az alacsony ionizált kalciumszinttel, hanem az alkalosissal és hypocapniával függnek össze. A hyperventiláció az agyi ereken vasoconstrictiót és hipoperfúziót okoz. Az ebből adódó szöveti hypoxia magyarázza a szédülést, látászavarokat. E hatás az agy-koponya sérülések esetében therapiásan is kiaknázásra kerül. Az arteriás pCO_2 4,6 kPa-ról 3,7 kPa-ra történő csökkenése a koponyaűri nyomást 25—30%-kal csökkenti. A hosszan tartó hyperventiláció egészségesekben is bronchoconstrictióhoz vezet, így az asthma bronchiale diagnosztikájában is felhasználható.

A krónikus-recidiváló forma tünetei közé a szédülés, látászavarok, acralis paraesthesiák, perioralis zsibbadás és az ujjak tetaniform görcse, extrem esetekben átmeneti sensoros hemitünetek tartozhatnak. Nem ritkán koncentrációképesség csökkenés, zavartság, személyiségváltozás jelentkezik. Gyakori a légszomj, a dyspnoe típusosan nyugalomban és nem fizikai megterhelés kapcsán lép fel. A betegek megfigyelésekor feltűnhet, hogy sokat ásítanak és sóhajtoznak. Számos beteg panaszol atípusos mellkasi fájdalmat, melynek oka pl. az intercostalis légzőizmok elfáradása lehet, szívizomischaemia csak a legritkábban alakul ki. Egy vizsgálat szerint a betegek 52%-ban cardiovascularis, 25%-ban idegrendszeri és 6%-ban légzési tünetek jelentkeznek.

A krónikus formák diagnosztikájában újabban egy olyan sémát javasolnak, melyben 3 perces akaratlagos hyperventiláció során a végkilégzési levegő CO_2 tartalmát mérik. Pozitív esetben nyugalmi légzés esetén a végkilégzési pCO_2 4 kPa-nál kisebb és a 3 perces hyperventiláció utáni 10. percben is alacsonyabb marad, mint 4 kPa. Fontos tényező a diagnosztikában hogy a beteg panaszai akaratlagos hyperventilációval reprodukálhatók-e. Ischaemiás szívbetegség vagy Prinzmetal angina esetén a coronariaspasmus veszélye miatt a hyperventiláció kivitelezése nagy körültekintést igényel. A cerebralis perfúzió csökkenése miatt cerebrovascularis betegségekben az eljárás kontraindikált.

A kezelés első és legfontosabb eleme a beteg felvilágosítása a panaszok és a kóros légzés közötti kapcsolatról. A nem gyógyszeres lehetőségek közé a megfelelő légzéstechnika, a lassúbb hasi légzés elsajátítása, a rohamok kezdetekor az orron át történő légzés áll. További lehetőségként a biofeedback vagy a relaxáció jön szóba. A béta-blockolók az esetek 60%-ában javítják a tüneteket. A benzodiazepineket a gyógyszerfüggőség veszélye miatt mértékkel kell alkalmazni. Kifejezett szorongás, pániktünetek esetén antidepresszánsok alkalmazhatók. A legtöbbet vizsgált szer az imipramin. Újabban a selektiv serotonin reuptake-gátlók kerültek a szorongásos betegségek kezelésének középpontjába. Mivel az egyes therapiaformák között összehasonlító vizsgálat még nem történt, a választás az orvos tapasztalatán és a helyi lehetőségeken alapul.

Meződy Melitta dr.

INTENZÍV BETEGELLÁTÁS

Felnőttkori heveny légzési elégtelenségben (ARDS) szenvedő betegek javuló túlélése 1983—1993. Milberg, J A. és mtsai (Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Seattle, USA): JAMA, 1995, *273,* 306.

Szerzők kohort tanulmányban retrospektív analízist végeztek a kórházukban 1983—1993 között, az intenzív osztályon kezelt ARDS-es betegek halálozási arányait összehasonlítandó. 918, 18 évesnél idősebb beteg adatait dolgozták fel, akiknek az ARDS szokásos kritériumainak kellett megfelelniük. A betegek primer rizikófaktorai között 37%-ban szerepelt szepszis szindróma, 25%-ban „nagy" trauma, az egyéb okok között masszív transzfúzió, gyógyszer-túladagolás, gyomortartalom aspirációja, égés stb. A szeptikus betegek legalább 2 tünetét mutatták a szisztémás infekciónak és legalább egy tünetét az arra adott szisztémás válaszoknak. Mivel más tanulmányok arra utalnak, hogy a beteg életkora, az ARDS oka és talán a nem is, egymástól függetlenül kapcsolódnak az ARDS halálozásához, a szerzők az átlagos halálozási rátákat először ezen faktorokkal társítva értékelték, standardként használva ezek 11 éves eloszlását. Minden rizikócsoportban kiszámították az idő függvényében a halálozási rátákat. A traumás betegek adatait az Injury Severity Score-hoz illesztették, amikor rendelkezésre állt, az APACHE-II. score adataihoz is. A halálozás trendjének alakulását logisztikus regressziós analízissel vizsgálták.A regressziós modell által becsült halálozást összehasonlították a megfigyelt halálozással.

1983—1987 között az átlagos halálozási arány 53—68% között volt észlelhető trend nélkül, 1989—1990-ben kismértékű csökkenés jelentkezett, majd 1991-ben a halálozás 50% alá esett és folyamatosan csökkent 1993-ig (32%). A legnagyobb csökkenés a fiatalabb korosztályban jelentkezett. A szeptikus betegek halálozása élesen csökkent 1990-től (67%-ról 41%-ra, illetve korillesztés után 49%-ra). Ez a csökkenés primeren a 60 évnél fiatalabb életkori csoportban jelent meg, itt a halálozás 58%-ról 26%-ra csökkent. A nyers és az illesztett adatok között nem volt szignifikáns különbség, amikor az életkor vagy az APACHE-II. score szerinti megoszlást alkalmazták. A regressziós analízis szignifikáns éves mortalitás csökkentést írt le a traumával kapcsolatos ARDS esetében, de ez a rend megszűnt az életkorhoz és az ISS-hez való illesztést követően. Egyéb ok előidézte ARDS-ben is mortalitáscsökkentést figyeltek meg.

A tanulmány figyelemre méltó, mivel azonos intézetből származnak az adatok: a diagnózisok, kritériumok azonosak és az adatgyűjtést végzők személye is változatlan. A halálozási arány csökkenése 1989 óta minden rizikócsoportban megfigyelhető volt, legkifejezettebb azonban a 60 éven aluli szeptikus betegekben volt. A tanulmány legfontosabb korlátja, hogy a gyűjtött adatok alapján képtelenek voltak az egyes speciális kezelések (permisszív hyperkapnia, surfactant) szerepét vizsgálni. Számos magyarázat lehetséges az ARDS-halálozás csökkenésére: a betegség kevésbé súlyos, a kritikusan súlyos betegek supportiv kezelése javult, a kísérleti gyógyszeres terápia hatásos volt, random éves variáció volt. Az első feltevés igaznak bizonyult traumás ARDS esetére, de nem a szeptikus esetekre. A tanulmány szerzői felhívják a figyelmet az új terápiás eljárások úgynevezett „történeti" kontrolljának csapdáira.

Agócs Klára dr.

Az „orvosilag kilátástalan" minősítés alkalmazása a „nem reszuszcitálandó" rendelésekben. Curtis, J. R. és mtsai (Division of Pulmonary and Critical Care, University of Washington Medical Center, Rm-12, Seattle, Wa 98195, USA): JAMA, 1995, *273,* 124.

Az újraélesztés (CPR) mellőzése a betegnek vagy hozzátartozójának kérésére az amerikai kórházakban általános gyakorlat lett az elmúlt 10 év során. Újabban az „orvosilag értelmetlen" indokot is sokan erkölcsileg elfogadhatónak tartják, amikor is sem a beteget, sem annak hozzátartozóját/képviselőjét nem vonják be a döntésbe. Egyes kórházakban ez része lett a kórházi protokollnak.

Különbséget kell tenni a kvantitatív és a kvalitatív kilátástalanság között. Előbbiben, a kvantitatív kilátástalanság (= esélytelenség) eseteiben a beteg kéthetes túlélésének és szervi működései visszatérésének valószínűsége igen csekély (az általánosan elfogadott 1%-os határérték alatt van). A kvalitatív kilátástalanság (= értelmetlenség) esetén az újraélesztésnek vannak esélyei, de a beteg várható életminősége alatta marad a szakmailag minimálisnak tartottnak. Sem a definíciókban nincs egységes álláspont, sem az elvek klinikai alkalmazásáról eddig nincsenek adatok.

A fogalom alkalmazásának ellenzői az alábbi érveket hozzák fel:
— felhasználható a beteggel való megbeszélés elkerülésére
— takarékoskodást leplezhet
— a haszontalannak tartott betegek újraélesztésének elkerülését szolgálhatja.

A tanulmány készítői azt vizsgálták, hogy
— milyen gyakran kerül az alapelv klinikai alkalmazásra
— vajon a rezidensek használják-e az elvet arra, hogy elkerüljék a beteggel erről a kérdésről való beszélgetést
— mennyire értik az alapelvet a belgyógyászati osztályokon dolgozó rezidensek.

A felmérést két olyan amerikai kórházban végezték, ahol a fenti elvet már legalább három éve alkalmazzák. A rezidenseket a felméréshez való csatlakozásuk után hetente telefonon kérdezték ki.

Az eredmények azt mutatták, hogy a rezidensek minden esetben konzultáltak a kezelést irányító szakorvossal.

A 145 „nem reszuszcitálandó" rendelés 63%-ában (91 esetben) szerepelt az „orvosilag kilátástalan" minősítés, de csak 12%-ban (17 beteg) volt az a rendelés egyedüli oka. Utóbbiak közül kvantitatívan kilátástalan 7, kvalitatívan kilátástalan 6, mind kvantitatívan, mind kvalitatívan kilátástalan 4 beteg volt. Közülük egy esetben a beteg nem, csak hozzátartozója értett egyet a minősítéssel. A 17 beteg közül 9 képes volt kommunikálni; mindegyikükkel megbeszélte az újraélesztés kérdését a rezidens. 2 esetben a beteg kommunikációra képtelen volt, de volt hozzátartozója; közülük az újraélesztésről csak az egyikkel tudtak beszélni. Hat beteg sem kommunikációra nem volt képes, sem hozzátartozó nem volt elérhető; náluk a kilátástalanság magyarázata négy esetben kvalitatív, egy esetben kvalitatív és egy esetben kettős volt.

A „kvantitatívan kilátástalan" vagyis „esélytelen" minősítés összesen 75 betegnél állt fenn. A rezidensek közül 12 orvos 5% és 9 fő 10% fölé helyezte legalább egy esetben a túlélés valószínűségét. Azon 11 eset közül, amikben ezt a minősítést sem a beteggel, sem hozzátartozójával nem tudták megbeszélni, 4 betegnél 5%-os, 1 betegnél 30%-os esélyt adtak a rezidensek a sikeres újraélesztésre.

Ez a minősítés az alábbi állapotokkal mutatott összefüggést: szervi elégtelenség, nem fehér bőrszín, a túlélés valószínűsége.

A szerzők úgy értékelik, hogy a rezidensek jelentős része félreérti és/vagy rosszul alkalmazza a kvantitatv kilátástalanság fogalmát. Fontosnak tartják ezért konszenzus és világos alapelvek kialakítását és azok beépítését az orvosképzésbe. A bőrszín jelentőségének kapcsán érdemesnek tartják a szerzők a faji előítéletek és a szociálisgazdasági helyzet szerepének további vizsgálatát.

A „kvalitatívan kilátástalan" vagyis „értelmetlen" minősítést 61 betegre alkalmazták. Közülük 40 képes volt kommunikálni, de csak 26-tal (65%) beszélte meg a rezidens az életminőség kérdését.

Ezen minősítés az alábbi tényezőkkel korrelált: perzisztáló vegetatív állapot, immobilitás, önálló táplálkozásra való képtelenség, kezelhetetlen fájdalom, kor (>75 év!).

A szerzők megállapítják, hogy a kommunikációra képes betegek 35%-ával a rezidensek nem beszélték meg az életminőség kérdését, holott közismert, hogy a betegek általában többre értékelik saját életminőségüket, mint a kezelőorvosok. Hangsúlyozzák, hogy a fenti rendelés lehetőségét megengedő kórházi protokolloknak az életminőség megvitatását a beteggel vagy hozzátartozójával kötelezővé kell tennie.

Bede Antal dr.

KÉPALKOTÓ ELJÁRÁSOK

Myotonia dystrophiás betegek agyának mágneses rezonancia vizsgálata. Hashimoto, T. és mtsai (Department of Pediatrics, University of Tokushima School of Medicine, Kuramoto cho 2, Tokushima 770, Japan): Brain Development, 1995, *17*, 24.

A myotonia dystrophica (M. D.) autosomalis dominans betegség, a kóros gén a 19-es chromosomán van. Legfontosabb tünetei: klinikai és elektromos myotonia, izomdystrophia, hypogonadismus, szellemi elmaradás. A betegeket az elmúlt évtizedekben különböző képalkotó eljárásokkal vizsgálták. Ebben a tanulmányban szerzők 13 betegnél (7 congenitalis és 6 felnőtt típus) készítettek mágneses rezonancia (MR) koponyafelvételeket. A felnőtt csoport diagnosisát a jellegzetes klinikai kép alapján állapították meg. A congenitalis forma kórismézének alapja az izomhypotonia, a facialis diplegia, a légzési és táplálkozási nehézségek és ha előfordult, az anyai myotonia volt.

Mind a 7 congenitalis eset oldalkamrája igen tág volt, hatban a periventricularis fehérállomány és/vagy a centrum semiovale elsötétedett. A corpus callosum elvékonyodott négyben, az agytörzs megkisebbedett kettőben, a kisagyi fehérállomány egy gyermekben károsodott.

A felnőtt típus 6 esetéből ötben mutatkozott féltekei sötét terület, kamratágulat csak egyszer fordult elő.

Az IQ-t significansan alacsonyabbnak találták congenitalis M. D.-ban (39), mint felnőtt típusában (86).

A congenitalis csoport átlagéletkora a vizsgálat idején 5,9, a felnőtté 35,8 év volt. A 13 esetből csak kettő volt fiú (3, ill. 8 éves), a többi mind nőnemű. A felnőttek közül négy az anyja volt négy congenitalisnak.

Az irodalmi adatok szerint a kamratágulat és a sötét velőállomány újszülöttekben is előfordult és az Apgar-értékkel függött össze.

Szerzők szerint az agyi elváltozásokért nem kizárólag genetikai, hanem perinatalis tényezők is „felelősek".

A congenitalis és a felnőtt csoport között a fehérállományi eltérésben és a kamratágulatok számában nagy különbség volt, míg a kéregatrophiát mindkettőben hasonlónak találták. Az alacsonyabb IQ tehát a fehérállomány elváltozásával kapcsolatos. A c. callosum elvékonyodása nem befolyásolta az IQ-t, amire bőven találunk párhuzamot a callosotomiás esetekből.

3 táblázat, 4 ábra, 17 irodalmi idézet.

Máttyus Adorján dr.

Melanoma malignum: stagins egész test pozitron emissziós tomographiával és 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose-zal. Steinert, H. C. és mtsai (Dept. of Medical Radiology, Univ. Hospital, Zürich): Radiology, 1995, *195*, 705.

A melanoma malignum gyakorisága növekszik, és a hatékony terapiához szükséges a pontos staging (ill. a metastasisok kimutatása megbízható módszerrel). A keresztmetszeti képalkotó eljárások igen érzékenyek a morphologiai elváltozásokra, de pl. a normális méretű nyirokcsomóban lévő metastasis kimutatására nem alkalmasak. A pozitron emissziós tomographia (PET) lehetőséget ad arra, hogy metabolikus tracerrel detectálják a malignus szövetet; ez az anyag a pozitronsugárzó F-18 izotóppal jelzett fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG). Az FDG uptake ugyanis emelkedett melanoma malignumban.

A szerzők 33 beteget vizsgáltak egész test PET-val, olyanokat, akiknek ismert melanoma malignum metastasisuk volt, vagy pedig frissen diagnosztizálták náluk a melanoma malignumot. A metastasisra gyanús betegeket alávetették CT, MRI v. mindkét vizsgálatnak is. Hisztológiai vizsgálatok is történtek.

A szerzők mind az alkalmazott vizsgálómódszerekről, mind a kapott eredményeikről részletesen beszámolnak. 53 ábrázolódott laesióból, 40 bizonyult melanoma metastasisnak, ebből egész test PET-val 37 volt korrektül kimutatható. 3 cutan metastasist (átmérőjük <3 mm) nem sikerült kimutatni. A PET korrektül kizárta 10, a hagyományos keresztmetszeti képalkotó eljárásokkal gyanúsnak talált elváltozásoknál a malignitást, ezt finomtű-biopsziával is megerősítették. 6 betegnél a PET új metastasist mutatott ki.

A malignus laesiók kimutatásának szenzitivitása 92%, a specificitás klinikai információk nélkül 77%, klinikai információkkal 100%.

Az eredmények alapján az egész test FDG PET effektív képalkotó eljárás a melanoma malignum metastasisainak kimutatásában.

Pásztor Tamás dr.

Az élő vesedonorok spirál CT vizsgálatának értékelése. Rubin, G. D. és mtsai (Dept's of Radiology and Surgery Stanford University School of Medicine Stanford, CA 94305-5105): Radiology, 1995, *195*, 457.

Az élő vesedonoroknál a műtét előtti kivizsgálás részeként hagyományos angiográfiát és urográfiát végeznek. Ezek a vizsgálatok a veseerek számának, anatómiai helyzetének, valamint a vizeletelvezető rendszer esetleges anomáliáinak a felderítését szolgálják. A szerzők a spirál CT angiográfiás vizsgálat lehetőségeit elemzik, hogy az milyen hatékonyan pótolja az említett hagyományos radiológiai vizsgálatokat. Felmérésükben 12 potenciális vesedonor vizsgálatait értékelik. Valamennyi betegnél elvégezték a spirál CT és a hagyományos angiográfiás vizsgálatokat. A kontrasztanyagos CT és az angiográfiák után 5 perccel a-p irányú hasfelvételt készítettek a vizeletkiválasztó és elvezető rendszer

megítélésére. A 12 potenciális donor közül 11-nél történt nefrektomia. A hagyományos és spirál CT angiográfiák eredményeit összehasonlítva a veseerek számában, anatómiai lefutásában eltérést nem találtak. Fontosnak tartják megemlíteni, hogy a többirányú és 3D rekonstrukciók sokkal pontosabb információt adtak a perihiláris ágakról, mint az axiális síkú képek. A szerzők szerint a spirál CT angiográfia érdemileg helyettesíti a hagyományos angiográfiát a vesedonorok kivizsgálásában. Nem elhanyagolható, hogy a CT vizsgálat olcsóbb, alacsonyabb a betegek és a vizsgálók sugárterhelése és a beteg számára kevésbé kényelmetlen.

Puskás Tamás dr.

A spirál CT vizsgálat diagnosztikus értéke az aorta disszekció kimutatásában. Zeman, R. K. és mtsai (Dept. of Radiology, Georgtown University Medical Center Washington DC 20007): A. J. R., 1995, *164,* 1375.

A szerzők az aorta disszekcióra gyanús esetekben végzett spirál CT vizsgálatok és az azt kiegészítő többirányú és 3D rekonstrukciók diagnosztikus hasznosságát elemzik. A CT vizsgálatok indikációját a hirtelen kialakuló mellkasi fájdalom és az aorta disszekcióra gyanús mellkas rtg felvétel jelentette. A vizsgálatokat 100—150 ml kontrasztanyag beadása után végezték, a nyaki nagyerek eredésétől a rekeszig. A CT vizsgálatok hatásosságát a sebészi, angiográfiás, valamint klinikai vizsgálatok eredményei alapján értékelték. Összesen 23 beteg spirál CT vizsgálatát végezték, de többirányú és 3D rekonstrukciós képeket csak 13 betegnél készítettek. A 23 betegnél csak az axiális felvételek szerint 15 valós negatív, 7 valós pozitív és 1 álpozitív eredmény született. A 7 disszekció közül 3 esetben az axiális képeken az intima repedésének pontos kiterjedése nem volt biztonsággal meghatározható. A többirányú és 3D rekonstrukciós képeken az anatómiai viszonyokat sokkal pontosabban tudták tisztázni. Bár az esetszám alacsony, de az eredmények alapján a spirál CT vizsgálat a rekonstrukciókkal kiegészítve alkalmas az aorta disszekciók pontos, gyors diagnosztizálására.

Puskás Tamás dr.

Nodularis sarcoidosis a májban és a lépben. 32 eset elemzése. Warshauer, D. M. és mtsai (University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill): Radiology, 1995, *195,* 757.

Sarcoidosisos betegek májában tűbiopsiával 24—79%-ban, lépében 24—59%-ban mutattak ki granulomás elváltozásokat. CT vizsgálattal a sarcoidosis többnyire a máj és a lép megnagyobbodásában mutatkozik, de az esetek 5—15%-ában multiplex hypodenz gócok is kimutathatók. Ezek összetéveszthetők egyéb gócos májfolyamattal, lymphomával, metastasissal, gyulladásos góccal. A szerzők e probléma elemzése céljából retrospektíve feldolgozták 32 gócos hepatolienalis sarcoidosisos betegük anyagát. Hasi vagy általános tünetei 19 betegnek voltak az alapbetegséggel összefüggésben, mint hasi fájdalom, fogyás, rossz közérzet, láz, hányinger, hányás. Érdekesnek tartják azt a megfigyelésüket, hogy a 11 esetben elvégzett angiotensin-convertase enzymvizsgálat 10 esetben emelkedett értéket mutatott. CT vizsgálat 16 betegben mutatott hepatomegaliát, 17 esetben pedig multiplex hypodenz gócokat a májban. Utóbbiak nagysága 0,2—1,9 cm között változott. 26 betegben mutatott a CT különböző mértékű lépmegnagyobbodást, ami 6-ban meghaladta a 18 cm maximális átmérőt. Valamennyi beteg lépében 0,3—2,0 cm méretű hypodenz gócok ábrázolódtak. Ezek a gócok a lépben és a májban növekedésük során összeolvadó tendenciát mutattak. 22 esetben a CT egyidejűleg nyirokcsomó-megnagyobbodást is mutatott a különböző hasi és retroperitonealis régiókban. Három esetben történt ismételt kontroll CT vizsgálat. Ez egy esetben steroid kezelés után 5 hónappal a gócok és a nyirokcsomók megkisebbedését mutatta. 28 esetben készült a CT vizsgálat időszakában mellkasi röntgenfelvétel, ezek közül 21 mutatott különböző fokozatú hilusi és tüdősarcoidosisra utaló képet. Átlag 17 hónappal később 19 esetben készült kontroll mellkasfelvétel, mely 14 esetben változatlan volt, a többiben progressiót vagy javulást egyaránt mutatott. A tüdőfolyamat dinamikája és a májban-lépben kimutatható gócok között nem találtak összefüggést. Különösen nehéz a kórisme megközelítése az esetek azon mintegy 25%-ában, melyekben a mellkasi kép negatív és a CT adenopathiát sem mutat.

Laczay András dr.

2-(fluorin-18)-fluoro-2-deoxy-d-glycose PET értéke a hasnyálmirigyrák képének megítélésében. Stollfuss, J. C. és mtsai (University of Ulm): Radiology, 1995, *195,* 339.

A pancreas carcinoma gyógyításának egyetlen lehetősége napjainkban is a korai szakban történő sebészi eltávolítás, ezért a korai szakban való felismerés létkérdés. Ultrahang és CT vizsgálat segítségével ugyanis a hasnyálmirigy alaki elváltozásait ma már ábrázolni tudjuk, sok esetben nem lehet azonban eldönteni azt, hogy az alaktani elváltozást idült gyulladásos folyamat vagy rosszindulatú daganat okozza-e. A malignus szövetekben fokozott glycolysis és az ennek során helyileg fokozott glycose felhasználás azonban lehetőséget jelent a pancreas carcinoma korai szakában is a pozitron emissziós tomographiával (= PET) történő képi kimutatásra. A fluor izotóppal jelölt fluoro-deoxy-glycose (FDG) ugyanis a tumorban jelentős mértékben halmozódik, ez PET technikával feltérképezhető és mennyiségileg is elemezhető. A szerzők átlag 8 héttel műtét előtt 73 beteg FDG-PET vizsgálatát végezték el pancreas térfoglaló folyamat jellegének tisztázása céljából. 250—350 MBq aktivitású FDG befecskendezése után 60 perccel végezték a PET leképezést. Betegeik között 43 carcinoma mellett 30 idült pancreatitis szerepelt. A CT vizsgálat 41 rákos esetből 33-ban vezetett helyes diagnózishoz, a 30 idült pancreatitis esetből pedig hétben carcinoma téves pozitív kórisméjét állapította meg. A FDG-PET vizsgálat a helyileg fokozott aktivitás kimutatásával 41 esetben tette lehetővé a carcinoma kórisméjének megállapítását, 27 esetben pedig az idült pancreatitis melletti állásfoglalást. Ez a malignitásra vonatkozólag 93% sensitivitást és specificitást jelent. Az eljárás tehát komoly gyakorlati lehetőség az ultrahang vagy CT vizsgálattal észlelt morfológiai pancreaselváltozás jellegének elbírálására, az idült pancreatitis és a carcinoma megbízható preoperatív elkülönítésére.

Laczay András dr.

Sugaras hegre utaló mammographiás elváltozás 40 esetének szövettani lelete. Frouge, Ch. és mtsai (Hopital de Bicetre, France): Radiology, 1995, *195,* 623.

A sugaras heg az emlőben jóindulatú elváltozás, központi fibroelastikus magból és ebből sugarasan kiinduló ductalis szerkezetből áll. Általában kis kiterjedésűek, de a nagyobbak láthatóvá válnak a mammographiás felvételeken és röntgenképi megjelenésük alapján gyakran nem különíthetők el a hasonlóan sugaras szerkezetű carcinomáktól. A szerzők 6 év alatt 57 esetben láttak sugaras hegre utaló képet műtét előtt készített mammographia képein. Ebből 10 esetben a felvételek minőségét tudományos feldolgozás céljaira nem találták kielégítőnek, 2 esetben erősen malignitásra utaló mikromeszesedés is ábrázolódott, további 5 eset pedig nem felelt meg a sugaras heg vonatkozásában megkövetelt irodalmi kritériumoknak. Így végül is 40 eset volt alkalmas az összehasonlító elemzésre. A 40 eset kórszövettani feldolgozása során mindössze 20 bizonyult valóban sugaras hegnek. Nyolc esetben sugaras heggel szövődött carcinoma képét találták, 12 pedig puszta carcinomának bizonyult. A mammographiás képek gondos elemzése során nem találtak értékelhető különbséget a jóindulatú és a rákos esetek között. Következésképpen minden sugaras heg képét mutató esetben a mammographiát követnie kell a sebészi eltávolításnak és a kórszövettani vizsgálatnak. A műtéti radikalitás mérlegelésekor figyelemre méltó, hogy a szerzők anyagában előfordult carcinomák viszonylag jó prognózisúnak bizonyultak.

Laczay András dr.

Gyermekek tompa hasi trauma következtében létrejött lépsérülésének követése CT vizsgálattal. Benya, E. C. és mtsai (Childrens National Medical Center, Washington): Radiology, 1995, *195,* 685.

A hemodinamikailag stabil lépsérülések gyermekkorban műtét nélkül is sok esetben eredményesen kezelhetők. A műtét lehetőség szerinti mellőzése gyermekkorban különösen fontos a splenectomia utáni sepsis fokozott veszélyei miatt. Nincs kialakított álláspont arra vonatkozólag, mennyi ideig kell szorosan ellenőrizni és kezelni a gyermekeket a sérülés után konzervatív kezelés esetén. A szerzők ehhez kívántak támpontot nyújtani, mikor a lépsérülés súlyossága és CT-vel ellenőrzött gyógyulásának időtartama között kerestek összefüggést. Összesen 112 lépsérült gyermek közül intézetükben 10 év alatt 9 került műtétre, 103 részesült konzervatív kezelésben. Ezek közül 37 járt vissza rendszeresen ellenőrzésre, melynek részét képezte a CT vizsgálat is. A CT vizsgálatokat esetenként a sérülés utáni 2 hét és 11 hónap közötti időben végezték. A lépsérülés súlyosságát a kis laceratiótól a többszörös szakadásig a CT kép alapján négy fokozatba sorolták. Az 1—2 súlyossági csoportba tartozó 15 esetben a CT vizsgálat 4 hónapon belül teljes gyógyulást mutatott. 11 sérülés tartozott a 3. súlyossági fokba, ami 3 cm-nél kiterjedtebb szakadást jelent, ezek közül 6 hónapon belül gyógyult 10. 4. fokozatú sérülést 11 esetben észleltek, ezekben a gyógyulás ideje 11 hónapig is elhúzódott. A bemutatott képek között szerepel 3. fokú lépszakadás, melynek 6 hónap utáni utolsó kontroll CT képe teljesen normális viszonyokat mutat. Bemutatják egy 4. fokú lépsérülés képsorát is, melyen 11 hónap múltán a lépben csak kevés meszesedés emlékeztet a történtekre. A CT kép nemcsak a sérülés megítélésében segít, hanem támpontot ad arra nézve is, mikor érdemes a gyógyulást CT-vel ellenőrizni. 1—2 fokú sérülést kéthavonta, 3. fokút 3 havonta érdemes CT vizsgálattal ellenőrizni, 4. fokúnál 6 hónap után, amit szükség szerint további 3 hónap múlva kell ismételni.

Laczay András dr.

A panaszokat okozó tarsalis os naviculare accessorium megítélése MR vizsgálattal. Miller, T. T. és mtsai (Columbia-Presbyterian Medical Center, New York): Radiology, 1995, *195,* 849.

A csontrendszer számos normál variációjának értékelése sokszor okoz gondot, hiszen egyrészt a variációként ismert elváltozás is lehet panaszok fenntartója, másrészt pedig nagy hiba lenne a variációkat kórosnak értékelni általában. Jó példa erre akár az os trigonum, akár az os naviculare accessorium és sok hasonló. Ha ilyen variáns csontképletek fájdalmasak, esetenként indokolt eltávolításuk. Nem könnyű azonban annak eldöntése esetenként, hogy valóban ez a beteg panaszainak okozója. Ezt a műtét eredményessége már csak utólag igazolhatja — ha igazolja. A szerzők hét esetben végezték el a röntgenfelvételen kimutatott os naviculare tarsale accessorium mágnesrezonanciás vizsgálatát. Öt betegnek a láb medialis részén volt körülírt fájdalma a csontvariánsnak megfelelő területen, kettőnek pedig kevésbé körülírt, bizonytalan jellegű lábpanaszai voltak. A MR vizsgálat alapja az, hogy a csontvelőben lévő vizenyő a T_1 súlyozott képen alacsony jelintenzitással ábrázolódik, a T_2 súlyozott és zsírsuppressióval készült képeken pedig fokozott jelintenzitást mutat. Az ábrázolás szempontjából mindegy, hogy a vizenyő traumás vagy gyulladásos eredetű. A körülírt fájdalmakról panaszkodó öt beteg MR képén az os naviculare accessoriumnak megfelelően csontvelői vizenyőre utaló elváltozást láttak, ami három esetben kiterjedt az os naviculare határos részére is. A bizonytalan, nem ide lokalizálódó panaszokkal járó esetekben hasonló rendellenesség a MR képeken nem ábrázolódott. Két esetben a csontképletet eltávolították, szövettani feldolgozása osteonecrosist igazolt. A MR vizsgálat tehát a fenti értelemben alkalmas a variáns csontképletek esetleges kóros jelentőségének preoperatív elbírálására. Ebben eddig is segítséget jelentett a csontscintigraphia, a MR azonban rendelkezik a morfológiai viszonyok egyidejű ábrázolásának előnyével is.

Laczay András dr.

Mértéken felül sok a rtg-felvétel Nagy-Britanniában. Meijer van Putten, J. B.: Ned. Tijdschr. Geneesk., 1995, *139,* 744.

A brit eü-ben feleslegesen sok rtg-felvételt készítenek, az ellenőrző bizottság megállapította, hogy 5 rtg-fotóból 1 feleslegesen készült (The Independent, jan. 18). A jelentés címe: „Megjavulásoddal hogyan érhetsz el a radiologiával nagyobb eredményeket". Andrew Foster, a bizottság elnöke arra mutat rá, hogy a röntgensugár lényegesen segíti a betegellátást, de egyúttal káros is a hatása, ezért korlátozottan használandó. Szerinte a rtg-felvételek 20%-a klinikailag szükségtelen. A háziorvosok a rtg-felvétel kérésével nyugtatják meg a nyugtalan páciensüket, azt a hitet keltve, hogy mégis történik velük valami. Tulajdonképpen ez egyfajta technikai placebo. A kórházakban a segédorvosok akkor kérnek rtg-felvételt, amikor a specialista nincsen jelen, érthető, hogy biztosítani akarják magukat. Gyakran készíttetnek rtg-fotót, amit a specialista nem is néz meg. Az egyik kórházban a felvételek 75%-át azok sem nézik meg, akik ezeket rendelték és néha naponta 2 identikus rtg-felvételt csináltatnak. Az elmúlt időkben gyakran próbálkoztak rendet teremteni, de a hatás csak rövid ideig mutatkozott, egy idő múlva a régi helyzet állt elő. A harrow-i Northwick Park Hospitalban a problémát megoldandó, a falakon nagy színes postereket függesztettek fel (BMJ, 1995, *310,* 640—642). Ezeken felsorolták, milyen esetekben szükséges rtg-fotót csináltatni. Az egyik ilyennek a címe: *Klinikailag mikor szükséges a koponya rtg-vizsgálata?* (az ápolásba vételnél ne csináltass rtg-felvételt); a trauma utáni eszméletvesztésnél, az amnesiánál (de ha a rtg-felvétel normális, küldd haza a beteget), penetrálás gyanúja esetén, vagy ha a beteg nehezen megközelíthető (alkoholizált vagy epilepsiás). Megjegyzés: a koponya egyszerű sérülése nem indikálja a rtg-fotót. Enyhe fejsérülésnél a cervikális csigolyákról nem szükséges rtg-fotót csináltatni.

A posterkiállítás után vizsgálták a hatást: 1989 és 1990 között az elsősegélyrészlegen 16 000 beteg jelentkezett, 2 év múlva a koponyasérülés utáni rtg-fotók aránya 56%-ról lecsökkent 20-ra. Az abdominális rtg-felvételek száma pedig 31%-ról 7-re csökkent. A boka és a cervikális gerincoszlop sérüléseinél a fotók száma nem változott. Azokat a betegeket, akiknél fej-, vagy bokasérülés történt, de nem készült náluk rtg-felvétel, levélben megkérdezték egy év múlva, hogy megtudják, nem következett-e be náluk valamilyen nyilvánvaló következmény. A vizsgálók hangsúlyozták, hogy az elsősegélyrészlegnél azelőtt sem volt kiugró a kért rtg-felvételek száma. 1000 betegenként 53 rtg-felvétel történt, ez kedvezőbb a máshonnan megjelent közlemények adatainál.

Ribiczey Sándor dr.

KATASZTRÓFA MEDICINA

Milyen baleset lehetséges egy nukleáris erőműben Franciaországban? Le Corre, A.: Urgences Médicales, 1995, *XIV,* 22.

Franciaország elektromosáram-szükségletének 75%-át a 20 telephelyen működő 54 nukleáris erőmű fedezi. Bár ezek tervezése, megépítése és felszereltsége ugyan maximális biztonságot nyújt, de balesetek mégis mindig lehetségesek.

A baleset súlyossága a környezetbe kikerült radioaktivitás féleségétől és mennyiségétől függ. Forrása a franciáknál a kis, kerek lapocska formájú uránium-oxid, ami különleges tartályokban van elhelyezve. Ez az első védőgát. Az „üzem"-anyagot víz hűti, folyamatos keringéssel egy fémből készült különleges rendszerben. Második védőgát tehát ez. Végül a speciális szigetelésű betonkörfal, ami a keringő hűtőfolyadékot megszűri s egyben a harmadik védőgátat jelenti. A baleset súlyosságát bármely védőgát, bármilyen (akár együttesen bekövetkező) meghibásodása határozza meg.

Ha a radioaktív anyag kijut a környezetbe, az egészségügyi ellenintézkedések megindítása és folyamatos fenntartása a Környezetvédelmi Felügyelet illetékességébe tartozik. Legfontosabb teendő a sújtott terület lezárása, ha kell, akkor kiürítése és pereventív célzattal a jódkészítmények biztosítása, majd szétosztása a populáció körében.

Ez idő szerint a baleseti valószínűség legnagyobb azokban a franciaországi reaktorokban, amelyeket víznyomásos reaktoroknak ismernek, illetve neveznek. Ezekben a balesetek legtöbbször a gőzgenerátor csővezetékének megsérüléséből erednek; súlyosságuk rendszerint csekély. Ilyen típusú balesetek már világszerte többször is előfordultak, akárhánynak semminemű egészségügyi kihatása sem volt. Közülük a leghatalmasabb baleset az USA-ban (Tree Miles Island) történt, emberi egészségkárosodások nélkül.

Cselkó László dr.

Csernobil — 8 év után. Bertin, M., Lallemand, J., Hubert, D.: Urgences Médicales: 1995, *XIV,* 16.

A Csernobilban történt baleset után 8 évvel vajon lehet-e már mérleget készíteni az ott keletkezett egészségkárosodásokról?

Lehet, de csak részlegesen. Túl korai volna, mert egyes késői hatások — mint például a cancerogen effektus — nem tisztázhatók s nem zárhatók le véglegesen. Pontos, teljes egyenleg, az erősen hiányos (például a dózisokra vonatkozó) információk következtében nem készíthető. Rendkívül nehéz volt megállapítani azoknak a tájékoztatásoknak szavahihetőségét, melyeket a volt Szovjetunió (ex-SZU) államainak hatóságai és médiái adtak. Az viszont kiderült, hogy Csernobilban teljesen figyelmen kívül hagyták az 1979-ben az USA-ban (Harrisburg, Tree Miles Island) történt reaktorerőművek baleseteinek tanulságait, jóllet ezek közzététele megtörtént.

A csernobili balesetnél azonnal, vagy az első órában az erőmű 3 alkalmazottja vesztette életét. További 238 személy kapott besugárzást; ezek közül mintegy 50-en voltak legerősebben sugárfertőzöttek, radioaktív gázok és aeroszolok belégzése következtében. Utóbbiak csoportjában gyakoriak voltak a radiologiai — tehát nem termikus eredetű — bőrkárosodások, égési sérülések is: közülük 2 hónapon belül 28 személy meghalt. Az erőműben egyébként tűzvész is kitört; eloltása 10 napot vett igénybe.

Kiürítési zóna meghatározása az erőművet körülvevő, 30 km-es sugarú körre történt. Ebből a zónából kereken 135 ezer személyt telepítettek ki. Súlyosbította a baleseti helyzetet, többször is, az erősen sugárszennyezett eső; így számítani kellett az evakuáció esetleges kiszélesítésére. Tekintettel arra, hogy a fertőző sugárforrás a caesium-137 volt (30 éves periódussal), a kitelepítést véglegesnek lehetett tekinteni.

A sugárfertőzés az ex-SZU-ban Ukrajna és Fehéroroszország területeit sújtotta legerősebben. Emelkedett, magas sugárszint értékeket más országokban — Skandináviában, Lengyelországban, Görögországban, Bulgáriában, Németország bajor területén — is észleltek.

*Egészségi állapot*tal kapcsolatos problémák egész sora került felszínre. A pszichoszomatikus zavarok minden típusa előfordult s a balesetet tették felelőssé a kardiovaszkuláris (infarktus!) és gasztrointesztinális (ulcus!) kórképek kialakulásáért is. A szovjetrendszer összeomlásának körülményei a további adatok hitelességét alaposan megtépázták.

Egy információ azonban nem vitatható, s ez a (gyanított) carcinogen hatásra vonatkozik. Fehéroroszországban megfigyelhető volt, hogy a gyermekkori pajzsmirigykarcinómás esetek száma emelkedő tendenciát mutat a baleset után. Így 1986—1989 között 17, 1990-ben 29, 1991-ben 59, 1992-ben 66, és 1993 első 8 hónapjában már 58 ilyen esetet regisztráltak. Leukémiákra és egyéb karcinómákra vonatkozó adat jelenleg nincs. Ez érthető, mert az ionizációs sugárhatás által indukált karcinómák csak hosszú (10 év körüli) idő elteltével mutatkoznak. Definitív értékelés jelenleg még túl korai lenne.

Mégis gyakran felvetődik az a kérdés, hogy mennyi karcinómás esetre lehet számítani a csernobili baleset következtében? A most még szinte megválaszolhatatlan kérdésre, hasonlítsuk össze a hirosima—nagasaki atombombák összesített adatait a csernobili baleset következményeivel.

A Japánban ledobott bombák összesen több mint 200 ezer embert öltek meg, akik a robbanás, a hő és a heveny sugárkárosodás miatt vesztették életüket. A 280 ezer túlélő között viszont, az azóta eltelt 45 évben, mindössze 400—500 karcinómát (tehát a szokásosnál kevesebbet!) találtak.

Ezzel szemben Csernobilban 240 személynél volt a heveny sugárkárosodás bizonyítható, ebből 31 fő meghalt. Itt azonban a radioaktív „maradék"-ok jelentették a súlyosabb kockázatot (a japánhoz viszonyítva, közel 100-szorosan nagyobb mennyiségben). A külső besugárzást a fertőzött talajból kapták, a belső besugárzás pedig az inkorporált sugárszennyeződésű ivóvíztől és élelmiszerektől eredt. Az egyenleg készítésénél majd figyelembe kell venni a sugárzó anyag felezési idejét s azt is, hogy a karcinómák felfedezését különböző időtartamú (de legtöbbször hosszú) latenciaperiódus előzi meg. A körülmények és lehetőségek ismeretében kimondható, hogy „jövőbelátó" megállapításoknak értelme nincs.

A *gyermekkori pajzsmirigy-karcinómák* egész problematikáját mielőbb tisztázni kell; ezek karakterisztikájáról sokféle nézet kering, többnyire megoldást kereső célzattal. Ennek a súlyos és meglehetősen bonyolult gondnak rendbetétele szakemberek kollektív munkáját igényli.

A pajzsmirigy-karcinómák hatékony kezelése és megelőzése jódkálium (130 mg-os) tablettákkal történik a felnőtteknél és 12 évesnél idősebb gyermekeknél; 2—12 éveseknek fél, 2 éven aluliaknak negyed tabletta adandó.

Franciaországban 4,8 millió tablettát tartanak raktárakban 1986 óta. A kiosztás módozatai azonban még pontosításokat igényelnek. Feltehetően ugyanezt a feladatot találjuk a kelet-európai országokban is.

Cselkó László dr.

HYGIÉNE

Kézmosás — már elfelejtettük Semmelweis tanítását? Jarvis, W. R. (Hospital Infections Program, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA): Lancet, 1994, *344,* 1311.

A morbiditás és mortalitás egyik fő oka — világszerte — a kórházban szerzett fertőzés. Egyre több súlyos beteget vesznek fel, az invazív beavatkozások száma növekszik, csakúgy a betegről betegre terjedő fertőzések száma — a kórházi dolgozók kezei útján. Az egyszerű megelőzés a kézmosás lenne. Mégis dolgozatok bizonyítják, hogy orvosok, nővérek és mások, nem mindig mosnak kezet a betegek vizsgálata előtt és közben. Gyakorlatilag ez a helyzet emlékeztet ugyanarra a szituációra, amellyel Semmelweis Ignác nézett szembe 1847-ben Bécsben. Ő vette észre, hogy a szülésznők által vezetett osztályon kevesebb a fertőzés, mint az orvosok és medikusok által látogatott osztályon. Biztos volt benne, hogy a boncolások során fertőződnek a kezek, a szülésznők nem boncolnak, és miután kötelezővé tette a kézmosást vizsgálat *előtt*, a fertőzések száma drámain esett, akárcsak a mortalitás. Mikor 12 nőbetegnek gyermekágyi láza lett, ahol a medikusok nem bolcoltak korábban, akkor arra a következtetésre jutott, hogy a betegek vizsgálata *között* is klóros vízzel kell kezet mosni. Sajnos akkor csak kevesen hittek Semmelweisnek és szerencsétlenségére felfedezésének publikálását is visszautasította. 1851-ben és 1855-ben is olyan kórházakba nevezték ki, ahol a fertőzések száma igen magas volt és a mortalitás is az eget verte (többek szerint bosszúból küldték a frontra. — *Ref.*), de antisepticus programja ezeken a helyeken is szignifikánsan csökkentette a fertőzést és a mortalitást. Csak 1857-ben publikálta néhány megfigyelését, majd 1865-ben bekövetkezett halálakor is sok híres orvos becsmérelte tanait.

A kórházi epidemiológia és fertőzéskontroll fejlettsége ellenére is nagyon nehéz Semmelweis teóriáját a hétköznapi praxisba átültetni. A korai 70-es években a kórházi fertőzéseket kontrolláló program már nem annyira a környezeti tényezők vizsgálatán alapult, hanem a betegközpontú fertőzés megelőzésén, név szerint a kézmosáson. Akkor már ismerték a kórházi dolgozók gyakori kézmosás utáni csökkent mikrobaflóráját. Legbiztosabb a szappanos kézmosással történő mechanikus kéztisztítás, majd bizonyították az antisepticus vagy antibacterialis ágensek alkalmazása utáni baktériumölő képességet is és a hosszú időtartalmú utóhatást. 1980-ban az US Centers for Disease Control szakmai levele állapította meg, hogy „a nosocomialis fertőzések legfontosabb megelőző procedúrája a kézmosás". Ennek ellenére az intenzív osztályokon és rendelőkben a dolgozók ritkán mosnak kezet a beteggel való érintkezés előtt. Megdöbbentő, hogy a sürgősségi felvételi osztályokon járnak elöl ezzel a nega-

tív példával. Az orvosok sem mossák kezüket gyakrabban, mint a nővérek (orvosok 14—59%-ban, nővérek 25—45%-ban, más kórházi dolgozók 23—73%-ban). Próbálkoztak oktatással, neveléssel, automata kézmosókkal, szakmai tájékoztatókkal, de átmeneti javulás után egyiknek sem volt hosszú távú hatása.

A kifogások számosak: túlságosan elfoglaltak, bőrirritáció lépett fel, kesztyűt viselnek, vagy egyáltalán nem gondolnak rá. Sokan állítják, hogy akkor is kezet mostak, mikor a vizsgálatok után az ellenkezőjét bizonyították a hivatalos szervek.

A gyógyszer rezisztens pathogenek megjelenési gyakorisága növekszik és jelenleg a népegészségügyre a legfőbb veszélyt jelenti (legalábbis az USA-ban... *Ref.*), de mellbevágó felfedezés, hogy ezek a pathogenek (pl. vancomycin rezisztens enterococcusok) a betegeket ápoló személyzet kezeiről származnak. Ha a kórházi dolgozókat nem lehet megnevelni, attól még mondhatjuk a betegeknek, hogy milyen fontos a gyakori kézmosás, de hány orvos és nővér megy el a beteg kérése mellett: legyen szíves mossa meg a kezét először?

(Ref.: amilyen büszkeség egy magyarnak, *hogy a* magyar *Semmelweisről olvashat a világ egyik vezető orvosi szaklapjában, olyan keserűség egyúttal a téma* időszerűsége *Semmelweis halála után 130 évvel. Vajon milyen eredménye lenne egy hasonló felmérésnek* Semmelweis hazájában — napjainkban?...*)*

Novák László dr.

Tengeri fürdőzés gastroenteritist okozó hatásának valószínűsége. Kay, D., Fleisher, J. M., Salmon, R. L. és mtsai (Centre for Research into Environment and Health, Leeds Environment Centre, University of Leeds, UK): Lancet, 1994, *344,* 905.

A tengerparti fürdőzés egészségre gyakorolt hatása tudományos vita tárgya. Betegséget provokáló hatása nehezen támasztható alá. Korábbi tanulmányokban a vízminőség egyetlen mikrobiológiai jellemzője sem bizonyult alkalmasnak a veszély jelzésére.

Ebben a tanulmányban elsőként végeztek randomizált vizsgálatot ezen környezeti hatás vizsgálatára. Részletes kérdőívek kitöltésével, anamnézis felvételével és orvosi vizsgálattal szűrték ki az egyéb befolyásoló tényezőket.

Négy egymást követő nyáron az Egyesült Királyság négy tengerparti üdülőhelyén 1216 felnőtt egyén bevonásával végezték a vizsgálatot. Eredményeiket részben már korábban nyilvánosságra hozták, jelen közleményükben a tengervíz mikrobiológiai jellemzői és gastroenteritist okozó hatása közötti összefüggéseket mutatják be. A résztvevőket fürdőzőkre és nem fürdőzőkre osztották, az előbbi expozíciónak kitett csoport tagjai egy 20 m sugarú kijelölt területen fürödtek 10 percen át és legalább három alkalommal a fejüket is víz alá kellett meríteniük. A vízminőség bakteriológiai vizsgálatára a jelzett helyről félóránként mintát vettek a felszínről és e felszín alatt több meghatározott mélységből. A minták totál és faecal coliform, streptococcus faecalis, totál staphylococcus és Pseudomonas aeruginosa mennyiségét határozták meg.

Az expozíciónak kitett egyének között szignifikánsan gyakoribb volt a gastroenteritis gyakorisága (14,8% vs. 9,7%). A vizsgált öt baktérium közül csak a streptococcus faecalis koncentrációja mutatott összefüggést a gastroenteritis gyakoriságával. 33/dl alatti telepszám esetén nem észleltek megbetegedést, 40/dl felett a gastroenteritis gyakorisága és a telepszám szignifikáns összefüggését észlelték mind a négy vizsgált fürdőhelyen. Mindezek azonban nem jelentik azt, hogy a streptococcus faecalis lenne az egyedüli etiológiai tényező, csak annyit állapítottak meg, bármi is a fertőző ágens (Norwalk vírus?), az a streptococcus faecalissal együtt fordul elő a tengervízben. (A gastroenteritisek jelentős részét vírusok okozzák, ezek izolálása tengervízből azonban a jelenleg használatos módszerekkel nem lehetséges.)

Eredményeik alapján a hagyományosan alkalmazott coliformok helyett a szennyezettséget jobban jelző streptococcus faecalis meghatározását ajánlják a fürdőhelyek vízminőségének vizsgálatakor.

Darnót Gábor dr.

KÖLTSÉG ÉS HASZON

A HMG-CoA reduktáz inhibitorok költség-hatékonyság vizsgálata a szívkoszorúér-betegség megelőzésében. (A HDL-cholesterin növekedés hasznának értékelése.) Hamilton, V. H. és mtsai (Centre for the An. of Cost-Eff. Care, the Montreal Gen. Hosp., Montreal, Quebec, Canada): JAMA, 1995, *273,* 1032.

Az Egyesült Államokban az 1980-as években a hypercholesterinaemiás betegek számának és kezelésének országos felmérését tervezték. E terv elsősorban a nagy rizikójú betegekre vonatkozott, azok diétás és/vagy gyógyszeres kezelésére, valamint magába foglalta az erre fordított költségeket is. Ezt követően számos tanulmány jelent meg különböző cholesterin csökkentő gyógyszerek költséghatékonyság vizsgálatáról. A szerzők nemcsak az egy évre lebontott költséghatékonysággal foglalkoztak, hanem figyelembe vették a különböző rizikófaktorokat is, pl. kor, nem, hypertonia, dohányzás. A szerzők a hypercholesterinaemia kezelésére a 3-hidroxi-3-metilglutaril-koezim A (HMG-CoA) reduktáz inhibitorok közül a lovastatint választották. A vizsgálatban részt vevő enyhe hypercholesterinaemiában (átlag chol.: 6,67 mmol/l, átlag HDL-chol.: 1,16 mmol/l) szenvedő 30 és 70 év közötti nőnek és férfinak nem volt szívkoszorúér-betegsége. A betegek átlag szérum össz. cholesterin értéke a kornak és nemnek megfelelő egyesült államokbeli csoportok 90. percentilesének felelt meg, HDL-chol. szintje pedig megegyezett az USA populáció átlagával. Minden nem- és korcsoportot további 2 csoportra bontottak, egy magas rizikójú (dohányzók, diast. vérnyomásérték 100 Hgmm felett) és egy alacsony rizikójú csoportra (nem dohányzók, 80 Hgmm-es diast. vérnyomásértékkel). Így további összehasonlításokat végezhettek. Az egyéves költségek magukba foglalták a lovastatin tabletta árát (napi 20 mg/nap), 4 orvosi fizikális vizsgálatot, 4 lipid profilt és 4 egyéb biokémiai profilt. Minden adatukat az EXCEL (Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin) tanulmányból, Framingham studyból, a kanadai statisztikai adatokból, a kanadai gyógyszerárakból és egyéb orvosi ellátási költségekből merítették. Az értékelésre számítógépes modellt használtak. A költség-hatékonyságot, mint az orvosi ellátási költség változásának és az életkilátások megnövekedésének arányát fejezték ki, amelybe beszámították az élethosszanti gyógyszeres kezelés költségét, a szívkoszorúér-megbetegedés elkerülése miatti megtakarítások összegét, az egyéb betegségek kezelési költségét, valamint a specifikus gyógykezeléssel kapcsolatba hozható élettartamnövekedést. A lovastatin hatására bekövetkező össz. chol. csökkenést 17%-nak, HDL-chol. növekedést 7%-nak vették (EXCEL study). A lovastatin kezeléssel járó HDL-cholesterin szint emelkedés 40%-kal csökkentette a költség-hatékonyság arányt, azaz javította azt. Főleg azokban az esetekben találták viszonylag jónak az előbbi arányt, akiknek egyéb rizikófaktoruk is volt. A szívkoszorúér-betegséggel nem összefüggő költségek maximum 23%-kal (70 éves korban kezdett kezelés esetén), minimum 3%-kal (30 éves korban kezdett terápiánál) növelték a költséghatékonyság arányt.

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a lovastatin kezelés költséghatékonyság arányát jótékonyan csökkenti az egyéb rizikófaktorok megléte, illetve a kezelés hatására bekövetkező HDL-cholesterin szint emelkedés.

Ábel Tatjána dr.

A coronariabetegség rizikótényezőinek csökkentésére irányuló stratégiák az alapellátásban: melyik a legoptimálisabb a költségek szempontjából? Field, K. és mtsai (dr. Thorogood, M.: Public Health and Policy Department, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London WC1E 7HT, Nagy-Britannia): British Medical Journal, 1995, *310,* 1109.

A coronariabetegség költségei Nagy-Britanniában jelenleg évi kb. 500 millió fontot tesznek ki, a megelőzésre másik 10 milliót fordítanak. Az egészségügyi kormányzat célja a coronariabetegség incidenciájának 40%-kal való csökkentése 2000-re. A kockázati tényezők szűrésére és kezelésére vonatkozóan a háziorvosok már

1993-ban kaptak pénzügyi irányvonalakat, de e programok hatékonysága megkérdőjelezhető volt. Vitatható, hogy a kockázati tényezők szűrésének általánosnak kell-e lennie, vagy csak a nagy rizikójú csoportokra kell-e irányulnia, azokra, akik a legtöbbet nyernének az idejekorán elkezdett kezeléstől. A szerzők egy széles skálán mozgó, különböző mélységű coronaria szűrési és kezelési stratégiák relatív költséghatékonyságát értékelték a háziorvosi ellátásban. A 7480 betegből álló populáción (életkor: 35—64 év) hat prevenciós stratégiát vizsgáltak meg, melyek a kis elemszámú, nagy rizikójú csoportra irányulttól a teljes populációt szelekció nélkül vizsgáló megközelítésig terjedtek.

Az első stratégiában a kezdeti szűrést a vérnyomásmérés és az anamnesis felvétele jelentette, melyhez a többi stratégiában kumulatív sorrendben a dohányzási szokások, a testtömeg-index számítása, az étkezési szokások, a családi anamnesis, végül a szérumkoleszterin-szint meghatározása adódtak. Kockázati tényező meglétekor a további szűrés a még nem vizsgáltakkal egészült ki. A tanulmány fő célja az egy nyert életévre jutó költség meghatározása volt.

A költségek meghatározásánál a következőket vették figyelembe: a szakképesített („grade G") nővérnek az anamnesis felvételére, adminisztrációs munkájára, vérnyomásmérésre, vérvételre, szükség esetén tanácsadásra eső idejének költségei betegenként; a háziorvos egy beteg ellenőrzésére és gyógyszereinek felírására fordított idejének költsége. Figyelembe vették a költségek évi emelkedését is. A potenciálisan nyert életéveket a Framingham-tanulmány adatai (parametrikus modell) alapján becsülték meg a következő 10 évre.

A költségeket legjobban kímélő stratégia a vérnyomásmérés és az érbetegségre utaló kórelőzmény felvétele, mely 310—930 font/nyert évet jelent a férfiak, és 1100—3460 font/évet a nők számára. A dohányzásra vonatkozó adatok hozzáadásával a férfiaknál ez további 400—6300 font/nyert évvel emelkedett. A szűrési stratégiák mindegyike költségkímélőbb volt a férfiakban és a 60 év feletti korosztályban, mint a nőkben és a fiatalabb korcsoportokban. A becsült költségek több mint 70%-át a lipidcsökkentő gyógyszerek tették ki. A költségkímélet akkor volt a legnagyobb, amikor csak a 9,5 mmol/l feletti koleszterinérték esetén alkalmaztak gyógyszeres kezelést (simvastatint).

A közölt számítások nem tükrözték a koszorúér-betegség megelőzésének összes költségét a háziorvosi gyakorlatban, mivel nem tartalmazták a hypertonia szűrésének és kezelésének, valamint a már meglévő coronaria betegség terápiájának költségeit. A csökkentett morbiditással járó megtakarításokat sem becsülték meg, valamint azt a költségnövekedést sem, amit azoknak a betegeknek a kezelése jelent (akár egyéb betegség miatt is), akik a szűrés nélkül nem maradtak volna életben.

A szerzők következtetése: mindenre kiterjedő szűrési és kezelési stratégiák nem hatékonyak a coronariabetegség költségeinek csökkentésére. A költségek szempontjából leghatékonyabb az idős, hypertoniás férfiak szűrése és kezelése, valamint a lipidcsökkentő gyógyszereknek a nagyon magas koleszterinértékek kezelésére való korlátozása.

ifj. Kalabay László dr.

A súlyos légzési elégtelenséggel szövődött Pneumocystis carinii pneumonia intenzív kezelésének költsége és kimenetele AIDS-betegeknél. Wachter, R. és mtsai (San Francisco General Hospital Medical Center, University of California, San Francisco, USA): JAMA, 1995, *273*, 230.

A Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) a hatékony profilaktikus kezelés ellenére az AIDS-betegek leggyakoribb index diagnózisa. Az intenzív kezeléssel és a mechanikus lélegeztetéssel szemben felmerülő kétségek ellenére a PCP talaján kialakult légzési elégtelenség képezi az AIDS betegek intenzív osztályos felvételének leggyakoribb indikációját.

A szerzők a Kaliforniai Egyetem egy oktatókórházában mikrobiológiailag igazolt PCP talaján kialakult, respirátorkezelést igénylő légzési elégtelenségben szenvedő AIDS-betegek túlélési adatait és költségeit elemzik. A vizsgált 1981-től 1991-ig terjedő időszakot 3 részre (1. szakasz: 1981—1985. 2. szakasz: 1986—1988., 3. szakasz: 1989—1991 között) bontották. A 10 év alatt összesen kezelt 113 betegből 28 (25%) volt a kórházból hazabocsátható. A túlélés az egyes időszakaszokban következőképpen alakult: az 1. csoportban 43 betegből 6 (14%), a 2. időszakban 33 betegből 13 (39%) és a 3. időszakban 37 betegből 9 (24%). A hazabocsátás utáni átlagos élettartam 16,2 hónap volt (1—64 hó) és ez az egyes időszakokban hasonlónak bizonyult. A későbbi hospitalizációk száma átlagosan 2,2 volt, a betegek átlag 22,8 napot töltötték haláluk előtt kórházban. A betegek vizsgált intenzív osztályos tartózkodása átlagosan 9,5 nap volt (1—59 nap), az 1. és 3. időszakban hosszabb (10,6 nap), mint a 2. szakban (6,9 nap). Nem volt különbség az egyes csoportokon belül a túlélő és elhalt betegek intenzív osztályos tartózkodásának hosszában. A betegek klinikai jellemzői között annyi különbség volt, hogy a 3. időszakban kezeltek között kevesebb volt a fehér, a homosexualis, több az iv. drog fogyasztó, gyakrabban fordult elő az anamnesisben korábbi PCP és többen részesültek PCP profilaxisban, valamint antiretroviralis kezelésben. A PCP kezelése az egyes csoportokban hasonló volt, de a 2. időszakban (az ekkor megjelenő kedvező közlemények hatására) több steroidot alkalmaztak. A 3. csoportban a pO_2 a kezelés folyamán magasabb volt. A respirátor th. során a 3. csoportban 27%-ban, a 2. csoportban 15%-ban fordult elő ptx. Kialakulására a hosszabb respirátorkezelés és az alacsonyabb CD4 sejtszám hajlamosított, gyakoriságát a bronchoscopia csak kismértékben fokozta. A halálos kimenetelt illetően az alacsony CD4 sejtszám és a ptx bizonyult prediktívnek. A 2. időszak 5 ptx-es és a 3. időszak 10 ptx-es betege mind meghalt. CD4 sejtszám mérésére a 3. időszakban nyílt mód, értéke a túlélőkben $0{,}126 + 0{,}115^* \ 10^9$/L, az elhunytakban $0{,}026 + 0{,}02^* \ 10^9$/L volt. Nem bizonyultak a halálozás szempontjából prediktívnek az AIDS rizikófaktorok, a PCP kezelésének módja, a steroid therapia, a felvételkor alacsony pH, valamint a se albumin, az LDH szint és az APACHE-2 score.

A 113 beteg átlagos kezelési költsége (beleértve az intenzív osztályos kezelés, az intenzív osztály utáni kórházi kezelés és a következő hospitalizációk költségét) 57 875 $ volt (1474 $-tól 261 051 $-ig). Az intenzív osztályos tartózkodás költségei az 1. időszakban átlagosan 43 125 $-t tettek ki, a 2. időszakban ehhez képest csökkentek (25 614 $), a 3. időszakban azonban ismét emelkedtek (46 083 $). Az intenzív osztályos kezelés átlagos napi költsége 4128 $ volt. A 113 beteg teljes kezelési költsége 6 539 713 $-t tett ki. A túlélők átlagos költsége 92 903 $, az elhunytaké 46 334 $ volt. A 2. időszakban kezelt betegek haszonköltség aránya a rövidebb ápolási időnek és a jobb túlélésnek köszönhetően kedvezőbb volt, mint a többi csoporté. A jobb túlélésben feltehetően az adjuváns steroid therapia játszott döntő szerepet. A 3. csoport rosszabb eredményei elsősorban a magasabb mortalitásnak és az elhaltak magasabb kezelési költségének, hosszabb ápolási idejének volt betudható. A betegek klinikai jellemzői szignifikáns módon nem tértek el egymástól.

A szerzők megállapítják, hogy a légzési elégtelenséggel szövődött PCP haszonköltség aránya átmeneti javulás után az elmúlt években csökkent, és alacsonyabb a rákos betegek intenzív kezelésének haszonköltség arányánál. Az egészségügyre fordítható anyagi lehetőségek beszűkülése miatt az USA-ban is egyre nagyobb figyelem fordul egy kezelés költség-haszon arányára. Számolni lehet olyan vélemények megjelenésével, hogy a magas színvonalú, de kevéssé hatékony beavatkozások helyett a társadalom meglevő forrásait a megelőzés és primer ellátás területére csoportosítsa. E racionalis szempontok érvényesítése azonban a dialysiskezeléshez hasonlóan, a gyakorlatban bonyolult, hiszen a technológia megvonása e betegek csaknem bizonyos halálát jelenti.

Meződy Melitta dr.

A női acut cystitis 3 napos antimicrobás kezelése. (Random összehasonlító vizsgálat, különös tekintettel a kezelési költségekre.) Hooton, T. M. és mtsai (Harborview Medical Center, Medison Clinic, 1001 Broadway, Suite 206, Seattle, WA 98122, USA): JAMA, 1995, *273*, 41.

A húgyúti fertőzések (UTI) közül messze kiemelkedik és a leggyakoribb, az USA-ban milliókat érint a heves, gyakori vizelést okozó — egyébként más szövődménnyel nem járó — banális hólyaghurut, mely elsősorban nőkön fordul elő.

A szerzők célja az volt, hogy különböző gyógyszerek hatékonyságát, biztonságosságát és a kezelési költségeket (3 napos kúra) összehasonlítsák és a legmegfelelőbbet ajánlják a kezelőorvosok számára. Így csökkenthető mind a morbiditás, mind az ebből fakadó egészségügyi kiadás. Más korábbi közlemények már foglalkoztak tartós (7—10 nap) kezelés vagy egyszeri „lökés-therapia" eredményeivel. Jelen közlemény 3 napos kezelés hatékonyságáról számol be.

Beteganyag: A Seattle — Washington állam — Egyetemi Egészségügyi Központban jelentkező 18 év feletti nőbetegek. Panaszok: gyakori vizelés, dysuria, erőltetett vizelés (urge jelleg), suprapubicus tájon fájdalom, esetleg hőemelkedés (37,5 °C-ig). A vizsgálati anyagban nem vették be a terheseket, szoptató anyákat, azokat, ahol a láz 37,5 °C felett volt és egyéb jelek a felső húgyutak érintettségére utaltak, fejlődési rendellenességekkel jelentkezőket, tartósan UTI-val kezelteket és a tudottan gyógyszerallergiásokat. A betegek írásbeli beleegyezésüket adták ahhoz, hogy az adatokat tudományos célra felhasználhassák. Az anamnézis, a fizikális vizsgálat, középsugarú vizeletmintavétel, kismedencei vizsgálat, sexualis úton terjedő fertőzés (STD) biztos kizárása, a 3 napos gyógyszeres kezelés computeres feldolgozása, 4—6 nap múlva első kontroll, 12 nap múlva második, 16 nap múlva harmadik kontroll és 4—6 hét múlva késői kontroll — ezek voltak a kritériumok. Standard mikrobiológiai módszerrel végezték a laboratóriumi vizsgálatokat. Statisztikai módszerrel értékelték a gyógyszerek hatékonyságát és a költségeket.

Gyógyszerkombinációk: 160 betegből 4 × 40-es csoportok

I. csoport: trimethoprim — sulphamethoxazol (a magyar Sumetrolim) 2 × 160 mg/800 mg/nap

II. csoport: nitrofurantoin 4 × 100 mg/nap

III. csoport: cefadroxil 2 × 500 mg/nap.

IV. csoport: amoxicillin 3 × 500 mg/nap.

Eredmények: a legjobb eredményt a 3 napos kezelés után hat héttel végzett kontroll alapján az első csoport érte el. *A trimethoprim-sulphamethoxazol* 82%-ban eredményes volt. Költségkihatás: 114 USD. A legkevésbé eredményes a nitrofurantoin volt (61%). A legdrágább kezelés a cefadroxil esetében adódott, ennek ára 155 USD volt. A kórokozó: 88%-ban E. coli. Nemcsak a vizeletből végeztek bacteriologiai vizsgálatot, hanem vizsgálták a perinealis, analis tájat és külön figyelmet fordítottak a vagina gombás elváltozásaira is.

Összefoglalva: Szerzők a komplikációmentes acut női cystitis kezelésére 3 napos 2 × 160/800 mg/die trimethroprim-sulphamethoxazol kúrát ajánlanak, melynek ára alacsony (114 USD), hatékonysága megfelelő, szövődmény vagy mellékhatás nem fordult elő.

Verebélyi András dr.

Az Orvosi Hetilap előfizetési felhívása 1996-ra

A Springer Hungarica Kiadó szeretné bővíteni és egyszerűsíteni az Orvosi Hetilap előfizetési lehetőségeit az elkövetkező évre.

Minden igyekezetünkkel azon vagyunk, hogy az előfizetés megújítása, illetve az új előfizetők bekapcsolódása a lehető legkevesebb gondot jelentse.

Az éves előfizetési díj 1996-ra 5980,- Ft.
Így a példányonkénti 150,- Ft-os árhoz képest 115,- Ft-ért, több, mint 20 %-os kedvezménnyel, folyamatosan juthat az Orvosi Hetilaphoz.

Előfizetési lehetőségek:

1. **Springer Hungarica Kiadónál**
(1075 Budapest, Wesselényi u. 28. Telefon: 251-5676)
A Springer Hungarica Kiadó éves előfizetésre szóló csekket helyezett el a lap 46., 47., 48. számaiban. Kérésére számlát küldünk, igényét a csekk hátoldalán jelezze. Kérjük nyugdíjas és medikus előfizetőinket, hogy telefonon vagy levélben igényeljenek kiadónktól féláras csekket.

2. **Magyar Postánál**
Hírlapkézbesítőknél
Hírlapelőfizetési Irodában, Budapest, Lehel u. 10/a.
Levélcím: HELIR Budapest 1900. Telefon: 270-2229.
Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapüzletági Igazgatósága kerületi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban.

CEFAM

(1g Cefamandol)

INJEKCIÓ

Rendelje meg a MEDIMPEX-től!

MEDIMPEX,
Belkereskedelmi és
Szervíz Igazgatóság
Budapest, XIII. ker.
Lehel utca 11.

medimpex

Kérjük, gondosan tanulmányozza a részletes gyógyszer-alkalmazási előiratot.
Az OGYI által előírt vizsgálatok alapján egyenértékű a hazai forgalomban lévő azonos hatóanyagtartalmú készítményekkel.

Útmutató az Orvosi Hetilap szerzői számára

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetéseket közöl a klinikai kutatás bármely területéről. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a mindennapos klinikai orvosi gyakorlattal szoros kapcsolatban vannak.

Közlünk még folyóiratreferátumokat, leveleket a Szerkesztőhöz, beszámolókat, könyvismertetéseket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti. Az útmutató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

Kéziratok. A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne.

A kézirat tartalmazza: 1. címoldal; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrajegyzék; 9. ábrák, külön mellékletként.

Az oldalszámozást a címoldaltól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címoldalon sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, mely rövidítést nem tartalmazhat, a szerzők neve — az utolsó szerző neve előtt „és" —, a szerzők munkahelye (feltüntetve a várost is), pontos utalással arra, hogy mely szerző mely munkahelyen dolgozik.

2—3. Az összefoglalást magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön lapon. Nem tartalmazhat rövidítéseket. Megszerkesztésénél az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

Célkitűzés, módszer, eredmények és következtetés(ek) lényegre törő megfogalmazása történjék oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt — külön-külön — ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

Az Index Medicusban használt kulcsszavakat kell alkalmazni. Ha ilyen nincs (pl. új gyógyszer esetén), akkor az Index Medicus alapelvei az irányadók.

4. A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni.

5. A kézirat világos szerkesztése különösen fontos az olvasó számára. Az eredeti közleménynél a bevezetőben néhány mondatban meg kell jelölni a kérdésfelvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímet nem kap.

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a módszereket már közölték, csak a metodika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

A kézirathoz csatolni kell klinikofarmakológiai vizsgálatok esetén az illetékes etikai bizottság állásfoglalását, és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia — Egészségügyi Tudományos Tanács állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes. A metodikai részben erre utalni kell.

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámnál az értékek törtként való megadását és a százalék érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

A megbeszélés rész legyen kapcsolatban az ide vonatkozó legújabb ismeretanyaggal, valamint azokkal a megállapításokkal, amelyekből a szerzők a következtetéseket levonták. Az eredmények újszerűsége világosan tűnjön ki.

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A közlemény hossza. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál a 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (30 sor, 60 leütés) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat abc sorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellel elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai" (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsa") írandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

Példák:

Bajusz, S.: Interaction of trypsin like enzymes with small inhibitors. In Proteinase action. Szerk.: Elődi Pál. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1984, 277-298. old.

Casolaro, M. A. Fells, G., Wewers, M. és mtsai: Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-l-antitrypsin. J. Appl. Physiol., 1987, *63,* 2015—2023.

Rónai P., Daubner K.: A Dixon műtéttel szerzett tapasztalataink. Orv. Hetil., 1982, *123,* 2293—2298.

Az idézett hivatkozások száma maximálisan 50 lehet. A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának zárójelben való megadásával történjék.

Az irodalomjegyzék végén meg kell adni a levelező szerző nevét és pontos címét.

7. A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen.

8. Valamennyi ábra címét és a hozzá tartozó esetleges rövidítések magyarázatát egy közös lapon kell megadni.

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

9. A fotók mérete lehetőleg 8 vagy 17 cm széles legyen. Színes ábrák közlésére jelenleg nem tudunk vállalkozni. Korábban már közölt ábra csak a szerző és a kiadó engedélyével közölhető.

Kémiai nevek és rövidítések. Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Ha márkanév említésre kerül, meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

Ortográfia. A köznyelvben meghonosodott idegen szavak írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimologikus írásmód követendő.

A kézirat beküldési helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége Budapest 7, Pf.: 142. 1410.

A közlemények végső elfogadása csak abban az esetben történik meg, ha azok formailag teljes egészében megfelelnek ezen útmutatásnak.

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

A MAGYAR ORVOSI KAMARA ÁLLÁSFOGLALÁSAI

A Magyar Orvosi Kamara Etikai Kollégiumának VI. számú állásfoglalása az eutanáziáról

A Magyar Orvosi Kamara Etikai Kollégiuma szükségesnek tartja, hogy az eutanáziáról véleményt nyilvánítson.

Az eutanázia az orvosnak foglalkozási körében megvalósított szándékos magatartása, mely a gyógyíthatatlan szenvedő beteg halálára irányul. Az aktív eutanázia esetén tevőleges, passzív eutanázia esetén mulasztással megvalósuló magatartásról van szó.

Az eutanáziát végző orvos a halál bekövetkeztének idejét a természetes végnél korábbra helyezi át. Az orvos gyógyításra és a beteg szenvedésének enyhítésére tett esküt és kapott felhatalmazást és nem arra, hogy más ember életét kioltsa. Az ember életének kioltását célzó tevékenység mind az orvosi hivatással, mind az orvosi etikával összeegyeztethetetlen.

A Magyar Orvosi Kamara Etikai Kollégiuma az eutanázia minden formáját elutasítja, ugyanakkor egyetért az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának azon ajánlásával, mely szerint indokolt a terminális palliatív medicina fogalmának bevezetése, ami szándékában nem azonos a passzív eutanáziával. A terminális palliatív medicina az orvosi tevékenység sajátos területe. Célja a végső állapotba jutott, a tudomány mindenkori állásfoglalása szerint gyógyíthatatlan beteg testi és lelki szenvedéseinek csökkentése. Az orvosnak joga kellő mérlegelés alapján a helyes kezelés megválasztása és az eredménytelennek ítélt gyógymód mellőzése, különös tekintettel a következő megállapításokra, tehát ez nem jogellenes mulasztás, hanem a gyógyítás kompetenciájába tartozó döntés. Ez a gyógyítással járó felelősségteljes etikai, szakmai döntés az orvosra nem járhat hátrányos jogkövetkezményekkel. A beteg, illetve hozzátartozójának felvilágosításához a terminális medicinával kapcsolatban a Magyar Orvosi Kamara Etikai Kollégiumának IV. sz. „A betegek tájékoztatásáról" című állásfoglalása irányadó.

„1. A beteg jogosult a saját betegségével, állapotával kapcsolatos valamennyi tény és adat megismerésére. Az ezekről szóló orvosi tájékoztatás elsőrendűen mindig a beteg érdekében történjék és mindenkor a beteg javára szolgáljon..."

„5. A beteg betegségéről és állapotáról történő tájékoztatás legyen a valóságnak megfelelő, tárgyilagos és őszinte..."

„7. A tájékoztatás megadásánál az orvos legyen figyelemmel a beteg egyéniségére, megismert tűrőképességére és egyéb személyi körülményeire (pl. intelligenciaszintjére), a közöttük kialakult bizalmi viszony helyzetére..."

Budapest, 1995. szeptember 21.

Magyar Orvosi Kamara
Etikai Kollégiuma

A Magyar Orvosi Kamara Etikai Kollégiumának VII. számú állásfoglalása az orvosi beavatkozás előtti beleegyező nyilatkozatról (informed consent)[1]

A Magyar Orvosi Kamara Etikai Kollégiumának módosított 4. sz. állásfoglalását „A betegek tájékoztatásáról" a képviselő-testület 1994 áprilisában elfogadta, így a beleegyező nyilatkozat elkészítése minden orvos részére kötelezővé vált.

A Népjóléti Közlöny 1994. 18. számában nem kötelező érvényű ajánlás jelent meg a beleegyező nyilatkozatról.

A Magyar Orvosi Kamara Etikai Kollégiuma jelen állásfoglalásával ismételten egyértelművé kívánja tenni a beleegyező nyilatkozat szükségességét, annak módját és kötelező voltát.

Minden invazív diagnosztikus és terápiás, valamint műtéti beavatkozás előtt szükséges a megfelelő szóbeli tájékoztatás utáni beleegyező nyilatkozat, kivéve, ha a beteg akaratnyilvánításra képtelen vagy közvetlen életveszélyben van.

A nyilatkozatban az orvos aláírásával tanúsítja, hogy tájékoztatást adott a beavatkozás szükségességéről, a várható eredményekről, a kockázatról, a szövődményekről és a beavatkozás elmaradásának következményeiről. A beteg aláírásával megerősíti, hogy a tájékoztatást megértette, a feltett kérdésekre kielégítő választ kapott és ezeknek birtokában a javasolt beavatkozásba beleegyezik.

A különböző klinikai szakágazatokban ezek sajátosságai folytán egymástól eltérő szövegezésű nyilatkozatformulák kialakítására lehet szükség. Célszerűnek tartjuk ezért, hogy a beleegyező nyilatkozatok tartalmát és formáját a Szakmai Kollégiumok mielőbb dolgozzák ki. Ezeket a klinikák igazgatói, illetve az osztályvezető főorvosok saját körülményeikre alkalmazhatják, illetve módosíthatják. Amíg a beleegyező nyilatkozat szövegét a Szakmai Kollégiumok nem készítik el, addig a klinika igazgatójának, illetve az osztályvezető főorvosnak feladata a beleegyező nyilatkozat összeállítása.

A beleegyező nyilatkozatnál figyelembe kell venni, hogy a beteg jogosult a saját betegségével, állapotával kapcsolatos valamennyi tény és adat megismerésére. Az ezekről szóló orvosi tájékoztatás elsőrendűen mindig a beteg érdekében történjék és mindenkor a beteg javára szolgáljon.

A tájékoztatásnál tekintettel kell lenni a beteg adottságaira (tűrőképesség, személyi körülmények, intelligenciaszint) és a betegség jellegére. Kerülni kell a túlzott, szükségtelenül részletekbe menő tájékoztatást, amely a beteg számára éppúgy hátrányos lehet, mint a kellő tájékoztatás elmulasztása.

A vérvétel és a nem invazív diagnosztikus és terápiás eljárások előtt elégséges a szóbeli tájékoztatás utáni beleegyezés. Az ilyen esetekben beleegyezésnek tekinthető, ha

---

[1] A Magyar Orvosi Kamara képviselő-testülete 1995. november 10-i ülésén elfogadta az Etikai Kollégium állásfoglalását az orvosi beavatkozás előtti beleegyező nyilatkozatról, és az alábbi kiegészítő megjegyzést fűzi hozzá:

A betegek tájékoztatásának, illetőleg a beleegyező nyilatkozat beszerzésének kötelezettségét végső soron törvényben szükséges rögzíteni. A betegjogok szabályozását azonban csak komplexen, a szolgáltatást nyújtók jogainak egyidejű megfogalmazásával látjuk biztosíthatónak egységes szerkezetű, új egészségügyi törvény keretében. Megkerülhetetlen, hogy a szabályozás mind a betegekre, mind az ellátókra egyidejűleg történjék meg a jogok és a kötelezettségek vonatkozásában egyaránt. Ennek hiányában felborul az egyensúly, és az ellátó személyzet olyan hátrányba kerül az ellátottakkal szemben, amely defenzív medicina kiteljesedéséhez vezethet annak minden következményével együtt.

a beteg a beavatkozás ellen nem tiltakozik, vagy ráutaló magatartást tanúsít.

A korlátozottan cselekvőképes vagy cselekvőképtelen beteg esetében — a vonatkozó jogszabályi előírások értelmében — a beteg hozzátartozójának vagy törvényes képviselőjének beleegyező nyilatkozata szükséges.

Budapest, 1995. április 8.

Magyar Orvosi Kamara
Etikai Kollégiuma

A Magyar Orvosi Kamara Etikai Kollégiumának VIII. számú állásfoglalása az egészségügyi intézmények (kórházak) privatizálásáról

A Magyar Orvosi Kamara Etikai Kollégiuma 1995. június 17-i ülésén foglalkozott az egészségügyi intézmények privatizálásának orvosetikai vonatkozásával, és egyhangúlag a következő határozatot hozta:

Egészségügyünk komoly anyagi gondokkal küzd. Az Etikai Kollégium szerint ennek ellenére az egészségügy működőképességének biztosítására tett és tervezett intézkedések során az orvosetikai elveket is minden esetben figyelembe kell venni.

A Magyar Orvosi Kamara Etikai Kollégiuma kötelességének tartja, hogy véleménynyilvánításával segítséget nyújtson az egészségügyi intézmények minden olyan átszervezésénél, melyek érzékenyen érintik a betegek kezelésének minőségét. Több ilyen tervezet közül jelen alkalommal az intézmények (kórházak) teljes vagy részleges privatizálásának orvosetikai kérdéseivel foglalkozunk.

A kórház privatizálása történhet a betegek javára, de kárára is.

A betegek érdekét is szolgáló privatizálás az orvosok szakmai véleményének figyelembevétele nélkül elképzelhetetlen.

Annak tudatában, hogy a kamarai törvény értelmében a kamarának jelenleg csak véleménynyilvánítási joga és nem egyetértési joga van, szükségesnek tartjuk, hogy a területi kamara vezetőségének véleménye nélkül ne kerülhessen sor az egészségügyi intézmények még részleges privatizálására sem.

Az orvosi tevékenység évszázados alaptörvénye „salus aegroti est suprema lex" (a betegek érdekében a legfőbb törvény) értelmében fel kell emelni szavunkat, ha a betegek érdekével ellentétesnek tartunk valamely intézkedést, ez adott esetben a privatizálásra is vonatkozik.

Ha a kórházak privatizációja az illetékes területi kamara javaslata ellenére mégis megtörténne, a törvényben biztosított véleménynyilvánítási jog alapján ragaszkodunk ahhoz, hogy a szerződés záradékában a területi kamara véleménye is rögzítésre kerüljön.

Budapest, 1995. november 10.

Magyar Orvosi Kamara
Etikai Kollégiuma

A Magyar Orvosi Kamara Etikai Kollégiumának IX. számú állásfoglalása az orvosi kutatás és véleménynyilvánítás szabadsága és a gazdasági érdekek viszonyáról

A Magyar Orvosi Kamara Etikai Kollégiuma 1995. július 17-i ülésén foglalkozott a kongresszusokon elhangzó előadások gazdasági érdekeket érintő etikai vonatkozásaival és egyhangúlag a következő véleményre jutott:

Kongresszuson vagy szaklapban minden orvos közölheti kutatásainak, vagy klinikai megfigyeléseinek eredményét.

Nem tekinthető hitelrontásnak, ha ezek az eredmények bármely cég érdekét sértik. A kongresszuson minden résztvevőnek van lehetősége az előadáshoz hozzászólva cáfolni az előadó megállapításait. A különböző véleményt vallók tudományos vitában tényekkel győzzék meg a hallgatóságot véleményük igazáról.

Súlyosan sérti a kutatás és a véleménynyilvánítás szabadságát, ha a kutatót (pl. orvost) bejelentett előadás miatt polgári perrel fenyegeti bármely cég.

A Magyar Orvosi Kamara Etikai Kollégiuma minden ilyen törekvés ellen határozottan fellép.

A kutatás etikája megkívánja, hogy az eredmények közlése a valóságon alapuljon és azt soha nem befolyásolhatja egyetlen cég anyagi vagy erkölcsi érdeke sem.

Budapest, 1995. augusztus 3.

Magyar Orvosi Kamara
Etikai Kollégiuma

A Magyar Orvosi Kamara Etikai Kollégiumának X. számú állásfoglalás-tervezete a gazdasági megszorítások orvosetikai vonatkozásairól[2]

Az orvosetika alapelvei nem függhetnek a gazdasági helyzettől. Az alapja ma is „salus aegroti suprema lex", azaz a beteg érdeke legyen a legfőbb törvény. Ennek az etikai elvnek azonban a hazánkban dolgozó orvosok sokszor csak részben tudnak megfelelni. A bevezetett gazdasági kényszer miatt az eddigi szakmai színvonalon sem tudják a betegek ellátását biztosítani.

A Magyar Orvosi Kamara Etikai Kollégiumának feladata felhívni a figyelmet az egészségügyet veszélyeztető egyes gazdasági megszorítások orvosetikai következményeire. Etikailag súlyosan kifogásolható, ha gazdasági döntésekkel megalapozatlan orvosszakmai érdekeket befolyásolnak. Adott esetben az orvos nem keltheti annak látszatát, hogy a gazdasági korlátozás ellenére a beteg optimális ellátásban részesül (lásd informed consent).

A Magyar Orvosi Kamara kötelességeihez tartozik a munkájukat becsületesen ellátó orvosok védelme. A kamara Etikai Kollégiuma szükségesnek tartja ezért annak meghatározását, hogy a beteg kivizsgálásának, gyógyulásának elhúzódásában, vagy annak elmaradásában mennyi a szerepe a betegség természetének, az orvosi munka szervezésének és mennyi a pénzügyi korlátozások következményeinek. Ugyancsak kötelességének tartja a nyilvánosság elé tárni, hogy a jelenlegi gazdasági megszorítások miatt bekövetkező esetleges egészségkárosodásokért nem lehet az orvosokat felelőssé tenni.

Magyar Orvosi Kamara
Etikai Kollégiuma

[2] A fenti tervezet jelen formájában a kamarai tagság tájékoztatását szolgálja, végső formába öntésére a Népjóléti Minisztérium, a Szakmai Kollégiumok és az OEP véleményének kikérését követően kerül sor.

A MOTESZ ÁLLÁSFOGLALÁSAI

A Magyar Orvostudományi Társaságok és Egyesületek Szövetsége (MOTESZ) Elnöksége tárgyalta az Országos Tudományos Kutatási Alap (OTKA) függetlenségével, költségvetési támogatásával kapcsolatos terveket, és a következő állásfoglalást fogadta el:

Az OTKA-t 1986-ban hozta létre a Tudománypolitikai Bizottság a Magyar Tudományos Akadémia kezelésében. 1990-ben a kormány a 99/1990. sz. kormányrendelettel az Alapot önálló intézménnyé tette, amelyet 1991. január 1-jétől független testület irányít. 1993-ban az Országgyűlés törvényt alkotott, amely a legmagasabb jogszabályi szinten az OTKA-t független szervezetként, a költségvetésből támogatott alapként határozta meg.

Az OTKA alapvető szerepet tölt be a hazai tudományos élet fenntartásában mind az egyetemi, mind a kutatóintézeti szférában. Az OTKA esélyegyenlőséget biztosító pályázati rendszer, amelyben érvényesül az anyagi források elosztásának demokratikus alapelve.

Az OTKA működésének kezdeti éveit követően a hazai alapkutatás szerves részesévé vált, amelyre hosszú távon is meghatározóan szükség van, különösen akkor, amikor a tudományos kutatás állami költségvetésből történő támogatása határozottan csökkenő tendenciát mutat.

Különösen 1989 óta nyilvánvalóvá vált, hogy az OTKA az alapkutatások támogatásának legfontosabb forrása lett. A tudományos szabadság egyik feltétele a többforrású finanszírozás megléte, melynek legfontosabb pillére az OTKA támogatási rendszere.

Az OTKA átalakítására, függetlenségének megszüntetésére irányuló törekvések kedvezőtlenül befolyásolják a hazai tudományos kutatás és ezen keresztül a felsőoktatás színvonalát, felgyorsítják a tehetséges, elsősorban fiatal kutatók külföldre áramlását. Ezek a tendenciák határozott visszalépést jelenthetnek az Európához való felzárkózási törekvéseinkben.

A MOTESZ Elnöksége kinyilvánítja egyet nem értését és mélységes aggodalmát a rendszer függetlenségének megszüntetésével kapcsolatos tervekkel és az 1996. évi költségvetésben szereplő keretösszeg csökkentésével.

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

Hol kezdődik és hol végződik a páciens döntési jogköre?

T. Szerkesztőség! Korunkban az orvosi ellátás, ezen belül az orvos—beteg kapcsolat változóban van. Az utóbbit szükséges lenne tudatosan jó mederbe terelni, és ennek érdekében az orvosok optimális magatartásának körvonalait meghatározni. Ezt főleg konkrét, vitatott esetek közös értékelése segítheti elő. Éppen ezért teszem közzé az alábbi rövid esetismertetést, amely sok konfliktus forrása volt.

Egy 40 éves terhes 1990. október 12-én nyert felvételt egy nőgyógyászati osztályra hüvelyi vérzés miatt. Korábban három egészséges, érett gyermeket szült. Anamnézisében említésre érdemes betegség nem fordult elő. Jelen terhességét megelőzően utolsó menzesének első napja február 25-én volt, magzatmozgást először július 26-án érzett. Terhessége szövődménymentes volt. A szülészeti osztályon július 9-én és 23-án elvégzett ultrahangvizsgálat azonban a magzatban multiplex congenitalis abnormitást tárt fel. Ezt a július 24-én és 26-án ugyanott elvégzett ultrahangvizsgálat megerősítette. Eszerint a magzat BPD-je 44 mm, az agyállomány elvékonyodott, az agykamrák nagyfokban tágultak. A thoracalis szakasztól a gerinc nyitott, lumbosacralisan cysticus meningocele észlelhető. A hasfal alsó része is nyitott. A lepény a mellső falon szélével a méhszájon fekszik. Dg.: Grav. s. 19. Spina bifida cystica hydrocephalussal. Omphalocele. Placenta preavia lat.

A terhest mind a szülészeti osztály, mind a genetikai tanácsadó tájékoztatta az élettel összeegyeztethetetlen többes rendellenességről és emiatt ajánlották a terhesség megszakítását. A terhes ezt nem akarta elfogadni és ezért felkeresett egy másik genetikai tanácsadót. Itt az orvosgenetikus a magzat rendellenességét az ún. schisis-típusú abnormitások kapcsolódásának tartotta, és megerősítette ennek letalitását. Azonban a terhesnek arra a kérdésére, hogy megtarthatja-e terhességét, azt válaszolta: igen, mivel az orvosnak csak tájékoztatási és tanácsadási joga van. A döntés joga és felelőssége mindig a terhesé és férjéé. A terhes ezt követően megtartotta terhességét. A terhesség megszakítását — egyrészt vallási okokból, másrészt abban a reményben, hátha a rendellenesség az élettel mégis összeegyeztethető — el kívánta kerülni. Kérte, jegyezzék elő szülésre. Ez október 16-i előjegyzéssel megtörtént (bár nehezményezték, hogy a terhes tanácsukat nem fogadta meg, emiatt kérésének elutasítását és területileg illetékes intézménybe való utalását tartották volna indokoltnak). A már említett hüvelyi vérzés miatt felvételére azonban már október 12-én sor került. Az ágynyugalom ellenére a vérzés erősödött és az 500 ml-t meghaladó vérvesztés miatt — tonusos uterus és ujjnyi vaskos méhszáj mellett — anyai vitális indikáció alapján az ügyeletvezető sürgősségi császármetszést rendelt el. Ennek eredményeképpen október 13-án 3 óra 50 perckor 2140 g súlyú, 36 cm hosszú, Apgar 1-es érté-

kű, meg nem határozható nemű magzatot emeltek ki a méhből, aki az ismert multiplex abnormitás miatt meghalt. Bromergometrinnel történt ablactálás történt, és az asszony a műtétet követő 10. napon távozott.

Az eset több fontos momentuma ad vitára okot.

1. Hibáztatható-e a genetikai tanácsadást végző orvos, hogy nem beszélte rá a terhest az orvosi szempontból indokolt terhesség megszakítására?

2. Az orvosi tanács ellenére megtartott terhesség esetén vissza lehet-e utasítani a terhes kérését a szülés levezetésére egy — területileg nem illetékes — intézetben?

3. Az élettel várhatóan összeegyeztethetetlen magzati rendellenesség ismeretében helyes-e császármetszést végezni?

Kazy Zoltán dr.

T. Szerkesztőség! Dr. Kazy Zoltán levelében felvetett kérdésekre az alábbiakban válaszolok:

1. kérdés: Élettel összeegyeztethetetlen multiplex fejlődési rendellenesség esetén a szakorvos felajánlja a terhesség megszakítását a terhes számára. A terhest ilyen esetben nem lehet „rábeszélni", „csak" felvilágosítani.

2. kérdés: Erre a válasz nyilvánvalóan: nem. A konkrét esetben is a terhes szülését az általa választott intézetben vezették le.

3. kérdés: Anyai vitális javallat miatt végzett császármetszés esete kapcsán (placenta praevia miatti erős vérzés) ugyancsak indokolatlan a kérdés, hogy helyes-e császármetszést végezni élettel összeegyeztethetetlen magzati fejlődési rendellenesség ismeretében, mert az a jelen esetben a magzat állapotától függetlenül, az anya érdekében történt.

Paulin Ferenc dr.

T. Szerkesztőség! — Örömmel teszek eleget a T. Szerkesztőség felkérésének, mivel magam is fontosnak tartom dr. Kazy Zoltánnak az esetismertetése kapcsán feltett kérdéseit. Rám az első kérdés vonatkozik. Az OKI-WHO Családtervezési Központunk Genetikai Tanácsadójában mindennap van genetikai tanácsadás, és azt felváltva hárman-négyen végezzük. Minden bonyolultabb eset azonban hetente megbeszélésre kerül, így az általánosítható elvekért és a súlyosabb döntésekért elsősorban a vezetőnek kell a felelősséget vállalnia.

A genetikai — és általában az orvosi — tanácsadás során három módszer vagy stratégia különíthető el. A régit *„diktáló"*-nak nevezhetjük, vagyis az orvos előírja mit kell csinálnia betegének. Ezt a paternalista módszert a demokratikus hagyományú nyugati társadalmak nem fogadják el. Emellett veszélyes is, mivel így a következmények jogi felelőssége egyedül az orvost terheli. Éppen emiatt is a nyugati orvosi gyakorlatban a *„felvilágosításos"* tanácsadás vált uralkodóvá. Elmondanak mindent (sőt a jogi védelem miatt gyakorta írásos anyagot is átadnak, és/vagy a felvilágosítás tényét a páciens aláírásával is szentesítik), de tanácsot nem adnak, mivel ennek felelősségét nem kívánják vállalni. Számomra ellenszenves ez a magatartás is, hiszen a Pontius Pilatus-féle „mosom a kezeim" gyakorlatot jelenti. A páciens döntéséhez ugyanis ismeretanyag, tapasztalat és bizonyos objektivitás szükséges. Az orvosi felvilágosítás az ismereteket még csak — többé-kevésbé — biztosíthatja, de a tapasztalatot alig, a tárgyilagosságot pedig semmiképpen. Éppen ezért magam a *„tájékoztatással irányított tanácsadás"* módszerét alakítottam ki. Ez lényegében tájékoztatást, majd ennek alapján tanácsadást jelent a tanácsot kérő, a család és a születendő gyermek, valamint a társadalom érdekeinek figyelembevételével. Ennek számomra leghatékonyabb gyakorlati módszere az empatikus megközelítés [„Én az Ön(ök) helyében azt csinálnám...]. Ezt a tanácsadási stratégiát (1—3) a nyugati szakemberek is elfogadták, sőt többen átvételre is érdemesnek tartották. De ennek — a két véglet közötti kompromisszumot vagy átmenetet jelentő — tanácsadási stratégiának alapvető feltétele a tanácsot kérők döntésének tiszteletben tartása, majd ezt követően maximális segítésük.

E bevezetés után térek rá a konkrét esetre. A terhes azzal jelentkezett, hogy „meg kell szakíttatnia terhességét, pedig ő nem akarja". A terhességmegszakításról szóló döntés — az eszméletlenségtől és a korlátozott cselekvőképességtől eltekintve — csak a terhes joga és felelőssége lehet. Ugyanakkor a magzat súlyos, letális rendellenességének ismeretében, mint a jelen helyzetben is, azt tanácsolnám: magam nem tartanám meg ezt a terhességet, inkább a következő terhesség előkészítésére koncentrálnék. A terhes azonban gyakran vallási és egyéb okokra hivatkozva, mégis meg kívánja tartani terhességét. Elfogadom döntését, és lelkiállapotán igyekszem segíteni. (Már csak azért is, mivel csak 1994-ben két olyan, a magzat hydrocephalusának ultrahangos diagnózisa miatt terhességmegszakításra ítélt esetről van tudomásom, amikor megtartották a terhességet és egészséges gyermek született. Elhozták, megmutatták ...)

Nekem a gondot inkább a korlátozott cselekvőképességű párok vagy terhesek jelentik (4). Ilyenek az értelmi fogyatékosok, a tudathasadásban szenvedők, az alkoholbetegek, akiknek gyermekében sokszor a genetikai, nemritkán a teratogén kockázat is magasabb, ráadásul — és ez a legfontosabb — nyilvánvalóan nem képesek a gyermekük felneveléséhez szükséges családi és anyagi feltételek biztosítására. A korlátozottan cselekvőképes esetekben a magyar jog is lehetőséget kínál a megszületendő gyermek védelmére (5—6) — mégis szinte sohasem élünk vele.

IRODALOM: 1. *Czeizel, A. E., Métneki, J., Osztovics, M.:* Evaluation of information-guidance genetic counselling. J. Med. Genet, 1981, *18,* 91—98. — 2. *Czeizel, A. E.:* Genetic counseling clinics in Hungary. Am. J. Med. Genet., 1981, *9,* 75—77. — 3. *Czeizel E.:* Genetikai tanácsadás. Elmélet és módszer. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1981. — 4. *Czeizel E.:* Egy orvosgenetikus etikai gondjai. Kossuth Könyvkiadó, Budapest, 1983. — 5. *Czeizel, A. E.:* The right to be born healthy. The ethical problems of human genetics in Hungary. Alan R. Liss, New York, 1988. — 6. *Czeizel, A. E.:* Ethics and human genetics. Proceeding of the 2nd Symposium of the Council of Europe on Bioethics. Strasbourg, 30 November—2 December, 1993. Council of Europe Press, 1994, 229—231.

Czeizel Endre dr.

GRATULÁLUNK!

A Biogal Gyógyszergyár Rt. Farmamarketing és Információs Osztálya által
az Orvosi Hetilap 38. számában meghirdetett
Klacid 13 + 1 Totó fődíjainak (videómagnó, fényképezőgép, könyvutalvány) nyertesei:

1. díj	**Dr. Patyi Márta**	**Kiskunhalas**
2. díj	**Dr. Ragán Erzsébet**	**Veszprém**
3. díj	**Dr. Szapora Erzsébet**	**Hajdúszoboszló**

További nyertesek:

Dr. Vukmirovits György	Budapest
Dr. Császár Tamás	Zalaegerszeg
Dr. Viszoki Péter	Szolnok
Dr. Rusznák Mária	Debrecen
Dr. Kozma Zoltán	Bakonybél
Dr. Kiss Huba	Veszprém
Dr. Bozsányi Győző	Tiszacsege
Dr. Marosi Csaba	Hajdúnánás
Dr. Lőrinczy Tamás	Debrecen
Dr. Katona Éva	Veszprém
Dr. Szikra Lenke	Székesfehérvár
Dr. Szabó Zsuzsanna	Budapest
Dr. Tóth Dorina	Veszprémgalsa
Dr. Tandori Magdolna	Budapest
Dr. Mityuk Antal	Debrecen
Dr. Kovács Éva	Debrecen
Dr. Somorjai László	Debrecen
Dr. Ferenczy András	Pápa
Dr. Nikolova Radka	Kiscelli
Dr. Szabó Dénes	Tata
Dr. Kósa Ildikó	Bagamér
Dr. Schwarckopf Erni Éva	Nyírábrány
Dr. Sőth Tamás	Bazsi
Dr. Peer Gabriella	Zalaegerszeg
Dr. Schneider Ferenc	Szombathely
Dr. Toufic Serhal	Veszprém
Dr. Foki Imre	Zalaegerszeg

A fődíjakat személyesen nyújtjuk át a nyerteseknek az 1995. december 4-i budapesti
Klacid Szimpóziumon (Thermál Hotel Aquincum),
a további nyereményeket képviselőink juttatják el a szerencséseknek.

Köszönjük, hogy részt vettek játékunkban.
Biogal Gyógyszergyár Rt.
Farmamarketing és Információs Osztály

BESZÁMOLÓK

6. Nemzetközi Reproductiv Immunológiai Kongresszus *1995. július, Washington*

A négynapos kongresszus a megszokottól eltérően hangsúlyosan klinikai orientációjú volt. Az első napon elhangzott előadások a születésszabályozás immunológiai módszereivel nyert tapasztalatokat foglalták össze, kitérve a történelmi és demográfiai vonatkozásokra. A WHO részéről *David Griffin* ismertette az immunológiai szaporodáskontroll perspektíváit, a HCG és zona pellucida vakcinákkal elért eredményeket. Ugyanezen témakör megvitatására a NIH Contraception Center kerekasztalt rendezett.

Az ipar érdeklődését mutatja, hogy egy egész délutánt szenteltek az immunológiai születésszabályozás problémájának. Képviseltette magát a Merck ,,New development of strategic importance for vaccines (DNA vaccines)" című előadásával, az ilyen vaccinák előállításának ipari perspektíváiról pedig a Shering és az Organon előadója beszélt.

Mivel Magyarországon a terhességi immunológiai kutatások jelentősége nem része az orvosi köztudatnak, kihasználom a beszámoló adta lehetőséget, hogy megpróbáljam ezt a kérdést a magyar közvélemény számára ismertetni.

A genetikailag különböző egyedek által létrehozott magzat, fele részben apai, az anya számára idegen antigéneket hordoz. Várható lenne, hogy az anyai immunrendszer reagál az idegen antigének jelenlétére és a ,,graftot" kilöki. A terhességek többségében a ,,kilökődés" nem következik be, ezért feltételezhető olyan mechanizmusok működése, amelyek vagy a felismerést, vagy pedig a felismerés nyomán létrejött immunológiai reakciót gátolják.

Jelenlegi ismereteink szerint a magzat jelenlétének immunológiai felismerése nem csupán nem káros, de feltétlenül szükséges is ahhoz, hogy beinduljanak azok a mechanizmusok, amelyek a továbbiakban megvédik a magzatot az anyai immunrendszer támadásától. Erre utal az a megfigyelés, hogy a habitualisan vetélő asszonyok és férjeik között lényegesen gyakoribb a két vagy több hisztokompatibilitási antigenben való megegyezés, mint más házaspárokban, továbbá, hogy egérben megakadályozható a vetélés apai lépsejtekkel történő előzetes immunizálással, ill., hogy az antigenfelismerés következtében létrejött lymphokin termelés mértéke összefüggést mutat a megszületett magzat nagyságával.

Mint a kongresszuson elhangzott előadások címeiből is kitűnt, a reprodukció immunológiai vonatkozásainak kutatása napjainkban alapvetően három fő problémakör köré csoportosul; egyben ezek azok a pontok, amelyeken fennáll a terápiás célú beavatkozás lehetősége. Ezek a problémakörök a következők: 1. a placentán kifejeződő hisztokompatibilitási antigenek; 2. hormonok és a stress; 3. NK aktivitás; és 4. a cytokintermelés megváltozott mintázatának szerepe.

ad. 1. A magzat és az anya immunológiai kapcsolata kétoldalú folyamat. Az interakciót magzati részről a magzatra jellemző antigenek prezentálása befolyásolja, anyai részről pedig azok felismerése és az immunológiai reakció minősége, illetve mértéke. A magzati eredetű trophoblast a terhesség alatt folyamatos, állandó kapcsolatban áll az anyai vérrel, tehát elsőrendűen ez az a felület, ahol a magzati antigenek felismerése, ill. az anyai immunválasz effector fázisa lejátszódhat. A trophoblast klasszikus hisztokompatibilitási antigeneket nem fejez ki, de jelen van rajta egy nem klasszikus monomorph hisztokompatibilitási antigen, a HLA-G, amely kisebb molekulasúlyú a klasszikus I. osztályú HLA antigennél és hiányzik róla az egyénre jellemző specificitásokat biztosító polymorphizmus.

Feltételezhető, hogy a HLA-G a foetomaternalis immunologiai kapcsolat kulcsfigurája. Bár lymphokin aktivált killersejtek képesek elpusztítani a trophoblastot, ez a sejtféleség rezisztens a cytotoxicus T lymphocyták és a természetes ölősejtek (NK) mediálta lysissel szemben. A cytotoxicus T lymphocyták számára a célsejt felismeréshez szükséges az I. osztályú polymorph HLA antigenek jelenléte, az újabb adatok szerint pedig az NK sejtek célsejtfelismerése éppen ezen antigének hiányának felismerésén alapul. Elképzelhető, hogy a trophoblast a monomorph HLA-G-t ,,mimikri"-ként használja. A cytotoxicus T lymphocyták azért nem ismerik fel targetként a trophoblast sejteket, mert a rajtuk levő HLA antigen nem hordoz polymorph determinánsokat, az NK pedig azért, mert jelen van rajtuk az első osztályú HLA-ra jellemző keret antigen (A-B-C). Ilyen módon a HLA-G jelenléte megvédheti a trophoblastot a károsító effector mechanizmusoktól. *Clark és mtsai* (Canada) beszámoltak arról, hogy egerekben human syncytiotrophoblast antigenre specifikus ellenanyag megakadályozta a vetélést, valamint a cytokintermelés mintázatának vetélést kísérő változásait is.

ad 2. Az anyai immunrendszer a magzat jelenlétére változatos védekezési mechanizmusokkal válaszol. A terhesség alatt a sejt közvetítette immunválaszadási készség csökken.

Terhesek seruma nagy mennyiségben tartalmaz a terhesség alatt fokozott mennyiségben, ill. kizárólag a terhesség során termelődő hormonokat. A progesteron jelenléte az emlős fajok jelentős részében elengedhetetlen a terhesség fennmaradásához. Immunológiai hatásai mind *in vitro,* mind *in vivo* körülmények között bizonyítást nyertek, pl. a hormon magas koncentrációival történő lokális kezelés meghosszabbítja a xeno- és allograftok túlélését.

Terhes nők lymphocytáinak progesteronérzékenysége mintegy százszorosa a nem terhes donorok lymphocytáiban mért értéknek. Terhes nők lymphocytáin progesteronkötő helyek (PR) mutathatók ki. A PR pozitív lymphocyták aránya a peripheriás vérben a terhesség előrehaladásával fokozódik, és a terhesség spontán megszakadásával járó patológiás állapotokban, ill. szülés előtt csökken.

A lymphocyta PR-k megjelenése a lymphocyta aktiváltsági állapotával függ össze.

A progesteron receptorkötése a lymphocytákban egy 34 kD fehérje termelését indítja meg. A progesteron indukálta blokkoló faktor (PIBF) immunológiai hatású. Ezek közé tartozik az NK aktivitás gátlása, suppressor funkciójú sejtek indukciója, valamint a cytokintermelés egyensúlyának megváltoztatása.

ad 3. *Loke és mtsai* (Anglia) előadása újabb bizonyítékot szolgáltatott arra vonatkozóan, hogy a terhesség alatti anti-foetalis immunválasz effectorai nem elsősorban T lymphocyták, hanem az NK sejtek. Az NK aktivitás kulcsszerepet játszik a terhesség megszakadásában. Károsodott egér magzatokban és placentáikban NK sejtes infiltrációt mutattak ki. Egérben vetélés idézhető elő magas NK aktivitású lépsejtek transzferjével, és a magzati károsodás mértéke befolyásolható az NK aktivitás modulálásával. Normális lefolyású human terhességben az NK aktivitás lényegesen alacsonyabb, mint nem terhes egyénekben. Ismeretlen hátterű spontán vetélések gyakran fokozott NK aktivitással járnak együtt és a szülést megelőzően az NK aktivitás emelkedése mutatható ki. A PIBF in vitro körülmények között gátolja az NK aktivitást, így hozzájárulhat annak terhesség alatti alacsony szinten tartásához, tehát a lymphocyták PIBF termelő képessége a terhesség kimenetele szempontjából fontos szerepet játszhat.

Habitualisan vetélő nők, ill. spontán terhességmegszakadás klinikai tüneteit mutató asszonyok perifériás vérében szignifikánsan alacsonyabb a PIBF termelő lymphocyták aránya, mint az egészséges terhesek perifériás vérében, és fordított összefüggés mutatható ki a PIBF termelő képesség és az NK aktivitás mértéke között. A megfigyelések arra utalnak, hogy a PIBF in vitro körülmények között megfigyelt NK aktivitást befolyásoló hatása in vivo is működik és biológiai jelentőséggel bír.

ad 4. Ismert, hogy terhesség alatt a celluláris immunitás csökkent mértékű, míg a humoralis immunválasz fokozódik. A terhesség során intracelluláris patogének által okozott fertőzések pl. coccidiomycosis, malaria, toxoplasma és TBC is fellángolhatnak az NK aktivitás csökkenése következtében. A T sejtek által termelt cytokineket a terhesség szempontjából két csoportba oszthatjuk. A celluláris immunválaszt fokozó IL-2, TNF, IFNγ (TH1 cytokinek) a terhesség kimenetele szempontjából kedvezőtlen hatásúak. A celluláris választ csökkentő, a humorális választ elősegítő Th2 cytokinek mint pl. az IL-10 pedig elősegítik a terhesség normális lefolyá-

sát. A fentiek alapján úgy tűnik, hogy a terhesség során kialakuló Th2 cytokin túlsúlynak szerepe van a terhesség normális lefolyásában. Ezt a feltételezést kísérletes adatok is alátámasztják. Egészséges egér placenták tenyészetei pl. Th2 típusú cytokineket termelnek, ezzel szemben IFNγ alig mutatható ki. Vetélésből származó placenták ugyanilyen körülmények között TH1 típusú választ indukálnak. Az IL-10 szerepére utal, hogy ezen cytokin eliminálása a terhesség alatt káros a foetalis fejlődés szempontjából. Azok az egerek, akiket IL-10 gén törlésével IL-10 deficienssé tettek, súlyos károsodásokkal születtek, nagyságuk pedig az ugyanazon anyától született többi egérnek csak kétharmada volt. PIBF jelenlétében mitogen aktivált lymphocyták cytokintermelése megváltozik. Az IL-10 termelés tízszeresére emelkedik, és hasonló válasz mutatható ki a többi Th2 cytokin esetében is. Az IL-12 nevű, nemrég felfedezett Th1 típusú cytokin hatása az NK aktivitás fokozása. Mitogennel aktivált lymphocyták IL-12 termelése fokozódik, és ezt a hatást PIBF jelenléte kivédi. Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy a PIBF a cytokintermelés mintázatának megváltoztatása révén befolyásolja a celluláris immunválasz, különösképpen a terhesség megszakadásában szerepet játszó NK aktivitás mértékét.

Chaouat és mtsai (Franciaország) abortáló egértörzsmodellben decidualis és placentalis IL-10 szinteket abnormálisan alacsonynak találta. Recombinans IL-10 kezelés kivédte az abortust, míg anti IL-10 kezelés abortust idézett elő.

Guilbert és mtsai (Canada) kimutatták, hogy pl. a chronicus villitis kialakulásában szerepet játszó anyai monocyták a Th2 cytokin TNFα hatására aktiválódnak és maguk is TNF-t termelnek.

A fentiekből látható, hogy a normális terhesség fenntartásában bonyolult immunendokrin kölcsönhatások játszanak szerepet. Jelenlegi tudásunk alapján, leegyszerűsítve elképzelhető a következő mechanizmus működése. A magzati antigenek megfelelő prezentálása után az anyai lymphocytákban progesteronreceptorok alakulnak ki, melyek progesteron jelenlétében immunmodulátor hatású fehérjét termelnek. A fehérje a cytokinegyensúly megváltozásán keresztül csökkenti a nem specifikus sejtes immunválaszt, és így egyéb tényezők mellett hozzájárul a terhesség fennmaradásához.

A Gyermek-Áldás Alapítvány támogatása nagymértékben hozzájárult ahhoz, hogy 1995 júliusában részt vehessek a Washingtonban rendezett 6. Nemzetközi Reproductiv Immunológiai Kongresszuson. A támogatásért ezúton is köszönetemet fejezem ki.

Szekeres Júlia dr.

HÍREK

A **Semmelweis Orvostudományi Egyetem III. sz. Sebészeti Klinikája** továbbképző tanfolyamot hirdet *„Az ultrahang diagnosztika szerepe a sebészeti kórképek ellátásában"*

A tanfolyam tervezett időpontja:
1996. március 1. (péntek)

Tanfolyamvezető: *Dr. Regöly-Mérei János* egyetemi docens

Témakörök:

— az akut has differenciáldiagnosztikája,

— a sonographia szerepe a laparoszkópos cholecystectomiában.

— a hasi tályogok diagnosztikája és percutan kezelése,

— a gócos májbetegségek diagnosztikája és percutan biopsiája,

— Duplex sonographia a sebészeti gyakorlatban.

A tanfolyam egynapos, 6 óra elméleti és 3 óra gyakorlati foglalkozás (betegvizsgálat, videodemonstráció).

Az előzetes jelentkezéseket az alábbi címre kérjük megküldeni:

Dr. Regöly-Mérei János, Semmelweis Orvostudományi Egyetem, III. sz. Sebészeti Klinika, 1096 Budapest, Nagyvárad tér 1. (Telefon: 216-0350).

Részvételi díj: 6900,— Ft.

Az **Országos Kardiológiai Intézet,** mint a közérdekű kötelezettségvállalás kezelője, pályázatot hirdet **„Dr. Adorján Ferenc-díj emlékérem"** elnyerésére, 1996. évben.

„Dr. Adorján Ferenc-díj"-ban részesíthető az a fiatal kardiológus, aki 1995. évben orvostudományi tevékenységével kimagasló eredményt ért el.

A díj odaítélésére pályázatok és javaslatok alapján kerül sor. A díj odaítélésére javaslatot tehetnek:

— a Népjóléti Minisztérium ágazati felügyeletet ellátó főosztály vezetője,

— a Népjóléti Minisztérium közvetlen felügyelete alatt a szakmai kollégiumok vezetői,

— egészségügyi intézetek, egészségügyi szakigazgatási szervek vezetői,

— az orvostudományi egyetemek rektorai,

— szakegyesületek vezető testületei.

A pályázatok és javaslatok alapján a díj odaítélése az erre a célra létrehozott 3 tagú bírálóbizottság hatáskörébe tartozik.

Ha az eredményt csoportmunkával érték el, a díj egyenlő arányban megosztható.

A díj és emlékérem az alapító születésnapja körüli időpontban, 1996. március végén kerül átadásra.

A pályázatokat — max. 12 szabvány szerint gépelt oldalon, — vagy a javaslatokat *1996. február 10-ig* kérjük beküldeni a következő címre: Országos Kardiológiai Intézet, 1450 Budapest, Pf. 88. Dr. Adorján Ferenc Alapítvány.

---

1 éves ultrahang készülék, Pie Medical SC 200 3,5/5 MHZ-es transzducerrel családi okokból sürgősen eladó. Irányár: 2 200 00,— Ft. Érdeklődni: 06-62-482-200.

V. kerületi, Városház utcai, I. emeleti telefonos, 56 m^2-es lakást, igény szerint, fogorvosi rendelőnek kialakítom és bérbe adom. Tel.: 137-3797 (16 óra után).

Meghívó

Tisztelettel meghívjuk az érdeklődőket **Celldömölk Város Önkormányzata,** a **Celldömölki Kórház Tudományos Bizottsága** és az **Országos Mentőszolgálat** által *1995. december 16—17-én* rendezendő Reanimáció Szimpóziumra.

Rendezvény helye: Kemenesaljai Művelődési Központ, Celldömölk.

Program:

1995. december 16. szombat

8.00— 9.30 Regisztráció, megnyitó

9.30—12.00 Reanimáció — elméleti alapok, a jelen gyakorlata és a jövő kilátásai. Előadók: *Lendvai Rezső, Sebestyén Erzsébet, Szegeczky Dezső, Tóth Attila* (OMSZ)

12.00—14.00 Gyakorlati bemutató (légútbiztosítás, intubáció, mellkas kompresszió, defibrilláció, vénabiztosítás, komplex reanimáció)

14.00—15.00 Ebédszünet

15.00 Életveszélyes ritmuszavarok. Előadó: *Puskás Tivadar* (OMSZ)

16.00—19.00 Gyakorlati bemutató, Megacode

20.00 Fogadás

1995. december 17. vasárnap

9.00 Gondolatok a csecsemő- és gyermekkor oxiológiájából Előadó: *Szegeczky Dezső* (OMSZ)

11.00—13.00 Gyakorlati bemutató, Megacode

13.00—14.00 Ebédszünet

14.00 Életveszélyes légzési elégtelenség. Előadó: *Prof. Pénzes István* (SOTE)

16.00 Zárszó, értékelés

17.00 Ökumenikus Istentisztelet a „Kiscelli Szűzanya"-templomban.

Közreműködik: Liszt Ferenc Vegyeskar.

A rendezvény ideje alatt Urbán Tamás fotóművész mentéssel kapcsolatos képei és gyógyszergyárak termékbemutatója tekinthetők meg.

A rendezvény látogatása ingyenes.

Szállás helyszínen foglalható, kategóriától függően: 2000—6000,— Ft/fő

További információ: Makkos István, Celldömölk város polgármestere, telefon: 06 (30) 476-487, Rakonczai Ervin, orvos igazgató, Városi Kórház Celldömölk, telefon: 06 (30) 476-148, Sebestyén Erzsébet, főorvos OMSZ, telefon: 1123-430, 1202-470, 1539-969.

A MAHART a Bp. V., Vámház téri kb. 200 m^2 üzemorvosi rendelőjének bérleti jogát átadná. Tel.: 118-1264 munkaidőben.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az **Egészségügyi Alapellátási Intézet (8401 Ajka, Pf. 24. Semmelweis u. 1.) ügyvezető főorvosa pályázatot hirdet** *háziorvosi állás* betöltésére.

Pályázati feltételek: általános orvostan vagy belgyógyász szakvizsga.

Juttatások, egyéb információk:
— azonnal betölthető
— bérezés: Kjt. szerint
— lakást nem biztosítunk
— benyújtás: Eü. Alapellátási Intézet ügyvezető főorvosához a megjelenéstől számított 30 napon belül.

Flórián Csaba dr.
ügyvezető főorvos

A **Szolnoki MÁV Kórház és Rendelőintézet** főigazgató főorvosa (5001 Szolnok, Verseghy u. 6-8.) pályázatot hirdet
— *egy fő részére az intensiv-therapiás osztályra* anaesthesiologia és intensivtherapia szakvizsga előtt álló orvos, vagy pályakezdő orvosnak,
— *egy fő részére a baleseti sebészeti osztályra* szakvizsga előtt álló orvos, vagy pályakezdő orvosnak,
— *egy fő részére az általános sebészeti osztályra* szakvizsga előtt álló orvos, vagy pályakezdő orvosnak.

Felvétel esetén a MÁV menetkedvezmény biztosított.

A pályázat beküldési határideje: a hirdetés megjelenésétől számított 30 nap.

A **Tapolcai Kórház-Rendelőintézet** orvos igazgatója pályázatot hirdet az intézmény *Barlangtherapiás részlegén* megüresedett *orvosi állásra.*

Az állásra pályázhatnak fiatal szakorvosok, gyermekgyógyász, belgyógyász vagy tüdőgyógyász szakorvosi képesítéssel. Többirányú szakorvosi képesítés előnyt jelent. Közvetlenül a szakvizsga előtt állók is pályázhatnak.

Bérezés a Közalkalmazotti Tv. szerint.

Lakás: megbeszélés tárgya.

Ézsely Ferenc dr.
orvos igazgató

Az **Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat Kecskemét Városi Intézete** pályázatot hirdet *1 fő tisztiorvosi állás* betöltésére, az alábbi feltételekkel:
— orvosi egyetemi végzettség
— higiénés szakképesítés (előny)
— magyar állampolgárság
— tiszta erkölcsöt igazoló (3 hónapon belüli) erkölcsi bizonyítvány.

Pályázni, illetve jelentkezni Dr. Mihai Klára városi tiszti főorvosnál lehet, 6000 Kecskemét, Széchenyi krt. 12 sz. alatt. Tel.: 76/481-295

Dr. Batthyány Strattmann László Kórház-Rendelőintézet (9900 Körmend, Munkácsy M. u. 1. sz.) orvos igazgatója pályázatot hirdet:
1 fő belgyógyász szakorvos,
1 fő belgyógyász segédorvosi állásra.
Az állások 1995. december 1-jétől betölthetők.
Szolgálati lakást biztosítunk, bérezés Kjt. szerint.

Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórháza pályázatot hirdet *gyermekszakorvos* munkakör betöltésére, a kórház területi hatáskörébe tartozó körzeti orvos-ügyelet tevékenységének ellátására főfoglalkozásban.
Az állás *1996. január 1-jétől* foglalható el. Bérezés megegyezés szerint.
A pályázatokat az intézet címén (1146 Budapest, Bethesda u. 3.) dr. Dizseri Tamás orvos igazgatóhoz kell benyújtani.
Határidő: megjelenéstől számított 15 nap.

Egészségügyi Gyermekotthonok Országos Módszertani Intézete (Budapest, Kápolna u. 3. 1223) *gyermekgyógyász szakorvos* részére, *1996. január 1-jével* betölthető állást hirdet. Jelentkezni a főigazgató főorvos titkárságán a 2268-165 telefonszámon lehet. Pályakezdők is jelentkezhetnek.

Darvas Istvánné
főig. gazd. h.

A **Vas megyei Pszichiátriai Rehabilitációs Intézet,** Intaháza (9551 Mesteri, Tel.: Celldömölk 70) orvos-igazgatója pályázatot hirdet *pszichiáter szakorvosi állásra.*
Az állás azonnal betölthető. Szakvizsgával még nem rendelkező, de annak megszerzését vállaló pályázatát is elfogadjuk. Bérezés megegyezés szerint. Szolgálati lakást biztosítunk.

Grósz Pál dr.
orvos igazgató

A **szolnoki MÁV Kórház és Rendelőintézet** főigazgató főorvosa (5001 Szolnok, Verseghy u. 6—8.) pályázatot hirdet az újonnan szervezett gastroenterologiai osztályra, *osztályvezető főorvosi* munkakörbe.
Pályázati feltétel:
— gastroenterologiai szakorvosi vizsga,
— tízéves általános belgyógyászati szakorvosi vizsga.
Az állás *1996. január 1-jétől* betölthető.
Felvétel esetén MÁV menetkedvezmény biztosított.
A pályázat beküldési határideje: a hirdetés megjelenésétől számított 30 nap.

A **Club Tihany Üdülőközpont Rt.** gyógyászati részlegének beindításához pályázatot hirdet az alábbi munkakörök betöltésére:
— *rheumatologus főorvos,*
— *rehumatologus v. belgyógyász orvos* (mellékfoglalkozásban),
— *gyógytornász,*
— *akupunktőr* (mellékfoglalkozásban),
— *elektroterápiás asszisztens,*
— *hidroterápiás asszisztens,*
— *gyógyászati részlegvezető.*

Alkalmazási feltétel valamennyi munkakörben:
— előírt szakirányú végzettségre vonatkozó bizonyítvány
— német nyelvtudás.

A pályázatokat írásban a következő címre szíveskedjenek küldeni: Club Tihany Rt. Munkaügyi Osztály, 8237 Tihany, Rév u. 3. Érdeklődni lehet: 87/348-088 telefonszámon.

A **Debreceni Orvostudományi Egyetem Gyermekklinika** igazgatója pályázatot hirdet *egy fő anaesthesiologus és intenzív terápiás szakorvos* felvételére.
Az állás betöltésének feltétele:
— szakirányú szakvizsga
(szakvizsga előtt állók pályázatát is fogadjuk).
Munkakör:
— Gyermekklinika Intenzív Osztály vezetése
— Gyermeksebészeti Osztály anaesthesiologiai feladatai.
Illetmény: kiemelt, megállapodás szerint.
Érdeklődni lehet a Gyermekgyógyászati Klinikán, a 06-52-414-992-es telefonszámon.
A pályázatot a DOTE Személyzeti Csoporthoz (4012 Debrecen, Pf.: 33.) kérjük benyújtani.

A **Budapesti Igazságügyi Orvosszakértői Intézet** (Budapest, II. Gyorskocsi u. 25.) pályázatot hirdet az alábbi állásokra:
— *pszichiáter szakorvos,* igazságügyi elmeorvosszakértői tevékenység ellátására (a pszichiátriai szakvizsga megszerzése óta legalább 5 év eltelte szükséges);
— *általános igazságügyi orvos* (igazságügyi orvostanból szakképesítés szükséges).
Bérezés megegyezés szerint. A munkaviszony közalkalmazotti. Egyéb juttatások: havonta 1200,— Ft étkezési hozzájárulás, 50%-os kedvezményt biztosító MÁV igazolvány.
A pályázatokat a fenti címre az intézet igazgatójának lehet megküldeni.

1995 szeptemberében törzskönyvezett gyógyszerkészítmények (VI. rész)

Timoptic-XE 0,25%-os, 0,5%-os depo szemcsepp

A timolol nem szelektív β-receptor blokkoló, hatását elsősorban a csarnokvíz termelődésének gátlásával, az emelkedett intraocularis nyomás csökkentésével fejti ki. Nincs jelentős intrinsic szimpatomimetikus, direkt szívizomra gyakorolt, vagy helyi érzéstelenítő (membrán stabilizáló) hatása.

A szemnyomás csökkenése rendszerint gyorsan, lokális alkalmazást követően kb. 20 perccel kezdődik, a maximális hatás 2—4 órán belül jön létre. A szignifikáns intraocularis nyomáscsökkenés 24 órán keresztül fennmarad.

A Timoptic-XE egy speciális segédanyagot, gelritet tartalmaz. A gelrit anionos poliszacharid, melynek vizes oldata kationok jelenlétében és alacsony polimer koncentráció esetén tiszta, átlátszó géllé alakul át. Ez az átalakulás a könnyfilmmel érintkezve következik be és meghosszabbítja a hatóanyag érintkezési idejét a szemmel, így lehetővé válik a napi egyszeri adagolás.

Hatóanyag: 6,25 mg, ill. 12,5 mg timololium maleinicum, valamint benzododecinium bromid, trometamol, gelrit, mannit 2,5 ml steril, vizes oldatban.

Javallatok: A fokozott intraocularis nyomás csökkentése ocularis hypertensioban, krónikus nyílt zúgú glaucomában, aphakiás glaucomában, szekunder glaucoma egyes eseteiben, szűk zúgú glaucomában (l. Figyelmeztetés).

Ellenjavallatok: Anamnézisben szereplő, vagy fennálló asthma bronchiale, súlyos, krónikus obstruktív tüdőbetegség; sinus bradycardia, II. és III. fokú AV-blokk, keringési elégtelenség, cardialis dekompensatio, cardiogen sokk, a készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység.

Adagolás: A szokásos kezdő adag a 0,25%-os szemcseppből naponta 1-szer 1 csepp az érintett szem(ek)be. Ha a hatás nem kielégítő, akkor az adag a 0,5%-os szemcseppből 1-szer 1 cseppre emelhető.

A szemcseppes flakont minden használat előtt egyszer fel kell rázni. A felnyitást követően 1 hónapig (28 napig) használható fel.

A kezelés során, de elsősorban a kezelés kezdetén az intraocularis nyomás rendszeres ellenőrzése javasolt.

Szükség esetén kiegészítő kezelésként miotikumok, adrenalin és szisztémásan adott karboanhidráz-bénítók alkalmazhatók.

Az egyéb szemészeti készítményeket legalább 10 perccel a Timoptic-XE előtt kell alkalmazni.

Timopotic kezelés befejezése után a következő napon kell elkezdeni az ugyanolyan koncentrációjú Timoptic-XE kezelést.

Egyéb lokális β-blokkoló kezelés után szintén a következő napon kell elkezdeni a Timoptic-XE kezelést, a 0,25%-os oldatból naponta 1-szer 1 cseppet alkalmazva az érintett szembe. Szükség esetén az adag a 0,5%-os szemcseppből napi 1-szer 1 cseppre emelhető.

Más, nem lokális glaucoma-ellenes gyógyszerekről történő áttéréskor annak folyamatos adagolása mellett napi 1-szer 1 csepp 0,25%-os Timoptic-XE depo szemcseppet kell adni az érintett szembe. A következő napon a korábbi glaucoma-ellenes gyógyszert el kell hagyni és a Timoptic-XE kezelést folytatni. Szükség esetén a 0,5%-os szemcsepp alkalmazható ugyanolyan adagolással.

Mellékhatások: Általában jól tolerálható. A mellékhatások ugyanolyanok mint a szisztémásan alkalmazott timolol esetén.

A leggyakrabban átmeneti homályos látás (6%) fordulhat elő, mely a becseppentést követő 30 másodperctől 5 percig tarthat.

Szem: égő-szúró érzés, váladékozás, idegentest érzés, viszketés, conjunctivitis, blepharitis, keratitis és csökkent szaruhártya-érzékenység, látási zavarok, fénytörési rendellenességek (néhány esetben a miotikum elhagyásának következménye), diplopia és ptosis.

Cardiovascularis rendszer: bradycardia, arrhythmia, hypotensio, syncope, szívblokk, cerebrovascularis történés, cerebralis ischaemia, pangásos szívelégtelenség, palpitatio, szívmegállás.

Légzőrendszer: bronchospasmus (elsősorban előzetes bronchospasmussal járó betegség esetén), légzési elégtelenség, dyspnoe.

Bőr: túlérzékenységi reakciók, lokális és generalizált kiütés és urticaria; alopecia.

Neurológia/pszichiátria: szédülés, depressio.

Gastrointestinalis rendszer: hányinger.

Egyéb: myasthenia gravis tüneteinek súlyosbodása, fejfájás, asthenia, fáradékonyság, mellkasi fájdalom

Gyógyszerkölcsönhatások: Óvatosan adható együtt:

— oralis β-blokkolókkal, katekolamin depléciót okozó gyógyszerrel pl. reszerpin (additív hatás következtében hypotensio és/vagy bradycardia jelentkezhet szédüléssel, syncope-val vagy orthostatikus hypotensioval),

— kalcium-csatorna blokkolókkal (pl. nifedipinnel hypotensio, verapamillal vagy diltiazemmal AV-vezetési zavar és bal kamra elégtelenség veszélye),

— adrenalinnal (mydriasis kialakulása).

Figyelmeztetés: Más lokálisan alkalmazott szemészeti készítményhez hasonlóan szisztémás felszívódás is lehetséges.

A kezelés megkezdése előtt az esetlegesen fennálló keringési elégtelenség megfelelő terápiája szükséges. Az anamnézisben szereplő súlyos szívbetegség esetén fokozott orvosi ellenőrzés szükséges.

A β-blokkolók elfedhetik a diabetes mellitus, ill. a hypoglikaemia tüneteit.

β-blokkoló kezeléssel összefüggésben respiratorikus és cardialis szövődményeket, pl. asthmás betegek esetén bronchospasmus okozta halálesetet, ill. ritkán szívelégtelenség okozta halálesetet észleltek.

Mivel a timolol nem vagy csak kismértékben hat a pupillára, szűk zúgú glaucoma esetén az emelkedett intraocularis nyomás csökkentésére csak miotikummal együtt alkalmazható.

β-blokkoló kezelés során, ha a beteg kórelőzményében allergia szerepel, fokozott elővigyázatosság szükséges, mivel az allergénnek ismételt bejutása fokozott reakciót (esetleg súlyos anaphylaxiás reakciót) válthat ki és a szokásos adrenalin adag lehet, hogy kevésbé hatásos.

Gyermekeken történő alkalmazásával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok.

Megfelelő tapasztalat hiányában terhesség idején csak az előny/kockázat gondos mérlegelésével adható.

A csecsemőkön jelentkező potenciálisan súlyos mellékhatások miatt — figyelembe véve a gyógyszer fontosságát az anya számára — alkalmazása során a szoptatás megszakítás javasolt.

Amennyiben alkalmazása látászavart okoz, ezen idő alatt gépjárművet vezetni vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni tilos.

Túladagolás: Lokális alkalmazáskor előforduló túladagolásról nincsenek adatok.

Eltartás: 25 °C alatt, fagytól és fénytől védve.

Megjegyzés: ✠Csak vényre adható ki.

Csomagolás: 1 flakon (2,5 ml).

Rulid 50 mg, 100 mg, ill. 150 mg filmtabletta;
Rulid 50 mg granulátum

Hatóanyaga, a roxitromicin félszintetikus makrolid antibiotikum.

A roxitromicin antibakteriális spektruma:

Általában érzékeny törzsek:
— Streptococcus pyogenes
— Streptococcus mitis, sanguis
— Streptococcus viridans
— Streptococcus agalactiae
— Streptococcus pneumoniae*
— Neisseria meningitidis
— Bordetella pertussis
— Moraxella catarrhalis
— Corynebacterium diphtheriae
— Listeria monocytogenes
— Clostridium
— Mycoplasma pneumoniae
— Pasteurella multocida
— Chlamydia pneumoniae, trachomatis, psittaci
— Ureaplasma urealyticum
— Legionella pneumophila
— Helicobacter pylori
— Gardnerella vaginalis

Változóan érzékeny törzsek:
— Haemophilus influenzae
— Bacteroides fragilis
— Vibrio cholerae
— Staphylococcus aureus
— Staphylococcus epidermidis

Rezisztens törzsek:
— Enterobacteriaceae
— Pseudomonas spp
— Acinetobacter spp.

Bioequivalencia vizsgálatok szerint a granulatum, továbbá a filmtabletták bioequivalensek.

Ép vese- és májműködésű egyéneknél a felszívódás gyors. A roxitromicin savas környezetben stabilabb, mint a többi makrolid, a szérumban 15 perc múlva megjelenik.

A szérumszint csúcsát 2,2 óra múlva éri el.

150 mg roxitromicin éhgyomri bevétele után a szérumszint maximuma (Cmax) kb. 6,6 mg/l és felnőtteknél a kiürülési félidő 10,5 óra. Gyermekeknél a kiürülési félidő átlaga 20 óra.

Szöveti megoszlás: jó, különösen a tüdőszövetben, tonsillákban, adenoidokban, középfül váladékban és prostatában 6—12 órával a gyógyszer beadása után.

Átlagos koncentráció (150 mg bevétele után 12 órával): 1,8 mg/l.

Gyermekekben a 2,5 mg/ttkg 12 órás adag ismételt alkalmazásakor a reziduális plazmaszintek a kezelés alatt azonosak.

A koncentrációk az egyensúlyi állapotban a következők: Cmax: 9 μg/ml; Cmin: 3,1 μg/ml. Nem különbözik az egyszeri 2,5 mg/ttkg-s adag bevétele után 12 órával mért értéktől.

A plazmafehérjékhez való kötődés 92—96%, szaturálható.

A roxitromicin főleg a savanyú alfa-glikoproteinhez kötődik.

A roxitromicin kevéssé biotranszformálódik, több mint a fele változatlan formában ürül ki. Három metabolitot azonosítottak a vizeletben és a székletben:

— a legnagyobb mennyiségű származék a deskladinóz-roxitromicin

— az alábbi két metabolit kisebb mennyiségben fordul elő: N-monodemetil-roxitromicin, N-didemetil-roxitromicin.

A három metabolit ugyanazon arányban található a vizeletben és a székletben.

A kiválasztás fő útja a széklet.

Az anyatejbe a roxitromicin csak kismértékben választódik ki, a bevitt adag 0,05%-a mutatható ki az anyatejben.

Veseelégtelenségben szenvedő egyének esetén a vesén át történő kiválasztás mindössze 10%. A veseelégtelenség tehát alig befolyásolja a kiválasztást.

Súlyos májelégtelenségben szenvedő egyéneknél a felezési idő meghosszabbodik (25 óra) és a Cmax emelkedik orális adás után.

Hatóanyag: 50 mg; 100 mg; ill. 150 mg roxithromycinum filmtablettánként; valamint 50 mg roxithromycinum 3 g granulátumban tasakonként.

Javallatok: A roxitromicin antibakteriális aktivitásából és farmakokinetikájából következnek.

Roxitromicinre érzékeny kórokozók által létrehozott fertőzések:
— orr-fül-gége infekciók,
— bronchopulmonáris infekciók,
— bőrgyógyászati infekciók,
— genitális infekciók, kivéve a gonorrhoeás eredetűek,
— kontakt személyek meningococcus-meningitis profilaxisa.

Ellenjavallatok:
— makrolid túlérzékenység,
— vazokonstriktor hatású ergotamin alkaloidákkal való egyidejű kezelés,
— terhesség (l. Figyelmeztetés).

Adagolás: *Felnőttek:* szokásos adagja naponta 2-szer 1 db 150 mg-os filmtabletta (300 mg/nap) reggel és este.

Gyermekek: szokásos adagja 5—8 mg/ttkg/nap, szájon át, kétszerre elosztva.

2—6 éves (12—23 kg-os) gyermek: 100 mg/nap (2-szer 1 tasak 50 mg-os granulatum, vagy 2-szer 1 db 50 mg-os filmtabletta),

7—12 éves (24—40 kg-os) gyermek: 200 mg/nap (2-szer 2 tasak 50 mg-os granulatum, vagy 2-szer 2 db 50 mg-os filmtabletta, ill. 2-szer 1 db 100 mg-os filmtabletta),

12 év feletti (40 kg-nál nagyobb testtömegű) gyermek: felnőtt adag: 2-szer 150 mg-os filmtabletta adandó.

A filmtabletta vagy granulatum bevétele étkezés előtt legalább negyedórával történjen.

Gyermek esetében a kezelés ne haladja meg a 10 napos időtartamot.

2 évnél fiatalabb (6—12 kg testtömegű) gyermekek kezelésére a készítmények az adagolás pontatlansága miatt nem alkalmasak.

3 hónapnál fiatalabb (6 kg alatti) csecsemőknek történő biztonságos adagolására nincs elegendő tapasztalat.

Mellékhatások: Gastrointestinális tünetek: hányinger, hányás, epigastriális fájdalom, hasmenés.

Túlérzékenység okozta bőrjelenségek.

Mérsékelt transzamináz SGOT/SGPT emelkedés, kivételes esetben cholestatikus hepatitis lehetősége.

Gyógyszerkölcsönhatások: *Együtt adása tilos:*

Vazokonstriktor hatású ergotamin alkaloidákkal való együttadás ellenjavallt, mivel együttes adásukkor ergotizmus tüneteit, necrosis hajlamot észleltek.

Óvatosan adandó:

— bromokriptinnel (a bromokriptin plazma koncentrációját megemeli, ami az antiparkinzonos hatás fokozódásával és dopaminerg túldozírozás jeleként dyskinesissel járhat),

— ciklosporinokkal (a ciklosporin lebomlásának gátlásával a roxitromicin emeli a ciklosporin szintet és a kreatinin szintet). Együttadásukkor csökkenteni kell a ciklosporin adagját és rendszeresen ellenőrizni kell a vesefunkciót. A ciklosporin szérumszintjének mérése és adagjának megfelelő módosítása szükséges együttadásuk ideje alatt, valamint az együttadás megszűnését követően is,

— a roxitromicinnel egyszerre adott teofillin szérumszintje csekély mértékben emelkedik, ami a szokványos adagolás változtatását nem igényli.

Nincs interakciója sem warfarinnal, sem karbamazepinnel.

Figyelmeztetés: Májelégtelenségben a roxitromicin adása nem ajánlott. Ha mégis szükséges lenne, csak az előny/kockázat alapos mérlegelése után, rendszeresen ellenőrzött májfunkciós vizsgálatok mellett, felére csökkentett dózisban adható.

Idős betegek kezelésekor nincs szükség az adagolás módosítására (idős betegekben a gyógyszer felezési ideje megnyúlik

---

* Megjegyzés: Franciaországban a pneumococcus törzsek 20—25%-a makrolid-rezisztens (kereszt-rezisztencia) 1990-es adatok szerint. Magyarországon a penicillin-érzékeny pneumococcus törzsek 16,1%-a, a penicillin-rezisztensek 72,2%-a eritromicin rezisztens.

ugyan, azonban az ismételt adagolás során észlelhető egyensúlyi plazmakoncentráció és görbe alatti terület nem különbözik a fiatal betegekben mértektől).

A vesefunkció beszűkülése nem teszi szükségessé az adagolás módosítását, mivel az aktív molekula csak kis részben választódik ki a vesén keresztül.

Gyermekek: Mivel fiatal állatokban a terápiás adagot legalább tízszeresen meghaladó dózisokkal porcfejlődési anomáliákat figyeltek meg, az adag korlátozandó maximálisan 5—8 mg/ttkg/nap dózisra és legfeljebb 10 napos kezelésre.

Terhesség: A roxitromicin terhességben történő biztonságos alkalmazása még nem bizonyított. Állatkísérletben 200 mg/ttkg/nap-os dózissal (a terápiás adag 40-szerese) sem lehetett sem foetotoxikus, sem teratogen hatást kimutatni.

Szoptatás: A roxitromicin az anyatejbe csekély mértékben kiválasztódik, ezért alkalmazása során a szoptatást célszerű felfüggeszteni.

Túladagolás esetén gyomormosás, tüneti kezelés javasolt.

Specifikus antidotum nincs.

Eltartás: szobahőmérsékleten.

Megjegyzés: ✠✠Csak orvosi vényre adható ki.

Csomagolás: 10 db filmtabl. (50 mg); 10 db filmtabl. (100 mg); ill. 10 db filmtabl. (150 mg); 10 tasak granulátum (50 mg).

Anaflex kenőcs;
Anaflex sebhintőpor

Hatóanyaga, a polinoxilin (polioximetilen-urea) szabad oximetilén csoportokkal rendelkező kemoterápeutikum, amely meggátolja Gram—, és Gram+ baktériumok és dermatofitonok növekedését, illetve elpusztítja azokat.

A polinoxilin lokális alkalmazhatósága révén hatékony azokban az esetekben is amikor a fertőzést antibiotikum-, vagy szulfonamid-rezisztens speciesek okozzák. A hatóanyag oldhatatlansága miatt csak felületes sebeknél, ill. bőrbetegségeknél alkalmazható.

Hatóanyag: 300 mg polynoxylinum 30 g kenőcsben; 100 mg polynoxylinum 10 g hintőporban.

Javallatok: Kisebb horzsolt, vágott sebek, égési sérülések kezelése. A bőrfelszín fertőzéses betegségei; felülfertőződött ekzema, furunculus, folliculitis, intertrigo, ulcus cruris. A bőr gombás fertőzései pl. mycosis pedis. Külső fül fertőzései. Szoptatás esetén a mellbimbó körüli rhagadok (berepedezések) megelőzésére és kiegészítő kezelésére.

Ellenjavallatok: Mély sebek kezelésére nem ajánlott.

Terhesség (l. Figyelmeztetés).

Gyógyszerkölcsönhatások: Nem ismertek.

Adagolás:

Kenőcs: Naponta 1-szer vagy 2-szer kell az érintett bőrfelületet egyenletesen bekenni.

A kenőcs gyógyszerforma a száraz bőrbetegségek kezelésére alkalmas.

Sebhintőpor: Naponta 1-szer vagy 2-szer kell a beteg bőrfelületet, sebet behinteni.

A sebhintőpor gyógyszerforma purulens, szivárgó fistulák és abscessusok, valamint felületes sérülések és égés esetén ajánlott.

Mellékhatások: Ritkán bőrkiütés, allergiás reakció előfordulhat.

A kenőcs nyílt sebbe történő alkalmazásakor égő érzés jelentkezhet.

Figyelmeztetés: Az Anaflex kenőcs és sebhintőpor csak felületi sebeknél és bőrbetegségeknél alkalmazható, mély sebek kezelésére nem használható.

Vigyázni kell, hogy a gyógyszerkészítmény a szem-, száj- és orrnyálkahártyával ne érintkezzen. Rhagades mamillae esetén kizárólag szoptatást követően alkalmazandó.

Fokozott elővigyázatossággal alkalmazható ekzema vagy dermatitis fennállása esteén.

Bár az Anaflex alkalmazásával kapcsolatban nem figyeltek meg kóros tüneteket emberen, nincs bizonyíték arra, hogy terheseknél kockázatmentesen alkalmazható és állatkísérletes adatok sem bizonyítják, hogy alkalmazása kockázatmentes.

Ezért az Anaflex alkalmazása terhességben kerülendő.

Eltartása: szobahőmérsékleten, a kenőcsöt száraz hűvös helyen.

Megjegyzés: Vény nélkül is kiadható.

Csomagolás: 30 g kenőcs tubusban, 10 g sebhintőpor tartályban.

Elevit pronatal filmtabletta

12 féle vitamint, 4 féle ásványi anyagot, 3 féle nyomelemet tartalmazó tabletta.

Hatóanyagok:

Ergocalciferolum (Vit. D_3)	500 IU
Retinolum (Vit. A)	4000 IU
Cyanocobalaminum (Vit. B_{12})	4 μg
Tocopherolum aceticum (Vit. E)	15,0 mg
Thiaminium nitricum (Vit. B_1)	1,60 mg
Riboflavinum (Vit. B_2)	1,80 mg
Pyridoxinium chloratum (Vit. B_6)	2,60 mg
Nicotinamidum	19,0 mg
Biotinum	0,20 mg
Calcium pantothenicum	10,0 mg
Acidum folicum	0,80 mg
Acidum ascorbicum	100 mg
Ferrum	60,0 mg
Cuprum	1,00 mg
Manganum	1,00 mg
Zincum	7,50 mg
Calcium	125 mg
Magnesium	100 mg
Phosphorus	125 mg

Segédanyag: laktóz. Festékanyagok: sárga vasoxid E 172, CI 77492, titándioxid E 171, CI 77891.

Javallatok: A fokozott vitamin-, ásványi anyag-, nyomelemszükséglet fedezésére, a vas- és fólsavhiány okozta anaemia megelőzésére terhesség, szoptatás időszaka alatt, nem szoptató nőknek a szülést követő 2—3 hónapig.

Ellenjavallatok: Túlérzékenység a készítmény bármely alkotórészével szemben. A hypervitaminosis. D-hypervitaminosis. Beszűkült veseműködés. Vasfelhalmozódással, vasfelhasználás zavarával járó betegségek. Hypercalcaemia. Hypercalciuria.

Adagolás: Napi 1 filmtabletta, melyet általában a reggelivel ajánlott bevenni. Hyperemesis gravidarum esetén átmenetileg délben, esetleg este javasolt a filmtabletta bevétele.

Mellékhatások: Az Elevit Pronatal jól tolerálható.

Ritkán előfordulhatnak gastrointestinalis panaszok (pl. obstipatio). Érzékeny egyéneknél alvászavart, ingerlékenységet okozhat, ilyen esetekben kerülendő a tabletta este történő bevétele. A készítmény riboflavin-tartalma a vizeletet fekete színűvé festheti.

Gyógyszerkölcsönhatások: A vasat tartalmazó készítmények és a tetraciklin egymás felszívódását csökkenthetik, ezért, ha együtt adásuk szükséges, a két készítmény bevétele között kb. 2 órának kell eltelnie.

Antacidumok a vas felszívódását csökkentik.

Figyelmeztetés: Igen nagy dózisú A-vitamin terhesség alatt történő alkalmazásakor magzatkárosító hatást észleltek, ezért a napi adag a javasolt 1 tablettát nem haladhatja meg.

Egyéb vitamint és/vagy ásványi anyagot tartalmazó készítménnyel történő együttadás esetén figyelembe kell venni a készítmények együttes vitamin-, ill. ásványianyag-tartalmát a túladagolás veszélyének elkerülésére.

Eltartás: közvetlen hőtől védve, szobahőmérsékleten (25 °C alatt).

Megjegyzés: Vény nélkül is kiadható.

Csomagolás: 30 db, ill. 100 db szürkéssárgás színű, oblong alakú, domború, gyengén jellegzetes szagú, egyik oldalán mélybenyomású „Roche" jelzéssel, a másik oldalán törővonallal ellátott filmbevonatú tabletta.

Zymafluor 1/4 mg bukkális tabletta;
Zymafluor 1 mg bukkális tabletta

Nátrium-fluorid tartalmú, fogszuvasodás megelőzésére szolgáló szisztémás hatású bukkális tabletta.

A főként hidroxiapatitból álló fogzománc felületén a plaque-képző baktériumok által termelt, illetve a táplálkozás kapcsán képződő savak demineralisatiós folyamatokat indítanak meg. — A nyálban oldott ionok (fluorid, kalcium, hidrogénfoszfát) révén fiziológiás remineralisatio jön létre. Ha azonban a fogak felszínét és a fissurákat aktív plaque-ok borítják, a remineralisatiós mechanizmus károsodik.

A nyál fluorid koncentrációjának növelésével

— a fogzománc hidroxiapatit tartalma fluoroapatittá alakul, ezáltal nő a savakkal szembeni ellenállóképessége;

— gátlódik a szájüregben a szénhidrátoknak savvá történő bacterialis lebontása;

— meggyorsul az ásványi anyagoknak a nyálból a fogakba történő beépülése.

A fluorid védőhatása rendszeres orális bevitel esetén mind a tejfogakon, mind a maradandó fogakon egyaránt érvényesül.

A fogáttörés előtt a véráram szállítja a fluoridot a fogcsírákhoz. A fogáttörés után a fogak keményállományában a fluorid főként a fluorid tartalmú nyállal való közvetlen érintkezés útján is beépül.

Ezért a tablettát nem szabad egészben lenyelni. Fontos, hogy a fogzománcot nem károsító cukormentes tabletta a szájüregben minél lassabban olvadjon szét.

A nátrium-fluorid a gyomor-bélrendszerből gyorsan és csaknem teljes mértékben felszívódik (biohasznosulása közel 100%-os).

A fluorid a testnedvek és szövetek fiziológiás alkotórésze. Főként a csontokban és a fogakban, kismértékben a hajban és körömben raktározódik. Átjut a nyálba, valamint kis mennyiségben az anyatejbe is.

Nem metabolizálódik. Elsősorban a vizelettel, kisebb mértékben a széklettel és a verejtékkel választódik ki.

A Zymafluor enyhén édes íze ellenére cukrot nem tartalmaz, így diabeteses betegek is használhatják.

Hatóanyagok: 0,25 mg, ill. 1 mg fluoriddal ekvivalens 0,553 mg, ill. 2,211 mg natrium fluoratum. Az 1/4 mg-os bukkális tabl. fehér, domború, enyhe édeskés mentolos ízzel. Az 1 mg-os bukkális tabl. kerek, domború, sárgásdrapp színű, enyhén édes ízű.

Javallatok: Fogszuvasodás megelőzése gyermek- és felnőttkorban.

Ellenjavallatok: A készítmény bármely alkotórésze iránti túlérzékenység. A terhesség első trimestere. Beszűkült vesefunkció, májkárosodás.

Nem alkalmazható, ha az ivóvíz fluorid tartalma 0,75 mg/l felett van.

Adagolás: A napi adag az ivóvíz fluorid tartalmától függ.*

Ha az ivóvíz fluorid tartalma 0,3 mg/l alatti, az alábbi fluorid adagok javallottak.

— 6 hónapos kortól a 2. életév végéig 0,25 mg/nap, azaz napi 1 db 1/4 mg-os tabletta.

— a 3.—4. életévben 0,50 mg/nap, azaz napi 2 db 1/4 mg-os tabletta.

— az 5.—6. életévben 0,75 mg/nap, azaz napi 3 db 1/4 mg-os tabletta.

— 7 éves kortól 1 mg/nap, azaz napi 1 db 1 mg-os, esetleg 4 db 1/4 mg-os tabletta.

Ha az ivóvíz fluorid tartalma 0,3—0,7 mg/l:

— a 2. életév végéig nincs szükség fluorid pótlásra,

— a 3.—4. életévben naponta 0,25 mg fluorid, azaz napi 1 db 1/4 mg-os tabletta,

— az 5. életévtől naponta 0,50 mg fluorid, azaz napi 2 db 1/4 mg-os tabletta,

— az 5. életévtől naponta 0,50 mg fluorid, azaz napi 2 db 1/4 mg-os tabletta bevitele indokolt.

Ha az ivóvíz fluorid-tartalma meghaladja a 0,75 mg/l-t, a Zymafluor bukkális tabletta szedése felesleges, sőt káros lehet, ezért nem szabad alkalmazni.

Terhességben (a 4. hónaptól) és szoptatás idején napi 1 mg fluorid (1 db 1 mg-os tabletta) alkalmazható. Mivel az anyatejbe csak elhanyagolható mértékben jut át, a csecsemő Zymafluor adagját nem szükséges csökkenteni.

Alkalmazása: A Zymafluor bukkális tablettát hagyni kell a szájban szétesni, a nyálban feloldódni. Legkedvezőbb naponta egy alkalommal, este, fogmosás után egyszerre bevenni a napi adagot. Amint a gyermek életkora megengedi, a tablettákat a külső szájtornác (vestibulus oris) a jobb és bal oldalán felváltva (a fogíny és az arc közötti térben) célszerű alkalmazni.

Csecsemőknek és kisgyermekeknek a tablettákat széttörve, kevés vízben feloldva és tejet nem tartalmazó italba vagy pépes ételbe elkeverve kell beadni.

Mellékhatások: szórványosan enyhe bőrtünetek (erythema, urticaria), amelyek a kezelés megszakításakor elmúlnak.

Krónikus túladagolás (napi 2 mg vagy ezt meghaladó fluorid adagok) a fogzománc fontos elszíneződését (fluorosis dentalis) okozhatja, ami általában csak kozmetikai probléma.

Gyógyszerkölcsönhatások: Kalciummal, magnéziummal vagy alumíniummal történő egyidejű adása csökkentheti a fluroid felszívódását, ezért a Zymafluort nem ajánlatos tejjel, tejtermékkel vagy antacidumokkal együtt alkalmazni.

a Zymafluor és antacidumok bevétele között legalább 2 órának kell eltelnie.

Figyelmeztetés: Más fluorid tartalmú szisztémás készítmény egyidejű alkalmazása tilos. A Zymafluor tabletta hatását 3 éves kortól jól kiegészíthetik a fluorid tartalmú fogkrémek.

A Zymafluor tablettákat naponta kell alkalmazni. Amennyiben a tabletták szedése néhány napra megszakad, a kimaradt adagot nem szabad összegyűjtve egy alkalommal, pótlólag beadni.

A Zymafluor 1 mg-os tabletta adása csak 7 éven felülieknek javasolt.

Túladagolás: Az egyszerre nagyobb mennyiségben történő fluoridbevitel akut intoxikációt okozhat.

Akut túladagolás jelei mutatkoznának felnőtteken 250 mg feletti nátrium-fluorid adagok (több mint 100 db 1 mg-os Zymafluor tabletta) bevételekor. A dosis letalis felnőtteknek kb. 5 g.

Gyermekekben 500 mg feletti dózisok (több mint 900 db 1/4 mg-os Zymafluor tabletta) okozhatnának fatális kimenetelű mérgezést.

A túladagolás tünetei: Kezdetben főként gastrointestinalis izgalmi tünetek, mint pl. nyálzás, hányinger, hányás, abdominalis fájdalom, hasmenés. Ezt követően izomgyengeség, clonusos görcsök, légzésbénulás léphet fel. Gyakran hypocalcaemia és hypoglykaemia is kialakul.

Kezelés

— Ha kevesebb mint 5 mg/ttkg fluoriddal (kevesebb mint 200 db 1/4 mg-os Zymafluor tabletta egy 10 kg-os gyermek esetében történt a túladagolás, oralis kalciumadás (pl. tej itatása) és a gyermek néhány órás megfigyelése szükséges.

— Ha 5 mg/ttkg fluoridnál nagyobb mennyiséggel (több mint 200 db 1/4 mg-os Zymafluor tabletta egy 10 kg-os gyermek esetében) történt a mérgezés, azonnali hánytatás, kalcium tartalmú oldat (pl. feloldott kalcium pezsgőtabletta) itatása és több órás intenzív megfigyelés szükséges.

— Ha 15 mg/ttkg fluoridnál nagyobb mennyiséggel (több mint 600 db 1/4 mg-os Zymafluor tabletta egy 10 kg-os gyermek esetében) történt a mérgezés, azonnali kórházba szállítás, gyomormosás (ajánlott kalcium-kloriddal vagy más kalciumsóval) szükséges, ezt követően pedig alumínium-hidroxid adása, amely csökkentheti a fluorid felszívódását.

További intézkedések: kardiológiai ellenőrzés, convulsiók esetén iv. 10 ml 10%-os kalcium-glukonát inj. 4—6 óránként; kólika esetén morfin vagy petidin adása; elektrolit-bevitel; a légzés megfigyelése, szükség esetén haemodialysis. A hányadék, széklet és vizelet a bőrfelületről azonnal lemosandó, mivel fluorid tartalmuk miatt maró hatásúak.

Eltartás: Nedvességtől és hőtől védve (30 °C alatt).

Megjegyzés: Vény nélkül is kiadható.

Csomagolás: 100, ill. 400 tabl. 1/4 mg;
100, ill. 250 tabl. 1 mg.

Dr. Hardy Gézáné — OGYI Törzskönyvező Osztály
(*Budapest,* Zrínyi u. 3. 1051)

* A lakosság által fogyasztott ivóvíznek fluoridtartalmáról az adott közigazgatási terület illetékes Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálata rendelkezik részletes adatokkal. A hazai adatokat tartalmazó áttekintő fluorid-térkép az alkalmazási előíráshoz csatolva.

90 Ft

Orvosi Hetilap

1995. december 17. 136. évfolyam — 51. szám

A felső gasztrointesztinális vérzések etiológiája Magyarországon: a non-steroid gyulladáscsökkentők, az alkohol, a koffein és a nikotin szerepe („Boston—Stockholm—Budapest'' multicentrikus tanulmány alapján)
László András dr., Judith P. Kelly, David W. Kaufman, Jane E. Sheehan, Bengt-Erik Wiholm dr., Samuel Shapiro dr., 2771

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Pseudoxanthoma elasticum kóreseteink klinikánk 10 éves beteganyagában
Horváth Gábor dr., Schneider Imre dr., Zombai Erzsébet dr. 2779

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Csökkent könnytermelés IgA nephropathiás betegekben
Fábián György dr., Gaál Judit dr., Bányai Ida dr., Nagy Judit dr. 2783

ÚJ VIZSGÁLÓ MÓDSZEREK

Az ultrahanggal történő csontsűrűségmérés értéke és helye a gyakorlatban
Végh Zoltán dr., Kiss József dr., Nagy Edit dr., Deli Ágnes, Tahy Ádám dr., Korányi László dr. 2787

KAZUISZTIKA

Rectum tumort utánzó bezoár
Winkler Gábor dr., Pál Borbála dr. 2791

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2793

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA 2811

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 2813

A SPRINGER-VERLAG ÚJDONSÁGAI 2816

HÍREK 2817

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2782

ELŐFIZETÉSI FELHÍVÁS 1996-RA 2785

GYÓGYSZER HÍRADÓ 2818

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

Springer

Markusovszky Alapítvány

ORV. HETIL. HU ISSN 0030-6002 136 (1995) 51. 2769—2824 · Printed on acid free paper

DOXYCYCLIN-CHINOIN

kapszula, a klasszikus antibiotikum

S. Botticelli: Vénusz születése (részlet) 1482. Firenze, Uffizi Képtár

Övön aluli fertőzésekre is...

Chlamydia trachomatis
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealiticum
okozta urogenitalis
fertőzések kezelésére

naponta 2x1 kapszula
2 héten át

Grafika: CSATLÓS

CHINOIN

Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.

H-1045 Budapest, Tó u. 1–5. Tel.: 169-0900 Fax: 169-0282

Hungarian Medical Journal

December 17, 1995. Volume 136. No. 51.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

The etiology of upper gastrointestinal bleeding in Hungary: the role of non-steroidal anti-inflammatory drugs, alcohol, coffee and smoking (based on the ,,Boston—Stockholm—Budapest'' international, multicentric case-control study)
László, A., Kelly, J. P., Kaufman, D. W., Sheehan, J. E., Wiholm, B. E., Shapiro, S. 2771

CLINICAL STUDIES

A 10 years retrospective study of pseudoxanthoma elasticum cases.
Horváth G., Schneider, I., Zombai, E. 2779

ORIGINAL ARTICLES

Decreased tear production in patients with IgA nephropathy
Fábián, Gy., Gaál, J., Bányai, I., Nagy, J. 2783

NEWER DIAGNOSTIC METHODS

The value of ultrasound bone densitometry in practice
Végh, Z., Kiss, J., Nagy, E., Deli, Á., Tahy, Á., Korányi, L. 2787

CASE REPORTS

Bezoar stimulating rectal tumour
Winkler, G., Pál, B.. 2791

FROM THE LITERATURE 2793

OH 100 AND 75 YEARS AGO 2811

LETTERS TO THE EDITOR 2813

NEW BOOKS OF SPRINGER-VERLAG 2816

NEWS 2817

DRUG NEWS 2818

Előfizetésben terjeszti a Magyar Posta Rt.
Előfizethető a hírlapkézbesítőknél és a Hírlapelőfizetési Irodában (Budapest, XIII., Lehel u. 10/a., levélcím: HELIR, Budapest 1900 tel.: 270-2229), ezen kívül Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapüzletági Igazgatósága kerületi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban vagy postautalványon, valamint átutalással a HELIR 215—96162 pénzforgalmi jelzőszámra.
Előfizetési díj egy évre 4704,— Ft, félévre 2352,— Ft, negyedévre 1176,— Ft, 1 hónapra 392,— Ft, egyes szám ára 90,— Ft

Orvosi Hetilap

136. évfolyam 51. szám — 1995. december 17.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította — Established by

MARKUSOVSZKY LAJOS
1857

Főszerkesztő — Editor in Chief

FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes — Deputy Editor

KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság — Editorial Board

Árky István dr., Boda Domokos dr., Braun Pál dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztők — Editors

Betkó János dr., Btage Zsuzsanna dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézáné dr., Hidvégi Jenő, Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Papp Miklós dr. (fmts), Pár Alajos dr., Regöly-Mérei János dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület — Advisory Board

Brooser Gábor dr., de Châtel Rudolf dr., Forgács Iván dr. és Lépes Péter dr.

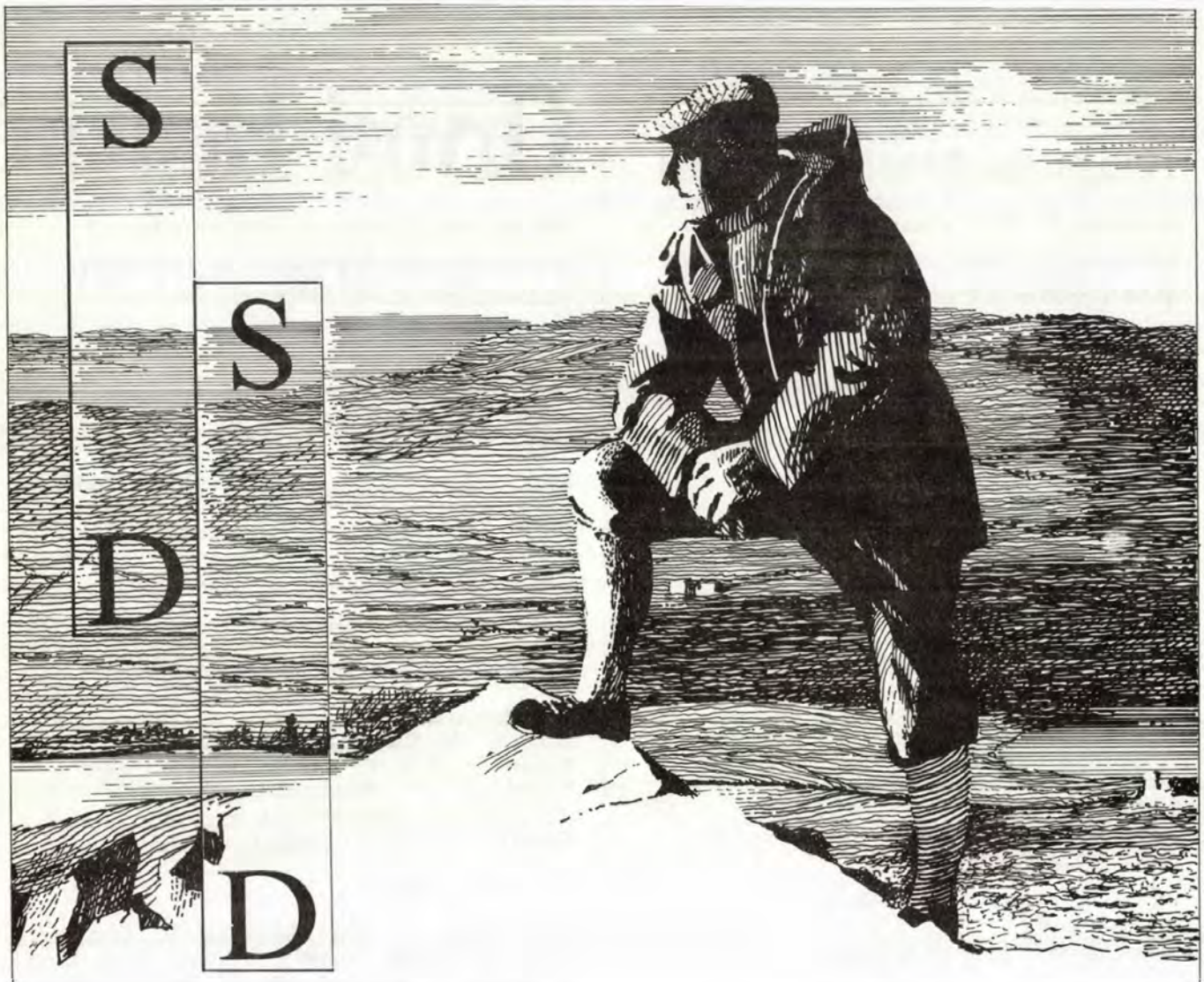
Nemzetközi tanácsadó testület — International Advisory Board

Elnök — President

G. CSOMÓS (Hamburg)

G. Ács (New York), R. Berensmann (Stuttgart), M. Classen (München), P. Ferenci (Wien), M. Hahn (Erlangen), L. Iffy (New Jersey), N. J. Lygidakis (Amsterdam), N. McIntyre (London), K. Meyer zum Büschenfelde (Mainz), G. Nagy (Sidney), L. Okolicsanyi (Padova), J. Reichen (Bern), H. Thaler (Wien), K. Tsuji (Tokyo), G. Weber (Indianapolis)

Kiadja a Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest, VII., Wesselényi u. 28. 1075. Levélcím: Budapest 7., Pf.: 142. 1410. Telefon: (361) 2510-099. Telefax: (361) 2515-973
A kiadásért felel: Prof. Dr. Árky István ügyvezető igazgató
Szerkesztőség: Budapest, VII., Wesselényi u. 28. 1075. Levélcím: Budapest 7., Pf. 142. 1410. Telefon: (361) 2515-892. Telefax: (361) 2515-973
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr 95.26244.
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 ISSN 0030—6002



Tenormin®

Atenolol

- az első számú kardioszelektív béta-receptor blokkoló, 40 millió kezelési év tapasztalatával
- a hipertóniás betegek többségénél eredményesen csökkenti a vérnyomást
- a jó tolerálhatóság és az egyszeri adagolás biztosítja a betegek megfelelő együttműködését
- hatásos szer az anginás rohamok és a reinfarktusok megelőzésére

ALKALOIDA

ZENECA

További információk a részletes alkalmazási előiratban. ALKALOIDA RT Marketing, Tiszavasvári 4440 Pf.1. Tel.: 42-372-511

A felső gasztrointesztinális vérzések etiológiája Magyarországon: a non-steroid gyulladáscsökkentők, az alkohol, a koffein és a nikotin szerepe („Boston—Stockholm—Budapest" multicentrikus tanulmány alapján)

László András dr., Judith P. Kelly[1], David W. Kaufman[1], Jane E. Sheehan[1], Bengt-Erik Wiholm dr.[2] és Samuel Shapiro dr.[1]

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, II. Belgyógyászati és Gastroenterologiai Osztály (osztályvezető főorvos: Nemesánszky Elemér dr.)
Slone Epidemiology Unit, School of Public Health, Boston University School of Medicine, Brookline, USA (igazgató: Samuel Shapiro dr.)[1]
The Departments of Clinical Pharmacology and Environmental Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Svédország (igazgató: Bengt-Erik Wiholm dr.)[2]

Célkitűzés: A non-steroid gyulladáscsökkentők (NSAID) használatának, az alkohol- és a koffeinfogyasztásnak, valamint a dohányzásnak felső gasztrointesztinális vérzést okozó relatív kockázatának meghatározása Magyarországon. *Módszer:* nemzetközi multicentrikus esetkontroll vizsgálatsorozatunk magyar adatainak feldolgozása. *Eredmények:* az aspirin rendszeres szedése esetén a multivariáns relatív kockázat 3,2 volt. Az összes használt non-aspirin non-steroid gyulladáscsökkentő együttes multivariáns relatív kockázata gyomorvérzés szempontjából 3,7, duodenalis vérzés szempontjából 6,6 volt. A kis esetszámok miatt az egyes gyógyszerek különböző kockázatairól nyilatkozni külön-külön nem tudunk, azonban az irodalmi adatokkal megegyezően legtoxikusabbnak a piroxicam, legkevésbé veszélyesnek az ibuprofen bizonyult. Az egyes NSAID-ek különböző gasztrointesztinális toxicitásának oka elsősorban eltérő farmakokinetikájukban keresendő. Az alkoholfogyasztás heti 27 italig nem, e felett azonban már fokozza a felső gasztrointesztinális vérzés kockázatát (heti 34 adag felett a multivariáns relatív kockázat 5,4). Ugyanígy a dohányzás már napi 15 cigaretta esetén fokozza a rizikót, és a dohányzás mértékének növekedésével nő a kockázat is (napi 35 felett 5,5). Kávé fogyasztása még napi 5 adag esetén sem növeli a felső gasztrointesztinális vérzés kockázatát. *Következtetés:* Fokozott figyelmet kell fordítanunk a több rizikófaktorral rendelkező betegek felvilágosítására és megfigyelésére.

Kulcsszavak: felső gasztrointesztinális vérzés, epidemiológia, non-steroid gyulladáscsökkentők, alkohol, kávé, dohányzás

The etiology of upper gastrointestinal bleeding in Hungary: the role of non-steroidal anti-inflammatory drugs, alcohol, coffee and smoking (based on the "Boston—Stockholm—Budapest" international, multicentric case-control study). *Background:* this study was designed to estimate the relative risk of non-steroid antiinflammatory drugs (NSAIDs) alcohol- and coffee consumption and smoking in causing major upper gastrointestinal bleeding. *Methods:* we analyzed the Hungarian data on the basis of our international, multicenter case-control study. *Results:* for regularly taken aspirin the multivariant relative risk was 3.7. The combined multivariant relative risk for the non-aspirin non-steroid antiinflammatory drugs for gastric bleeding was 3.7, for duodenal bleeding it was 6.6. Because of the small numbers we could not estimate the separate risk of the drugs, but in agreement with the data found in the literature, we also proved that piroxican is the most, and ibuprofen is the less toxic drug. The different farmakodinamics of the certain NSAIDs may cause the difference in their gastrointestinal toxicity. Alcohol consumption over 27 shots a week, and smoking over 15 cigarettes a day causes elevation in the risk of bleeding (above 34 drinks/week the multivariant relative risk was 5.4, and above 35 cigarettes/day it was 5.5). Coffee consumption (even 5 drinks/day) did not raise the risk of major upper gastrointestinal bleeding. *Conclusion:* we have to pay more attention to the information and observation of patients with more risk factors.

Key words: upper gastrointestinal bleeding, epidemiology, non-steroid antiinflammatory drugs, alcohol, coffee, smoking

Rövidítések: NSAID = non-steroid gyulladáscsökkentő; NANSAID = non-aspirin non-steroid gyulladáscsökkentő; GI = gastrointestinalis; GDFB = gastroduodenális fekélybetegség; FGIV = felső gastrointestinális vérzés; Hp = Helicobacter pylori; RK = relatív kockázat; MVRK = multivariáns relatív kockázat; CI = confidentia intervallum

A gasztroduodenális fekélybetegség (GDFB) pontos etiológiáját még nem ismerjük, azonban számos tényező kóroki szerepe már igazolódott. A fokozott savszekréció, a parietalis sejtek pentagasztrinra való érzékenysége, Helicobacter pylori (Hp) jelenléte fontos, noha kellőkép-

pen még nem tisztázott kóroki tényezők, és nem magyarázzák a fekélyből eredő vérzés létrejöttét. Sőt, pl. a Hp prevalenciája vérző fekélybetegekben 15—20%-kal kisebb, mint a nem vérzőkben (24, 27). Ezzel szemben a nonsteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ek) használata fontos rizikófaktornak látszik a vérzés létrejöttében. Már a 30-as években felvetették az összefüggést az aspirin és a felső gasztrointesztinális vérzések (FGIV-ek) között (11, 25), melyet később jól dokumentált vizsgálatokkal támasztottak alá (7, 13, 23, 31, 35). Az utóbbi évtizedben kimutatták, hogy a non-aspirin NSAID-ek (NANSAID-ek) is jelentősen növelik a gasztroduodenális vérzés rizikóját (1, 5, 6, 16, 19—21, 23, 32, 33, 46).

Az élvezeti szerek közül az alkoholról már 150 éve ismert, hogy gyomornyálkahártya-károsító hatása van (10). Kontrollált vizsgálatok azonban ez ideig nem erősítették meg, hogy klinikailag releváns FGIV kiváltásában szerepet játszik. A legtöbb vizsgálat, amely az alkoholnak ez irányú hatásával foglalkozik, a GDFB-re, és nem a vérzésre összpontosít, és legtöbbjük nem, vagy alig talált összefüggést (9, 12, 15, 28, 39, 41). Az a néhány munka, amely az alkohol és a nem-varix FGIV-ek kapcsolatát vizsgálta, hasonló eredményre jutott (2, 7, 23, 34).

A koffein és a nikotin etiológiai szerepe sem tisztázott egyértelműen. Feltételezték, hogy a koffeintartalmú kávé fogyasztása fekélyképződésre hajlamosít, azonban újabb vizsgálatok ezt az összefüggést nem támasztották alá (12, 15, 39). A cigarettázás és a peptikus fekély között számos tanulmány mutatott ki összefüggést (45, 50), azonban a dohányzás és a fekélybetegség közötti oki kapcsolat nem egyértelműen bizonyított (38). *Friedman* az egyidejű kávé- és alkoholfogyasztást is figyelembe véve szignifikáns korrelációt mutatott ki a cigarettázás és fekélybetegség között (15), amelyet későbbi vizsgálatok is megerősítettek (28, 39, 41). A kávéfogyasztás és dohányzás, valamint a FGIV (tehát nem a fekélybetegség) kapcsolatáról egyetlen irodalmi adatot találtunk: *Leivonen és mtsai* nem találtak összefüggést FGIV miatt, ill. elektíve gasztroszkopizált betegek dohányzása és kávéfogyasztása között (34).

Nem ismert a különböző NSAID-ek eltérő súlyosságú mellékhatásainak az oka és mértéke. Ezt számos tanulmány vizsgálta az elmúlt években (1, 2, 5, 6, 16—23, 29, 32, 33, 43, 46), és igen különböző eredményekre jutottak: volt, aki igen nagy különbséget talált az egyes NSAID-ek toxicitása között (19, 33), mások úgy vélik, hogy nincs számottevő differencia közöttük (5, 43). A vélemények azonban abban megegyeznek, hogy az ulcerogen hatás mértéke dózisfüggő: a rizikó növekszik a gyógyszer adagjának emelésével (5, 17, 19, 22, 29, 32).

Az említett megválaszolatlan kérdések tisztázására egy nemzetközi „eset-kontroll" vizsgálatsorozatban vettünk részt. Jelen munkánkban ennek magyar adatait dolgoztuk fel.

Beteganyag és módszer

A Slone Epidemiology Unit, School of Medicin, Boston University, valamint a Departments of Clinical Pharmacology and Environmental Medicine, Karolinska Institute, Sockholm és az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest közreműködésével három centrumban folytak a vizsgálatok. Nagy FGIV-sel (meléna és/vagy haematemesis) hospitalizált 18—79 éves betegeket gyűjtöttünk Massachusetts (USA), Stockholm (Svédország) és Budapest kórházaiban, akiknek anamnézisében GDFB és/vagy FGIV még nem szerepelt. A betegeket speciálisan erre kiképzett nővérek (monitorok) keresték fel és kérdezték ki, minden esetben korban és nemben illesztett kontroll betegekkel együtt. Mindhárom vizsgált régióban egységesen, a bostoni Slone Epidemiology Unit által tervezett kérdőívekkel, azonos módszerrel történt a betegek kikérdezése. A kérdések demográfiai elemekre, korábbi és kísérő betegségekre, alkohol-, koffein- és nikotinfogyasztásra, valamint a vérzést megelőző hat hónapban történt gyógyszerhasználatra vonatkoztak. A bennünket különösen érdeklő gyógyszerekre (fájdalomcsillapítók, non-steroidok), valamint az alkohol- és kávéfogyasztásra és dohányzásra igen részletesen (dózis, időpont és időtartam megjelölésével) kérdeztünk rá. A betegektől nyert információt kiegészítettük a kórlapban talált adatokkal is.

Budapesten az adagyűjtés 1989 májusától 1992 júniusáig tartott, 16 kórház bevonásával. A három monitor hetente kereste fel a részt vevő kórházak endoszkópos laboratóriumait, megfelelő esetek után érdeklődve.

A tanulmányba esetként csak a gyomor és/vagy nyombélfekélyből, és/vagy erozív gastritisből először vérző betegeket vettük be. Kizártuk azokat, akiknek korábban már volt fekélybetegségük és/vagy FGIV-ük, akiknek egyéb vérzésforrása volt [oesophagus varix, Mallory—Weiss-szindróma, alsó gasztrointesztinális (GI) vérzés, stb.], akik a vérzés felléptekor H_2 blokkoló vagy antikoaguláns kezelésben részesültek, rákbetegségben szenvedtek, ill. ha az anamnézisben GI carcinoma, májcirrhosis vagy vérzékenység szerepelt. A diagnózist valamennyi esetben endoszkópia igazolta.

Minden esethez korban és nemben illesztett, azonos kórházban fekvő kontroll betegeket kerestünk. Kontrollként szerepeltek olyan akut (tehát megelőző rendszeres gyógyszerszedést nem igénylő) betegségben szenvedő (pl. trauma, akut infekció stb.) betegek, akik akut betegségük felléptéig a vérzéstől eltekintve minden vonatkozásban az illesztett esetekhez hasonlóak voltak: nem szerepelt anamnézisükben GDFB vagy FGIV, nem szedtek H_2 blokkolót vagy antikoagulánst stb., tehát a kizáró okok is hasonlóak voltak.

NSAID használat

Mivel a vizsgálatainkban szereplő legtöbb NSAID felszívódása, metabolizmusa és kiürülése néhány nap alatt lezajlik (26), valamint az NSAID-ek okozta FGIV-t az akut nyálkahártya-károsodás következményének tartják (42), feldolgozásunk középpontjába a vérzést megelőző 1 hét gyógyszerhasználatát állítottuk. Az eseteknél az ún. „index nap" (a vérzés felléptének napja) a melaena és/vagy haematemesis első megjelenésének napja volt. Néhány esetben kollaptiform epizód előzte meg a többi tünetet, így ezt a napot vettük index napnak. Az átlagos indexnap a hospitalizációt megelőző nap volt. A kontrolloknál az index napot a kórházi felvételt indokló ok (betegség, trauma) kezdetére tettük. Az átlagos index nap a kontroll betegekben a felvétel napja volt.

NSAID expozícióról akkor beszélünk, ha az index napot megelőző 7 napban a beteg non-steroid gyulladáscsökkentőt vett be. Ahol ezt a számok lehetővé tették, az exponáltakat rendszeres (legalább másnaponta) és alkalomszerű (ennél ritkább) gyógyszerhasználókra osztottuk fel. A relatíve kicsiny magyar esetszámok alapján nem volt lehetséges különböző dózisok rizikóját elkülönítve vizsgálni.

Alkoholfogyasztás

Információt nyertünk az alkoholfogyasztás frekvenciájáról (alkalom/hét), az átlagosan fogyasztott alkohol mennyiségéről („italok száma") és típusáról, valamint az alkoholfogyasztás időtartamáról. Egy „italt" kb. 3 dl sör, vagy 1 dl bor vagy $^1/_2$ dl tömény szesz jelentett. „Ex ivó"-nak az számított, aki az alkohol fogyasztását legalább egy hónapja abbahagyta.

Kávéfogyasztás

Kikérdeztük a betegeket kávéfogyasztási szokásaikról: hetente hány napon és naponta átlagosan hány kávét isznak. Mivel az adatgyűjtés idején koffeinmentes kávét Magyarországon még alig használtak, a kávéfogyasztás anyagunkban egyértelműen koffeintartalmú kávé fogyasztását jelenti.

Dohányzás

Informálódtunk a dohányzás időtartamáról, és a naponta átlagosan elszívott cigaretták számáról. „Ex dohányos"-nak akkor tekintettük a beteget, ha legalább 1 hónapja abbahagyta a cigarettázást.

A vizsgálat kritériumainak megfelelő, ill. a feldolgozásra alkalmas vérző betegek száma az *1. táblázatban*, a vérzés forrása a *2. táblázatban*, a betegek életkora és neme a *3. táblázatban* látható.

Az egyébként megfelelő esetek 9%-át nem tudtuk kikérdezni a beteg vagy orvosának elutasítása (4 esetben), a beteg súlyos állapota, zavartsága (7 esetben), ill. a beteg interjú előtti halála (12 esetben) miatt. Végül 228 vérző beteg adatait találtuk feldolgozásra alkalmasnak. Közülük 102 (45%) vérzésforrása a gyomorban (66 [129%] fekély, 36 [16%] erosiv gastritis), 121-é (53%) pedig a duodenumban volt. Öt esetben (2%) kombinált elváltozás volt a vérzés oka. A betegek átlagos életkora 57 év volt, és 64%-uk volt férfi.

Statisztikai módszerek

A vizsgált etiológiai faktorok FGIV-t fokozó relatív kockázatát (RK) határoztuk meg. A nyers RK azt jelenti, hogy a vizsgált etiológiai tényező megléte (pl. NSAID szedése) esetén hányszor nagyobb a valószínűsége FGIV létrejöttének, mint e nélkül. Confidentia-intervallumot (CI) *Miettinen* módszerével számoltunk (37). Az adatok illesztéséhez és a felmerülő zavaró tényezők kiszűréséhez kondicionális logisztikus regressziót használtunk (4). A multivariáns modellben a vizsgált faktorok melletti valamennyi egyéb befolyásoló tényezőt (melyhez elegendő adat állt rendelkezésre) figyelembe véve az egyes etiológiai faktorok multivariáns relatív kockázatát (MVRK) állapítottuk meg.

A non-steroidok esetében a RK a vérzést (kontrolloknál a hospitalizációt) megelőző héten történt gyógyszerhasználatra vonatkozik, referencia kategóriaként az ez idő alatt gyógyszert nem szedők szerepeltek. A többi etiológiai tényező esetében (alkohol, kávé, dohányzás) a RK-t a használt referencia kategóriákkal történő összevetéssel nyertük: alkohol esetében a heti <1 italt fogyasztókkal, a másik két esetben a kávét nem ivókkal, ill. nem dohányzókkal. Az alkohol esetében a referencia kategória választás (tehát, hogy a nem teljesen absztinenseket tekintettük referencia kategóriának) magyarázatra szorul: egyrészt dózisfüggő RK változást feltételeztünk, és ennek vizsgálatához a nem exponált (alkoholt egyáltalán nem fogyasztó) referencia kategória nem informatív; másrészt úgy gondoltuk, hogy azok jelentős része, akik azt állítják, hogy soha nem fogyasztanak alkoholt, valójában nem teljesen absztinensek.

Eredmények

Non-steroid gyulladáscsökkentők

Az aspirin rendszeres szedése esetén (legalább másnaponta, legalább egy hétig) a MVRK 3,2 volt (95% CI: 1,4—7,3; gyomorvérzés szempontjából 2,3, duodenalis vérzés szempontjából 3,4), alkalmankénti használata esetén 14,0 (95% CI: 5,4—35; gyomorvérzés: 16,0, duodenalis vérzés 14,0). Az összes használt NANSAID együttes MVRK-a 4,7 volt (gyomorvérzés szempontjából 3,7, míg duodenalis vérzés szempontjából 6,6). A különböző NANSAID-ok használata és számított kockázatuk a *4. táblázatban* láthatók, azonban a kis számok miatt az eredményekből levonható következtetések az egyes NSAID-ek esetében biztonsággal nem értékelhetők.

1. táblázat: A vizsgálatban résztvevő betegek száma

Betegek	Esetszám
A vizsgálat kritériumainak megfelelő esetek száma	251
A betegek kikérdezése elmaradt	
— a beteg súlyos állapota és zavartsága miatt	7
— a beteg vagy orvosának elutasítása miatt	4
— a beteg interjú előtti halála miatt	12
— összesen	23
Feldolgozásra alkalmas adatokkal rendelkező vérző betegek száma	228

2. táblázat: A vérzés forrása

Forrás	Esetszám	%
Gyomor	102	45
fekély	66	29
erosiv gastritis	36	16
Duodenum	121	53
Kombinált	5	2

3. táblázat: A betegek életkora és neme

	Esetszám	%
Életkor		
<50	80	35
51—59	47	20
61—69	51	22
70—79	50	23
Nem		
férfi	146	64
nő	82	36

Alkohol

Az alkoholfogyasztás heti 27 (napi 4) italig nem fokozza a FGIV rizikóját. Ezen mennyiség felett azonban már észlelhető rizikófokozódás: heti 28—34 adag esetén a MVRK: 2,0, míg 34 adag felett 5,4 (95% CI: 2,0—14) *(5. táblázat)*. A vérzés helye szerinti bontásban azt találtuk, hogy az átlagosan több mint napi 3 italt fogyasztók RK-a a gyomorban 2,8 (95% CI: 1,1—7,2), míg a duodenumban 1,2 (95% CI: 0,5—2,8) (utóbbi adatok táblázatban nem szerepelnek).

Koffein

A kávét rendszeresen fogyasztókat a kávét egyáltalán nem fogyasztókkal összehasonlítva a MVRK-t minden kategóriában 1,0 alatt találtuk, tehát rizikófokozódást még napi 5 kávé fogyasztása esetén sem észleltünk *(6. táblázat)*.

Nikotin

Azoknál a dohányosoknál, akik napi 15-nél kevesebb cigarettát szívtak, a MVRK-t 1,5-nek találtuk. A dohányzás mértékének növekedésével a MVRK is nő, és ha az elszívott cigaretta mennyisége a napi 35 szálat meghaladja, a

4. táblázat: NSAID használat az index-nap előtti héten (228 vérző eset és 457 kontroll)

Gyógyszer	Eset No. (%)	Kontroll No. (%)	Nyers RK	MVRK (95% CI)
Aspirin rendszeres*	17 (7)	11 (2)	3,7	3,2 (1,4—7,3) [gyomor: 2,3 (0,8—6,7), duodenum: 3,4 (1,2—9,4)]
alkalomszerű:	26 (11)	6 (1)	10,0	14,0 (5,4—35,0) [gyomor: 16,0 (5,2—49,0), duodenum: 14,0 (4,6—42,0)]
Összes NANSAID	32 (14)	19 (4)	3,8	4,7 (2,4—9,2) [gyomor: 3,7 (1,6—8,6), duodenum: 6,6 (2,8—15,0)]
diclofenac	10 (4)	12 (3)	1,7	1,2 (0,4—3,2)
piroxicam	8 (4)	2 (0,4)	8,3	5,5 (1,0—29)
ibuprofen	1 (0,4)	0 —	—	—
naproxen	2 (1)	1 (0,2)	—	—
indomethacinum	4 (2)	2 (0,4)	4,1	—
phenylbutazon	5 (2)	3 (0,7)	3,4	—
niflumínsav	7 (3)	5 (1)	2,9	—

* legalább 1 hétig, legalább másnaponta

5. táblázat: Alkoholfogyasztás és a FGIV kockázta (228 eset és 457 kontroll)

Alkohol (ital/hét)	Eset No. (%)	Kontroll No. (%)	Nyers RK	MVRK (95% CI)
Nulla	53 (23)	129 (28)	0,8	0,9 (0,5—1,5)
1—6	32 (14)	98 (21)	0,6	0,7 (0,4—1,4)
7—13	35 (15)	58 (13)	1,1	1,1 (0,6—2,1)
14—20	17 (7)	32 (7)	1,0	0,7 (0,3—1,7)
21—27	12 (5)	33 (7)	0,7	0,7 (0,3—1,6)
28—34	8 (4)	5 (1)	3,0	2,0 (0,5—7,5)
≥35	18 (8)	9 (2)	3,8	5,4 (2,0—14,0)
Ex.*	14 (6)	19 (4)	1,4	1,2 (0,5—2,9)
Alkalmanként (<1)	39 (17)	74 (16)	1,0	1,0

* legalább 1 hónapja nem fogyasztott alkoholt referencia kategória

6. táblázat: Kávéfogyasztás és a FGIV kockázta

Kávé (adag/nap)	Eset No. (%)	Kontroll No. (%)	Nyers RK	MVRK (95% CI)
Nulla	73 (32)	121 (26)	1,0*	1,0*
1	56 (25)	130 (28)	0,7	0,7 (0,4—1,1)
2	60 (26)	128 (28)	0,8	0,6 (0,4—1,0)
3—4	33 (14)	70 (15)	0,8	0,5 (0,3—1,0)
≥5	6 (3)	8 (2)	1,2	0,6 (0,6—2,2)

* Referencia kategória

MVRK eléri az 5,5-öt. Ahogy a 95%-os CI eredmények mutatják, valamennyi eltérés szignifikáns. A dohányzást abbahagyók rizikóját is fokozottnak találtuk. Nem volt különbség a gyomorból és a nyombélből eredő vérzések rizikója között (adatok külön nem szerepelnek *(7. táblázat)*.

7. táblázat: Dohányzás és a FGIV rizikója

Cigaretta (db/nap)	Eset No. (%)	Kontroll No. (%)	Nyers RK	MVRK (95% CI)
<15	5 (7)	40 (9)	1,0	1,5 (0,8—3,1)
15—24	48 (21)	73 (16)	1,8	2,5 (1,4—4,2)
25—34	17 (7)	13 (3)	3,6	4,6 (1,9—11,0)
> = 35	14 (6)	9 (2)	4,3	5,5 (2,0—15,0)
Ex*	46 (20)	78 (17)	1,6	2,0 (1,2—3,3)
Nem doh.	88 (39)	244 (53)	1,0	1,0

* legalább 1 hónapja nem dohányzik referencia kategória

Megbeszélés

Non-steroid gyulladáscsökkentők

A rendszeres aspirin szedés és a FGIV közötti összefüggés régóta bizonyított: a rizikó fokozódásának mértéke a különböző vizsgálatokban a kétszerestől a tizenötszörösig változik (7, 13, 23, 31, 35). A cardiovascularis profilaxissal kapcsolatos vizsgálatok alapján kiderült, hogy az aspirin GI mellékhatásainak incidenciája dózisfüggő (30, 47—49). Adataink szerint a gasztroduodenális vérzés rizikóját a rendszeres aspirin szedés 3,2-szeresére emeli. Ez az adat az előzőekben említett tartomány alsó felébe esik, és semmiképpen sem összeegyeztethető az egyikünk részvételével korábban feltételezett 15-szörös értékkel (35). Utóbbinak magyarázatául szolgálhat, hogy a vizsgálatok 1988 előtt történtek, amikor is az aspirint még nem ajánlották ilyen elterjedten cardiovascularis profilaxis céljából, valamint a NSAID-ek használata sem volt ilyen mértékű, így az akkor alkalmazott dózisok valószínűleg nagyobbak voltak.

Nehezen magyarázható az alkalmanként szedett aspirin nagyobb rizikófokozó hatása (MVRR: 14,0). Amennyiben nem az adatgyűjtés hibájáról van szó (ami termé-

szetesen felmerülhet: az alkalmanként aspirint szedő kontrollok talán inkább elfelejtik, hogy aspirint vettek be a hospitalizációt megelőző héten, mint egyrészt a vérző betegek, akiknek figyelmét az aspirin gyomorvérzést okozó hatására már felhívhatták, másrészt mint az aspirint rendszeresen szedő kontrollok, akik erre jobban odafigyelnek), akkor csak az alkalmanként bevett nagyobb adagok szolgálhatnak magyarázatul, minthogy a rendszeres szedők leginkább a cardiovascularis profilaxis kis dózisát szedik.

A NANSAID-ek összevont rizikója (4, 7) nagyon közel áll a korábbi vizsgálatokban (1, 2, 5, 6, 16, 19—21, 23, 33, 46) megállapított adatokhoz, amelyek a NANSAID-ek RK-át 1,5 és 7,4 közé tették. Hasonló értéket kaptak *Langman és mtsai* is (32) egy nemrég megjelent, nagy beteganyagot felölelő „eset-kontrollos" vizsgálatsorozat alapján. Függetlenül a vérzés, ill. perforáció helyétől, a megelőző 3 hónap gyógyszerszedését figyelembe véve, a rizikó fokozódását 3,5-nek találták.

Ami az egyes NSAID-eket illeti, eredményeink összhangban vannak az irodalmi adatokkal. Az elmúlt években megjelent nagy vizsgálatsorozatokból (17—19, 22, 29, 32, 33, 46) a piroxicam valamennyiben a legnagyobb rizikót képviselő gyógyszerek közé tartozott. Azokban a tanulmányokban, amelyekben az azapropazon szerepelt, kiemelkedően ennek a gyógyszernek volt a legnagyobb rizikója, míg az indomethacin három, és a meclofenamate egy esetben bizonyult a legnagyobb rizikójú gyógyszernek. Majdnem valamennyi fenti vizsgálatsorozatban az ibuprofen rizikóját találták a legkisebbnek. Adatgyűjtésünk idejében ezen szer használata még nem volt hazánkban elterjedt, így sajnos a kevés adat miatt erről saját véleményt formálni nem tudtunk. A többi non-steroid gyulladáscsökkentő (naproxen, diclofenac, indomethacin, phenylbutazon, niflumínsav) rizikója adataink alapján 1,7 (diclofenac) és 4,1 (indomethacin) között helyezkedik el, ami az irodalmi adatokkal megegyezik.

Az egyes NSAID-ek különböző súlyosságú GI mellékhatásainak pontos oka ismeretlen. Valamennyien a gyomornyálkahártya cyclooxygenáz aktivitásának csökkentésével, a prosztaglandin szintézis gátlásán és a gyomornyálkahártya barrierjének károsításán keresztül fejtik ki káros hatásukat a gasztroduodenális nyálkahártyára. Felmerül azonban annak lehetősége, hogy a különböző fokú károsodás oka a gyógyszerek eltérő farmakokinetikája: a gyomornyálkahártyára kifejtett károsító hatás mértéke egyenesen arányos a gyógyszerek felezési idejével. A rövid felezési idejű szerek (diclofenac: 2 óra, ibuprofen: 1,8 óra) rizikója kisebb, a hosszú felezési idejűek (azapropazon 20 óra, piroxicam 30—86 óra) kockázata nagyobb.

Alkohol

Adataink alapján jelentős mennyiségű alkohol fogyasztása növeli a FGIV rizikóját. A kockázat nem növekszik heti 27 ital elfogyasztásáig, e felett azonban emelkedik, és heti 34 ital felett már több mint 5,4-szeres rizikófokozódással jár. Úgy tűnik, hogy a súlyos alkoholizálás inkább a gyomorból, mint a duodenumból eredő vérzések veszélyét fokozza.

Kevés epidemiológiai adat áll rendelkezésre, mellyel fenti saját eredményeinket össze tudjuk vetni. Csak 4 korábbi tanulmány szolgál adatokkal, amely a non-varix FGIV-ek és az alkohol összefüggéseit vizsgálta. Egy kevés esetet (57 vérző beteg) feldolgozó vizsgálat (2) legalább heti 280 ml abszolút alkoholnak megfelelő mennyiség elfogyasztása esetén nem tudott fokozott FGIV rizikót kimutatni. A szerzők elismerték, hogy nem volt megfelelő számú adatuk az összefüggés kimutatására. *Leivonen és mtsai* (34) 73 GDFB-ből vérző esetet és ugyanennyi elektíve gasztroszkopizált kontrollt hasonlítottak össze, és csak annyit állapítottak meg, hogy a vérzők több alkoholt fogyasztottak. *Coggon és mtsai* (7) 346 haematemesissel és/vagy melaenával jelentkező beteg és illesztett kontroll retrospektív vizsgálatával nem találtak különbséget a legalább hetente egyszer alkoholt fogyasztó betegek és kontrollok között. Megjegyzendő azonban, hogy jelentős mennyiségű alkohol (>10 liter sör, vagy >1 liter tömény hetente) fogyasztása szignifikánsan gyakoribb volt a betegeknél, mint a kontrolloknál (16% vs. 10%, $p<0{,}02$). Egy Belgiumban folytatott eset-kontroll tanulmányban (23) az alkoholfogyasztás RK 1,7 volt (95% CI: 0,9—3,2), azonban nem szolgáltak adatokkal az alkohol dózisáról. Az utóbbi két cikk szerzői úgy foglaltak állást, hogy nincs összefüggés az alkoholfogyasztás és a FGIV között.

Eredményeink jelentős összefüggést mutatnak a non-varix gasztroduodenális vérzések és az elfogyasztott alkohol mennyisége között. Az előbb idézett vizsgálatok elsődleges célpontja a non-steroid használat és a FGIV-ek rizikójának kapcsolata volt. Lehetséges, hogy egy alkoholra jobban fokuszált vizsgálat a mienkhez hasonló eredményeket adott volna.

A legtöbb korábbi epidemiológiai vizsgálat, amely az alkohol GI traktusra kifejtett hatását vizsgálta, a GDFB (és nem a FGIV) rizikóját tanulmányozta, és az összefüggés hiányát mutatta ki (12, 15, 28, 39, 41). Ennek számos lehetséges metodológiai magyarázata mellett az lehet az oka, hogy bár a peptikus fekélynek és a FGIV-nek valószínűleg számos közös etiológiai faktora van (pl. Hp infekció), egyéb kockázati tényezők, mint pl. az alkoholfogyasztás, különbözőek lehetnek.

Megfontolandó, hogy milyen metodikai hibák merülhetnek fel, amelyek eredményeinket befolyásolhatták. Lehetséges, hogy a súlyos alkoholisták kevésbé kerültek a kontrollok közé (nehezebb volt tőlük releváns információt nyerni, a monitorok kerülték őket), így a mi eredményeink túlbecsültek lehetnek. Másrészről, mivel az emberek megítélése általában kedvezőtlen a súlyos alkoholfogyasztással szemben, és a vérző betegek figyelmét bizonyára felhívták az alkoholfogyasztás káros hatásaira (és esetleg orvosai a vérzést is ezzel magyarázták), így ők inkább hajlamosak kisebb alkoholfogyasztást bevallani, mint a kontrollok. Ennek alapján viszont eredményeink inkább alábecsültek.

Koffein

A kávé (a dekoffeinált is) a gyomorsav szekréció hatásos stimulátora (8, 14, 44), ennek alapján feltételezhető, hogy a kávé fogyasztása hajlamosít fekélybetegségre. Újabb vizsgálatok azonban nem erősítették meg a kávéfogyasztás

és a fekélybetegség (12, 15, 39), ill. FGIV (34) kialakulásának összefüggését. Saját eredményeink szerint sem fokozza a kávé a FGIV rizikóját, függetlenül az elfogyasztott kávé mennyiségétől. Kellő számú adat hiányában azonban az igen nagy mennyiségű kávét fogyasztók kockázatának fokozódását ennek alapján biztonsággal kizárni nem lehet.

Dohányzás

Számos korábbi részletes vizsgálat összefüggést mutatott ki a dohányzás és a fekélybetegség fennállása között (45, 50), azonban ellentmondó adatokat is közöltek arról, hogy a dohányzás valóban rizikófokozó tényező-e a GDFB kialakulásában (38), és hogy a gyomorsav szekréciót és a motilitást ténylegesen befolyásolja-e (40). Úgy tűnik, hogy a dohányzás csökkenti az antacid terápia hatékonyságát fekélybetegségben (3), és hátráltatja a fekély gyógyulását (9). Az utóbbi években megjelent közlemények a gasztroduodenalis fekély kialakulásának kockázatát dohányosokban egyértelműen fokozottnak ítélik. *Ostensen és mtsai* (39) pozitív korrelációt találtak a cigarettázás és a duodenalis ulcus létrejötte között, míg *Piper és mtsai* (41) ugyanerre a következtetésre jutottak a gyomorfekély vonatkozásában. *Kato és mtsai* (28) eredményei alapján mindkét lokalizációjú fekély rizikóját fokozza a dohányzás. *Friedman és mtsai* (15) dohányzó férfiaknál a peptikus fekély prevalenciáját 2,1-szeresnek találta a nem dohányzókhoz képest, függetlenül attól, hogy kávét és/vagy alkoholt fogyasztottak-e vagy sem. Nőknél hasonló, bár kisebb (1,6-szeres) különbséget észleltek. Bár *McIntosh és mtsai* (36) Ausztráliában végzett vizsgálataik során vérző gyomorfekélyt ritkábban észleltek dohányosokon, azonban ők a NANSAID-ek vérzést fokozó hatását sem állították biztonsággal. *Leivonen és mtsai* kis beteganyagon nem találtak különbséget a vérző és nem vérző betegek dohányzása között (34). Saját adataink egyértelműen abba az irányba mutatnak, hogy a dohányzás a FGIV rizikóját növeli. Ezek szerint a kockázat fokozódása dózisfüggő, és már napi 15—24 cigaretta elszívása esetén is a RK (2,5) szignifikánsan emelkedett. A rizikó növekedése egyenesen arányos az elszívott cigaretták számával, és napi 35 szál felett már igen jelentős (5,5). Nem találtunk lényeges különbséget a ventricularis és a duodenalis vérzés rizikója között.

Eredményeinket összefoglalva tehát megállapíthatjuk, hogy vizsgálataink szerint a non-steroid gyulladáscsökkentők — az irodalmi adatokkal összhangban — jelentősen növelik a non-varix FGIV-ek kockázatát. Ez a kockázat az ibuprofen esetén a legkisebb. Az egyes NSAID fajták között, az aránylag kis esetszámok miatt, statisztikailag értékelhető különbséget tenni nem tudtunk. Jelentősen növeli a kockázatot a nagy mennyiségű alkohol fogyasztása és a dohányzás, míg a kávéfogyasztást nem találtuk kockázati tényezőnek. Mindezek alapján fokozott figyelmet kell fordítanunk a betegek felvilágosítására és megfigyelésére.

Köszönetnyilvánítás: Vizsgálatsorozatunk az alábbiak anyagi támogatásával készült, melyekért köszönetet mondunk:

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Grant 2R01 DK36997—0502), Sterling Drug, Inc. (New York, N. Y)., McNeil Pharmaceuticals (Spring House, Pa.), Ciba-Geigy Corp. (Summit, N. J.), National Corporation of Swedish Pharmacies, Egis Rt. (Budapest), Soros Alapítvány (Budapest), Európai Pharmaco-Epidemiologiai Társaság.

Köszönjük továbbá a részt vevő kórházak (Központi Állami Kórház, ORFI, SOTE I. és III. Belgyógyászati Klinika, I. és III. Sebészeti Klinika, HIOTE, Margit Kh., János Kh., Bajcsy-Zs. Kh., Jahn F. Kh., Orsz. Traumatológiai Int.) teljes személyzetének (endoszkópos laboratóriumok, orvosok, nővérek stb.) és betegeinek irányunkban tanúsított jóindulatát, türelmét és segítségét.

A budapesti adatok gyűjtéséért köszönetünket fejezzük ki nővér-monitorainknak: Eszenyi Zsuzsának, Kreitl Gyöngyinek, Rajkai Zsuzsának és Zsivola Janának, valamint dr. Rétsági György professzor úrnak a vizsgálatsorozat szervezésében és az eredmények interpretálásában nyújtott értékes segítségéért.

IRODALOM: 1. *Armstrong, C. P., Bowler, A. L.:* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and life-threatening complications of peptic ulceration. Gut, 1987, *28,* 527—532. — 2. *Bartle, W. R., Gupta, A. K., Lazor, J.:* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding: a case-control study. Arch. Intern. Med., 1986, *146,* 2365—2367. — 3. *Batterman, R. C., Ehrenfeld, I.:* The influence of smoking upon the management of the peptic ulcer patient. Gastroenterology, 1949, *12,* 575—585. — 4. *Breslow, N. E., Day, N. E., Halvorsen, K. T. és mtsai:* Estimation of multiple relative risk functions in matched case-control studies. Am. J. Epidemiol., 1978, *108,* 299—307. — 5. *Carson, J. L., Strom, B. L., Soper, K. A. és mtsai:* The association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with upper gastrointestinal tract bleeding. Arch. Intern. Med., 1987, *147,* 85—88. — 6. *Carson, J. L., Strom, B. L., Morse, M. L. és mtsai:* The relative gastrointestinal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Arch. Intern. Med., 1987, *147,* 1054—1059. — 7. *Coggon, D., Langman, M. J. S., Spiegelhalter, D.:* Aspirin, paracetamol and haematemesis and melena. Gut., 1982, *23,* 340—344. — 8. *Debas, H. T., Cohen, M. M., Holubitsky, I. B. és mtsai:* Coffein-stimualted acid and pepsin secretion: dose-response studies. Scand. J. Gastroenterol, 1971, *6,* 453—457. — 9. *Doll, R., Jones, F. A., Pygott, F.:* Effect of smoking on the production and maintenance of gastric and duodenal ulcers. Lancet, 1958, *1,* 657—662. — 10. *Domschke, S., Domschke, W.:* Gastroduodenal damage due to drugs, alcohol and smoking. In: Isenberg J. I., Johansson, C., eds. Clinics in Gastroenterology, Vol. 13. Philadelphia: WB Saunders Co., 1984, 405—436. old. — 11. *Douthwaite, A. H.:* Some recent advances in medical diagnosis and treatment. Br. Med. J., 1938, *1,* 1143—1146. — 12. *Elta, G. H., Behler, E. M., Colturi, T. J.:* Comparison of coffe intake and coffee-induced symptoms in patients with duodenal ulcer, non ulcer dyspepsia, and normal controls. Am. J. Gastroenterol., 1990, *85,* 1339—1342. — 13. *Faulkner, G,. Prichard, P., Somerville, K. és mtsa:* Aspirin and bleeding peptic ulcers in the elderly. Br. Med. J., 1988, *297,* 1311—1313. — 14. *Feldman, E. J., Isenberg, J. I., Grossman, M. I.:* Gastric acid and gastrin response to decaffeinated coffee and the pepton meal. JAMA, 1981, *246,* 248—250. — 15. *Friedman, G. D., Siegelaub, A. B., Seltzer, C. C.:* Cigarettes, alcohol, coffee and peptic ulcer. N. Engl.J. Med., 1974, *290,* 469—473. — 16. *Gabriel, S. E., Jaakimainen, L., Bombardier, C.:* Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory dugs. A meta-analysis. A.. Intern. Med. 1991, *115,* 787—796. — 17. *Garcia Rodriguez, L. A., Jick, K.:* Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with invidual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet, 1994, *343,* 769—772. — 18. *Garcia Rodriguez, L. A., Walker, A. M., Perez Gutthann, S.:* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal hospitalizations in Saskatchswan: a cohort study. Epidemiology, 1992, *3,* 337—342. — 19. *Griffin, M. R., Piper, J. M., Dougherty, J. R. és mtsai:* Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk of peptic ulcer disease in elderly persons. Ann. Intern. Med., 1991, *114,* 257—263. — 20. *Griffin, M. R., Ray, W. A., Schaffner, W.:* Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons. Ann. Intern. Med., 1988, *109,* 359—363. — 21. *Guess, H. A., West, R., Strand, L. M. és mtsai:* Fatal upper gastrointestinal hemorrhage or perforation

among users and nonusers of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Saskatchewan, Canada, 1983. *J.* Clin. Epidemiol., 1988, *41*, 35—45. — 22. *Henry, D., Dobson, A., Turner, C.:* Variability in the risk of major gastrointestinal complications from non aspirin non steroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterology, 1993, *105*, 1978—1988. — 23. *Holvoet, J., Terriere, L., VanHee, W. és mtsai:* Relation of upper gastrointestinal bleeding to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: a case control study. Gut, 1991, *32*, 730—734. — 24. *Hosking, S. W. Yung, M. Y., Chung, S. C. és mtsa:* Differing prevalence of Helicobacter in bleeding and nonbleeding ulcers. Gastroenterology, 1992, *102*, (Suppl. A85.) abstract. — 25. *Hurst, A., Lintott, G. A. M.:* Aspirin as a cause of hematemesis. Guys Hosp. Rep., 1939, *89*, 173—176. — 26. *Insel, P. A.:* Analgesic-antipiretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. In: Gilman, A. G., Rall, T. W., Nies, A. S., Taylor, P. eds.: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. Elmsford, New York: Pergamon Press, 1990, 638—670. old. — 27. *Jensen, D. M., You, S., Pelayo, E. és mtsa:* The prevalence of Helicobacter pylori and NSAID use in patients with severe UGI hemorrhage and their potential role in recurrence of ulcer bleeding. Gastroenterology, 1992, *102*, (Suppl. A90.) abstract. — 28. *Kato, I., Nomura, A. M. Y., Stemmermann, G. N. és mtsai:* Prospective study of gastric and duodenal ulcer and its relation to smoking, alcohol, and diet. Am. J. Epidemiol., 1992, *135*, 521—530. — 29. *Kaufman, D. W., Kelly, J. P., Sheehan, J. E. és mtsai:* Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in relation to major upper gastrointestinal bleeding. Clin. Pharmacol. Ther., 1993, *53*, 485—494. — 30. *Kurata, J. H., Abbey, D. E.:* The effect of chronic aspirin use on duodenal and gastric ulcer hospitalisations. J. Clin. Gastroenterol., 1990, *12*, 260—266. — 31. *Langman, M. J. S.:* Epidemiological evidence for the association of aspirin and acute gastrointestinal bleeding. Gut, 1970, *11*, 627—634. — 32. *Langman, M. J. S., Weil, J., Wainwright, P. és mtsai:* Risks of bleeding peptic ulcer associated with invidual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet, 1994, *343*, 1075—1078. — 33. *Laporte, J. R., Carne, X., Vidal, X. és mtsai:* Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet, 1991, *337*, 85—9. — 34. *Levionen M., Kivilaakso, E.:* Peptic ulcer bleeding today: risk factors and characteristics of disease. Scand. J., Gastroenterol., 1991, *26*, 1013—1019. — 35. *Levy, M., Miller, D., Kaufman, D. és mtsai:* Major upper gastrointestinal bleeding and the use of aspirin and other non narcotic analgesics. Arch. Intern. Med., 1988, *148*, 281—285. — 36. *McIntosh, J. H., Fung, C. S., Berry, G. és mtsa:* Smoking, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and acetaminophen in gastric ulcer. A study of associations and of the effects of previous diagnosis on exposure patterns. Am. J. Epidemiol., 1988, *128*, 761—770. — 37. *Miettinen, O. S.:* Estimability and estimation in case referent studies. Am. J. Epidemiol., 1976, *103*, 226—235. — 38. *Monson, R. R.:* Cigarette smoking and body form in peptic ulcer. Gastroenterology, 1970, *58*, 337—344. — 39. *Ostensen, H., Gudmundsen, T. E., Ostensen, M. és mtsai:* Smoking, alcohol, coffee, and familial factors: any associations with peptic ulcer disease? A clinically and radiologically prospective study. Scand. J., Gastroenterol., 1985, *20*, 1227—1235. — 40. *Packard, R. S.:* Smoking and the alimentary tract: review: Gut, 1960, *1*, 171—174. — 41. *Piper, D. W. McIntosh, J. H., Greig, M. és mtsai:* Environmental factors and chronic gastric ulcer. A case control study of the association of smoking, alcohol, and heavy analgesic ingestion with the exacerbation of chronic gastric ulcer. Scand. J. Gastroenterol., 1982, *17*, 721—729. — 42. *Richardson, C. T.:* Gastric ulcer. In: Sleisenger, M. H., Fordtran, J. S., eds. Gastrointestinal disease. 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1989, 879—909. old. — 43. *Rossi, Sc., Hsu, J. P., Faich, C. A.:* Ulcerogenicity of piroxicam: an analysis of spontaneously reported data. Br. Med. J., 1987, *294*, 147—150. — 44. *Roth, J. A., Ivy, A. C.:* The effect of coffein upon gastric secretion in the dog, cat, and man. Am. J. Phsyiol., 1944, *141*, 454—461. — 45. *Schoon, I. M., Mellstrom, D., Oden, A. és mtsai:* Peptic ulcer disease in older age groups in Gothenburg in 1985: the association with smoking. Age Ageing, 1991, *20*, 371—376. — 46. *Somerville, K., Faulkner, G., Langman, M.:* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bleeding peptic ulcer. Lancet, 1986, *1*, 452—454. — 47. *Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group.* Final report on the aspirin component of the ongoing Phisicians' Health Study. N. Engl. J. Med., 1989, *321*, 129—135. — 48. *The Dutch TIA Trial Study Group.* A Comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischamic attack or minor ischamic stroke N. Eng. J. Med. 1991, *325*, 1261—1266. — 49. *UK-TIA Study Group:* United Kingdom transient ischamic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. Br. Med. J., 1988, *296*, 316—320. — 50. *United States Department of Health Education and Wellfare.* The Health Consequences of Smoking. A Report of the Surgeon General. In: Friedman, G. D., Siegelaub, A. B., Seltzer, C. C. Cigarettes, alcohol, coffee and peptic ulcer. N. Engl. J. Med., 1974, *290*, 469—473.

(László András dr., *Budapest*, Frankel Leó u. 17—19. 1027)

HA A FINN MINŐSÉGEN KÍVÜL AZ OLCSÓ ÁR IS ÉRDEKLI...

VERPAMIL

40 mg és 120 mg filmtabletta

	Fogy. ár	Támogatás	Fizetendő
40 mg filmtabl. 30x	207,- Ft	191,- Ft	**16,- Ft**
120 mg filmtabl. 30x	427,- Ft	395,- Ft	**32,- Ft**

ORION

Panthenol

JENAPHARM

A készitmény tablettánként 100 mg, ampullánként 500 mg dexpanthenolt tartalmaz.

A Panthenol készitmények hatóanyaga a B vitaminok csoportjába tartozó anyag és a Koenzim A fö alkotóeleme. Ennek az enzimnek kulcsszerepe van a bör és nyálkahártya fiziológiás állapotának fenntartásában, illetve léziójuk esetén azok regenerációjában. E hatása következtében az utóbbi évtizedben a pantoténsav gyógyászati jelentösége fokozódott nem utolsó sorban a levegöszennyeződés és allergiás diszpozíció megnövekedett volta miatt.

Jenapharm

Javallatok
Panthenol tabletta
Nyálkahártya betegségek kiegészítő kezelése a légutak gyulladásos betegségeiben (mint pl. hörgő- és garatnyálkahártya gyulladás, orrnyálkahártya-, hörgő- és gégehurut, szájnyálkahártya-gyulladás, orrnyálkahártya-, hörgő- és gégehurut, szájnyálkahártya-gyulladás, tonsillectomia utókezelése).
Olyan pantoténsav-hiányállapotok kezelése, amelyek étkezés útján nem rendezhetők, mint például a lábujjak és a talp fájdalmas állapotai (burning feet szindroma).

Panthenol injekció
Olyan pantoténsav-hiányállapotok kezelése, amelyek táplálkozás útján nem rendezhetőek, mint pl. komplett parenterális táplálás kapcsán alkalmazott vitaminszubsztituci krónikusan dializált betegek vitaminpótlása, pantoténsav-hiány okozta paraesthesiák, valamint a lábujjak és a talp fájdalmas állapota (burning feet szindroma).

Ellenjavallatok
Nem ismeretesek.

Csomagolás:
injekció 10 db 2 ml-es ampulla
tabletta 20 db à 100 mg hatóanyaggal

JENAPHARM Információs Iroda
1277 Budapest, Pf. 29.
Tel./Fax: 212-2796

JENAPHARM GmbH
Otto-Schott-Str. 15.
D-07745 Jena

Pseudoxanthoma elasticum kóreseteink klinikánk 10 éves beteganyagában

Horváth Gábor dr., Schneider Imre dr. és Zombai Erzsébet dr.

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Bőrgyógyászati Klinika (igazgató: Schneider Imre dr.)

A pseudoxanthoma elasticum örökletes, több szervet érintő megbetegedés, melyre a dermis, az érrendszer és a szem Bruch-membránjának elasztikus rost degenerációja és kalcifikációja jellemző. Az öröklődésmenet autoszomális domináns és autoszomális recesszív lehet, de sporadikus esetek is előfordulnak. A szerzők a Pécsi Orvostudományi Egyetem Bőrgyógyászati Klinikáján 10 év alatt (1984. jan. 1. és 1993. dec. 31. között) pseudoxanthoma elasticummal kórismézett 11 beteg különböző szervi érintettségét analizálták.

Kulcsszavak: pseudoxanthoma elasticum, angioid csíkok, autoszomális domináns öröklődés

A 10 years retrospective study of pseudoxanthoma elasticum cases. Pseudoxanthoma elasticum is a rare disease with genetic predisposition affecting the elastic fibers of the dermis, the vasculature, the ocular Bruch's membrane. The inheritance is autosomal dominant or recessive, sporadic cases occur as well. This paper gives a review of our eleven pseudoxanthoma elasticum cases between 01. Jan. 1984 and 31. Dec. 1993.

Key words: pseudoxanthoma elasticum, angioid streaks, autosomal dominant inheritance

A pseudoxanthoma elasticumot *Rigal* 1881-ben írta le. A bőr-, szemészeti, és cardiovascularis tünetek hátterében az elasztikus rostok kiterjedt, súlyos fokú degenerációja áll. Az okozott bőrtünetek csak kozmetikai és társadalmi, beilleszkedési problémát jelentenek, viszont a szemészeti, szív- és érrendszert érintő elváltozások a betegek látását, életminőségét, sőt életkilátásait jelentősen ronthatják. Mivel a kórkép többnyire öröklődik, ezért az érintett családok genetikai tanácsadására is szükség van.

Kóreseteink

1984. január 1. és 1993. december 31. között a Pécsi Bőrgyógyászati Klinika beteganyagában 11 pseudoxanthoma elasticum diagnózisú beteg került felvételre *(1. ábra)*.

Betegeinknél a következő vizsgálatokat végeztük el: vérkép, vérsejtsüllyedés, vércukor, májfunkció, szérum karbamid és kreatinin, rutin vizelet analízis, szemfenékvizsgálat, belgyógyászati és EKG vizsgálat, szövettani vizsgálat az elasztikus rost degeneráció és kalcifikáció kimutatására.

Első táblázatunkban feltüntettük betegeink nemét, életkorukat az első észlelésük időpontjában, a kísérő belszervi és szemtüneteket, valamint az egyéb betegségeket *(1. táblázat)*. Az átlagéletkor 29,7 év volt.

Mindegyik betegünk esetében a jellegzetes bőrtünetek voltak láthatóak: a hónalj, inguinális hajlat, könyök- és térdhajlat bőrén, a nyak oldalsó részén apró, sárgás, csoportos göbcsék, néhol lineáris vagy reticularis elrendeződésben *(1. ábra)*. A kórképre szintén jellemző petyhüdt, nagy ráncokban lógó bőr csak egy betegünk esetében fordult elő. Nyálkahártyatünetet nem észleltünk.

Öt beteg látásproblémák miatt először a szemészeten jelentkezett. Az angioid csíkok mindnél kimutathatók voltak. Ezeket

1. ábra: Jellegzetes, csoportos, lineáris elrendeződésű sárgás papulák

1. **táblázat:** 10 éves beteganyagunk

Nem	Életkor	Angioid streaks	Cardiológiai tünetek	Kísérő betegség
Nő	22	+	—	lichen planus
Nő	40	+	—	epilepszia
Nő	46	+	—	—
Ffi	35	+	—	—
Ffi	44	+	—	májhemangioma
Nő	18	+	—	—
Ffi	36	+	—	chr. ekzema
Ffi	26	+	tachycardia	polymorph fényexanthema
Ffi	20	+	tachycardia	vesekő
Nő	25	+	jobb kamra hypertrophia	—
Nő	15	+	—	—

Betegek átlagéletkora: 29,7 év
Range: 18—46 év

a betegeket a szemészek irányították klinikánkra. A többi 6 beteg egyéb panaszok miatt kereste fel orvosát, aki mellékleletként észlelte a jellegzetes bőrtüneteket. Az angioid csíkok az ő esetükben is megállapíthatók voltak. A kórképre jellemző egyéb szemészeti eltérések betegeinknél nem fordultak elő.

Beteganyagunkban, észlelésünk időpontjában egyik beteg sem számolt be szív- vagy érrendszeri panaszokról. A rutinszerűen elvégzett cardiologiai vizsgálat során három esetben észleltünk eltérést, tachycardiát, illetve jobb kamra hypertrophiát *(I. táblázat)*.

Szövettan

A pseudoxanthoma elasticum (továbbiakban: PXE) diagnózisának biztos felállításához a szövettani vizsgálat elengedhetetlen. A szöveti képen jól megfigyelhető a dermisben elhelyezkedő elasztikus rostok duzzanata, szabálytalan szerkezete, felaprózódása, töredezettsége *(2. ábra)*. A rostokban kiterjedten lerakódott kalcium kimutatására a Kossa-reakciót használtuk fel.

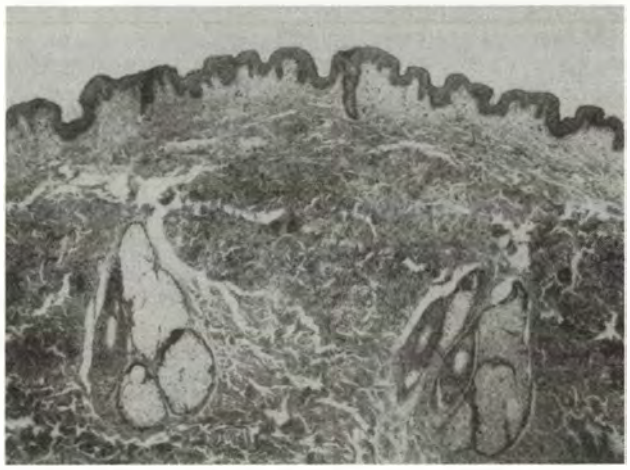
Megbeszélés

A PXE olyan örökletes megbetegedés, mely rendkívül jellegzetes bőrtünetei mellett változatos, egyéb szerveket, szervrendszereket érintő tüneteket okoz (1—3, 9, 11, 14). Az első leírók, *Rigal* és *Balzer* atípusos xanthomának tartották a betegséget. A PXE elnevezés *Darier* nevéhez fűződik. 1929-ben a két svéd, *Grönblad* és *Strandberg* fedezte fel, hogy a retina pigmentcsíkjai és a PXE együttesen fordulnak elő, majd 1940-ben *Touraine* az elastorrhexis systematisata elnevezést javasolta (14).

Ma a PXE, a Grönblad—Strandberg-syndroma és az elastorrhexis systematisata elnevezés egyaránt elfogadott.

A legszembetűnőbb károsodás az elasztikus rostokat érinti, mind a bőrben, mind az erekben és a retinában lévő ún. Bruch-membránban. Ez a károsodás a rostok degenerációját, töredezettségét, duzzadását, majd kalcifikációját jelenti.

Az újabb kutatások alapján feltételezik, hogy ezen folyamatok hátterében az áll, hogy a fibroblastok kóros glycosaminoglycant termelnek, és ez a rostok felszínére lerakódva okozza azok



2. ábra: A dermis középső és alsó részében kiterjedt rugalmas rost károsodás HE, × 100

degenerációját (12, 13). *Schwartz és munkatársai* egészségesek és a PXE-ben szenvedő egyének bőrmintáit hasonlították össze pancreatikus elastase kezeléssel. Megállapították, hogy a PXE bőrléziókban található elastin ellenállóbb az elastase emésztéssel szemben. Véleményük szerint a kóros mennyiségű és összetételű glycosaminoglycanok a tropoelastinnal lépnek kapcsolatba, és így eredményezik a jellegzetes rostkárosodást (13). A fő glycosaminoglycan a hyaluronsav, de a chondroitin-6-sulfate mennyisége is emelkedett (15).

Elektronmikroszkópos vizsgálatok lehetővé tették, hogy kiderüljön az a régebben nem ismert tény, miszerint kisebb mértékben a kollagén rostok is károsodottak (4, 15). *Hausser és munkatársai* a tünetmentes családtagok korai diagnózisának felállítására javasolták az elektronmikroszkópos minimális eltérések keresését, egyúttal felhívták a figyelmet a jogi és etikai vonatkozásokra is (4). Nagyon ritkán granuloma képződést is megfigyeltek PXE-ben (5).

A bőr elasztikus rostjaihoz hasonló patológiai elváltozások mutathatók ki a retinán, illetve az erek falában. A PXE-ben szenvedő betegek szemészeti eltérései a következők: chorioiditis, angioid csíkok, washed out pattern, narancshéjtünet, myopia, szemfenéki vérzések, hegek.

A leggyakoribb elváltozás, mely csaknem minden betegben megjelenik, az angioid csíkok (2). Néha látásromlást nem okoz, máskor viszont ismétlődő retinavérzések, chorioiditis következik be, következményes vaksággal. Az angioid csíkok jelenléte nem a PXE specifikus tünete, a következő kórképekben is előfordul még: Paget-kór (osteitis deformans), sarlósejtes anaemia, ritkán egyéb kórképek (2).

A többi szemészeti tünet kevésbé specifikus a PXE-re, így diagnosztikus kritériumként általában nem fogadják el őket (7). Mások ezzel nem értenek egyet, például *Pisani és mtsai* a „narancshéj"-elváltozást egyértelműen PXE-re diagnosztikus kritériumnak tartják (10).

A PXE bőrtünetei rendkívül jellegzetesek (12, 14). Kisméretű, 1—3 mm nagyságú, sárgás papulák láthatók, lineáris vagy hálózatos elrendeződésben, máskor nagyobb plakkokat alkotva. A betegek bőre laza, enyhén ráncos, néha nagy redőkben lóg, a betegnek komoly pszichés problémát okozva.

A papulák predilekciós helyei a hónalj, nyak, inguinális hajlat, has, claviculák alatti terület, a gát. Ritkán testszerte láthatók a papulák. Általában gyermek- vagy fiatal felnőtt-

korban kezdődnek, de vannak kivételek is. Leírták hasonló tünetek megjelenését nyálkahártyákon is. A PXE ritka és különleges formája a perforáló pseudoxanthoma elasticum. Ebben az esetben a károsodott elasztikus rostok transzepidermális eliminációja jön létre (6, 8). Más esetben viszont lokalizált tünetek figyelhetők meg, gyakran periumbilicalisan, a PXE jellegzetes egyéb szemészeti vagy belszervi manifesztációi nélkül. Ez a forma elhízott néger nőkben fordul elő, feltételezik az obesitas, többszörös szülések vagy ascites lokális cutan traumát okozó szerepét (6, 12).

A cardiovascularis tünetek sokrétűek lehetnek (claudicatio intermittens, hypertonia, angina pectoris, cerebrovascularis történések, rekurráló nyálkahártyavérzések, agyvérzés, gasztrointesztinális vérzés, cardiomyopathia, aneurysma, mitrális prolapsus, akut myocardialis infarctus, vaginális vérzés, orrvérzés stb.) (3). A panaszok mind visszavezethetők az erek elasztikus rost degenerációjára. Általában az összes artéria érintett. Az erek rugalmas rostjainak károsodása az erek rugalmasságának csökkenését, a lumen beszűkülését eredményezi. Következményes perifériás vérellátási zavar, vérzés jön létre, a perifériás artériák pulzusa gyengén tapintható, néha teljes érelzáródás is bekövetkezhet. A vese glomerulusainak érintettsége hypertoniához vezethet. Az érfalak meszesedése következtében aneurysmák keletkeznek, ezek okozzák a különböző (agyi, gasztrointesztinális stb.) vérzéseket. Gyakoriak a szívtünetek, fiatal korban fellépő endocarditis, myocarditis, angina pectoris, szívinfarktus fordul elő (3).

A diagnózis felállítása általában könnyű, ha a jellegzetes bőrtünetek és szemfenéki lelet fennállnak. A szövettani kritériumok a diagnózis felállításához a következők: az elasztikus rostok területében kalcium rakódik le (Kossa-reakció), majd a rostok kanyargós lefutásúak lesznek, megduzzadnak, fragmentálódnak, összecsapzódnak, feltöredeznek, bennük savanyú mukopoliszacharidok rakódnak le. A klinikailag jellegzetes papulából készült szövettani metszetben látható elasztikus rost kalcifikáció egyértelmű bizonyítéka a PXE-nek (7). Nehezebb dönteni, ha a bőrtüneteket nem mutató családtag bőréből készült szövettani metszetben látható meszesedés. Más esetekben PXE-nek megfelelő bőrtünettel jelentkező betegnél nincs meg semmi az egyéb jellemző kritériumokból. A klinikai variánsok nagy száma indokolta azt, hogy 1992-ben, Philadelphiában (USA) nemzetközi kongresszuson konszenzus szülessék a PXE diagnosztikus kritériumairól és klasszifikációjáról (7). A 2. *táblázatban* ezen konferencia által elfogadott osztályozási rendszer látható.

A PXE öröklődésmenetében autoszomális domináns és recesszív formákat írtak le. Létezik csoportosítás ezen öröklésmenetek alapján is (11, 12), de egyetlen klinikai jellegzetesség vagy ezek kombinációja alapján sem tudjuk egyértelműen ezen kategóriákban elhelyezni a betegeket. Ezért célszerűbbnek tűnik a korábban ismertetett philadelphiai kongresszus által elfogadott klasszifikáció alapján történő besorolás. Annál is inkább, mert a jellegzetes bőrtünetek nélküli betegek esetében kérdések merülnek fel: ezen betegek egy recesszív PXE gén hordozói, vagy pedig egy domináns PXE enyhe klinikai manifesztációjáról van szó? Későbbi életükben várható-e a bőrtünetek megjelenése? Ilyen esetben ajánlható szövettani vizsgálat végzése a tünetmentes bőrterületekből (IIa, IIb, IId kategóriák).

2. táblázat: A pseudoxanthoma elasticum klasszifikációja

I. Kategória
(3 fő kritérium)
1. karakterisztikus sárga papulák a hajlatokban
2. elasztikus rost kalcifikáció a bőrléziókban
3. szemészeti elváltozás felnőttkorban

IIa. Kategória
(1 fő és 2 mellékkritérium)
1. angioid csíkok
2. elasztikus rost kalcifikáció a klinikailag ép bőrterületben
3. PXE előfordulása az elsőfokú rokonok között

IIb. Kategória
(1 fő és 1 mellékkritérium)
1. angioid csíkok
2. elasztikus rost kalcifikáció a klinikailag ép bőrterületben

IIc. kategória
(1 fő és 1 mellékkritérium)
1. angioid csíkok
2. PXE előfordulása az elsőfokú rokonok között

IId. kategória
(2 mellékkritérium)
1. PXE előfordulása az elsőfokú rokonok között
2. elasztikus rost calcificatio a klinikailag ép bőrterületben

Klinikánk 11 betege az I. kategóriába tartozik, mivel 3 fő kritérium meglétét tudtuk megállapítani (jellegzetes bőrtünetek, jellegzetes szövettan, angioid csíkok).

A szemfenéki folyamat jelenlegi terápiás eszközeinkkel csak kevéssé befolyásolható, és a folyamat progresszív előrehaladása várható az esetek 70%-ában.

A betegek várható élettartamát a cardiovascularis tünetek határozzák meg, ez általában 40—50 évben adható meg.

A PXE-ért felelős génkárosodás jelenleg még nem ismert. Ha a kromoszomális rendellenesség természetére fény derül, várható, hogy a fenti klasszifikáció módosításra szorul majd.

IRODALOM: 1. *Burge, S., Ryan, T.:* Penicillamin-induced pseudo-pseudoxanthoma elasticum in a patient with rheumatoid arthritis. Clin. Exp. Dermatol., 1988, *13,* 255—258. — 2. *Cawley, E. P., Weary, P. E.:* The significance of angioid streaks. Arch. Dermatol. 1962, *86,* 725—728. — 3. *Eddy, D. D., Farber, E. M.:* Pseudoxanthoma elasticum. Arch. Dermatol., 1962, *86,* 729—740. — 4. *Hauser, I., Anton-Lamprecht, I.:* Early preclinical diagnosis of dominant pseudoxanthoma elasticum by specific ultrastructural changes of dermal elastic and collagen tissue in a family at risk. (Germ.) Hum. Genet., 1991, *87,* 693—700. — 5. *Heyl, T.:* Pseudoxanthoma elasticum with granulomatous skin lesions. Arch. Dermatol., 1967, *96,* 528—531. — 6. *Kazakis, A. M., Wendy, R.:* Periumbilical perforating pseudoxanthoma elasticum. J. Am. Acad. Dermatol., 1988, *19,* 384—388. — 7. *Lebwohl, M., Neldner, K., Pope, M. és mtsai:* Classification of pseudoxanthoma elasticum: Report of a conference. J. Am. Acad. Dermatol., 1994, *30,* 103—107. — 8. *Nickoloff, B. J., Noodleman, F. R., Abel, E. A.:* Perforating pseudoxanthoma elasticum associated with chronic renal failure and hemodialisis. Arch. Dermatol., 1988, *121,* 1321—1322. — 9. *Pai, S. H., Zak, F. G.:* Concurrence of pseudoxanthoma elasticum, elastosis perforans serpiginosa and systemic sclerosis. Dermatologica, 1970, *140,* 54—59. — 10. *Pisani, M., Rossi, M., Uzzauto, T. és mtsai:* Mottled fundus oculi associated with angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum. G. Ital. Dermatol. Venereol., 1990, *125,* 569—574. — 11. *Pope, F. M.:* Historical evidence for the genetic heterogeneity of pseudoxanthoma elasticum. Br. J. Dermatol., 1975, *92,* 493—509. — 12.

Rook/Wilkinson/Ebling: Textbook of Dermatology, Fifth edition, Blackwell Scientific Publications, 1992. *3,* 1782—1787. — 13. *Schwartz, E, Thieberg, M., Cruickshank, F. A. és mtsai:* Elastase digestion of normal and pseudoxanthoma elasticum lesional skin elastins. Exp. Mol. Pathol., 1991, *55,* 190—195. — 14. *Sebők B., Zombai E., Kiss A.:* Pseudoxanthoma elasticum. Orv. Hetil., 1986, *127,* 77—80. — 15. *Walker, E. R., Richard, G., Maureen, D.:* The mineralization of elastic fibers and alterations of extracellular matrix in pseudoxanthoma elasticum. Ultrastructure, immunocytochemistry and X-ray analysis. Arch. Dermatol., 1989, *125,* 70—76.

(Horváth Gábor dr., *Pécs,* Kodály Z. u. 20. 7624)

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Törökbálinti Tüdőgyógyintézet (2045 Törökbálint, Munkácsy M. u. 70.) orvos igazgatója pályázatot hirdet a *Csecsemő és Gyermekpulm. Gyermekbronchológiai Osztályra osztályos orvosi munka*kör betöltésére.
Pályázati feltételek: szakképzett vagy közvetlenül szakvizsga előtt álló orvosok jelentkezhetnek.
Az állás Budapestről kijárással elláthatő.

Antmann István
orvos igazgató

A **Fővárosi Önkormányzat Újpesti Kórházának** orvos igazgatója állás hirdet
— a IV., szakrendelőben megüresedett *6 órás üzemi szakorvosi állásra.*
Bérezés megbeszélés szerint.
Jelentkezés: IV., szakrendelőben dr. Kovács Tibor ügyvezető igazgató főorvosnál (Bp. IV., Görgey Artur u. 30., tel.: 1691-172)
— a IV., szakrendelőben megüresedett *ideggyógyász szakorvosi állásra.*
Szakorvosi gyakorlattal eltöltött időtől függően főorvosi kinevezés lehetséges.
Pályázatot az intézet orvos igazgatójához lehet benyújtani, megjelenéstől számított 30 napon belül.
Orvos igazgató: dr. Torgyán Sándor (Bp. IV., Nyár u. 103. sz. 1041., tel.: 1601-448)

Városi Kórház Kisvárda orvos igazgatója pályázatot hirdet: *1 fő fül-orr-gégész orvosi állás* betöltésére.
Pályázati feltétel: az állás betöltéséhez szükséges szakorvosi képesítés, de szakvizsgához közel állók vagy pályakezdők is pályázhatnak.
Bérezés: Az érvényben lévő Kjt. alapján.
A szabályosan felszerelt pályázati kérelmeket a kórház orvos igazgatójához lehet benyújtani a megjelenéstől számított 15. napon belül.

Molnár Károly dr.
orvos igazgató

Egészségügyi Gyermekotthonok Országos Módszertani Intézete (Budapest, Kápolna u. 3. 1223) *gyermekgyógyász szakorvos* részére, *1996. január 1-jével* betölthető állást hirdet.
Jelentkezni a főigazgató főorvos titkárságán a 2268-165 telefonszámon lehet.
Pályakezdők is jelentkezhetnek.

Darvas Istvánné
főig. gazd. h.

A **Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza** (8800 Nagykanizsa, Szekeres J. u. 2—8.) pályázatot hirdet:
— Anaesthesiológus,
— Labor orvos,
— Traumatológus,
— Pszichiáter orvosi állásra.
Az állásokat szakvizsga előtt állók és pályakezdők is betölthetik.
Feltétel: magyar állampolgárság, Magyarországon szerzett diploma.
Az állások azonnal betölthetők.
Intézményünk Orvos- Nővérszállóján férőhelyet biztosítunk.
Bérezés a Közalkalmazotti törvény szerint.
Érdeklődni lehet az orvos igazgatónál. Tel.: (93) 313-050.
Határidő a pályázat megjelenésétől számított 30 nap.
A pályázatokat a Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza orvos igazgatójához kell benyújtani.

Szabó Csaba dr.
orvos igazgató

A **Kőbányai Egészségügyi Szolgálat** orvos igazgatója (Bp. 1102 Endre u. 10.) *egy fő háziorvosi munkakör* betöltésére ír ki pályázatot.
Betölthető: azonnal.
Pályázati feltételek:
— belgyógyász, vagy általános orvosi, vagy háziorvosi szakvizsga,
— legalább 5 éves háziorvosi szakmai gyakorlat.
Benyújtandó:
— részletes önéletrajz,
— orvosi diploma, szakvizsgabizonyítvány (eredeti),
— 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.
Bérezés és egyéb személyi jellegű díjazás a gyakorlat és képesítés függvényében megegyezés szerint.
Benyújtandó: Kőbányai Egészségügyi Szolgálat, dr. Molnár Andor (Bp. 1102 Endre u. 10.) az Orvosi Hetilapban történő megjelenéstől számított 15 napon belül.

Az **ORFI Belgyógyászati** és **Gasztroenterológiai Osztályán** megüresedett állásra gasztroenterológiai (endoszkópos vizsgálatokban jártas) tapasztalatokkal rendelkező *belgyógyász* jelentkezését várjuk.
Nyelvtudás előnyben.
A pályázatokat az ORFI Főigazgatóságára címezve kérjük benyújtani a megjelenéstől vett 1 hónapon belül.
Cím: 1027 Budapest, Frankel L. út 17—19.

Csökkent könnytermelés IgA nephropathiás betegekben

Fábián György dr., Gaál Judit dr.[1], Bányai Ida dr.[2] és Nagy Judit dr.

Pécsi Orvostudományi Egyetem és Irgalmasrend II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Nagy Judit dr.)
Pécsi Orvostudományi Egyetem Szemészeti Klinika (igazgató: Kovács Bálint dr.)[1]
Baranya Megyei Közgyűlés Hivatala Gyermekkórház és Csecsemőotthon, Pécs (igazgató: Sulyok Endre dr.)[2]

A szerzők 40 vesebiopsiával igazolt IgA nephropathiás betegben Schirmer-próbával vizsgálták a könnytermelést, mint az ezen betegségben észlelhető többféle szemelváltozás, illetve sicca syndroma egyik tünetét. Beteganyagunkban 18 csökkent könnytermelésű beteget találtak. Ez a gyakoriság szignifikánsan nagyobb, mint a kontrollcsoportként feldolgozott 38 nem IgA nephropathiás, chronicus glomerulonephritises betegben talált 7 csökkent könnytermelésű eset ($p<0,001$). A könnytermelés alapján az IgA nephropathiás betegeket két csoportba osztva (22 normál és 18 csökkent könnytermelésű), nem volt különbség a két csoport között a betegség tartamát, a vesefunkciós paramétereket, a hypertonia, haematuria, proteinuria meglétét vagy hiányát, illetve a serum C3 és IgA szinteket tekintve. A csökkent könnytermelés valószínűleg a nyálkahártya immunválaszának generalizált hibája miatt alakult ki és mivel a betegeknek panaszt nem okozott, a kezelésben műkönnyet nem alkalmaztak.

Kulcsszavak: IgA nephropathia, sicca syndroma, Schirmer-próba

Decreased tear production in patients with IgA nephropathy. Schirmer-test was evaluated in 40 patients in biopsy confirmed IgA nephropathic patients to investigate the tear production which is one symptom of ocular involvement and sicca syndrome in this disease. Decreased tear production was found in 18 patients. This frequency is significantly greater, than the seven case of diminished tear production in the control group, which consists of 38 non IgA nephropathic, chronic glomerulonephritic patients ($p>0.001$). Dividing into two groups of IgA nephropathic patients according to tear production (22 normal and 18 patients with decreased tear production) there was no difference between the two groups considering the duration of the disease, the presence or absence of hypertonia, proteinuria and haematuria or the C3 and IgA level in the serum. The diminished tear production is probably due to the generalized failure of mucosal immune functions. It didn't cause any complaints to the patients, so no ophthalmological treatment was necessary.

Key words: IgA nephropathy, sicca syndrome, Schirmer-test

Az IgA nephropathia (IgA NP) a leggyakoribb primer chronicus glomerulonephritis (5, 7, 18). A betegség kiváltó oka ismeretlen, kialakulásában az IgA immunkomplexek fokozott termelődésének, lerakódásának, illetve csökkent clearence-ének lehet jelentősége (6, 9). A betegek vizsgálata során számos nyálkahártya-elváltozást sikerült kimutatni, amelyek közül legjelentősebbnek tűnik a betegség lefolyása szempontjából a tonsillák szerepe, szoros kapcsolat mutatható ki a betegségre oly jellemző macrohaematuriás periódusok és a felső légúti infectiók között. Több szerző vizsgálta ezen betegcsoportban a szervezetben észlelhető nyálkahártya-rendellenességeket, így a bélrendszer elváltozásait, az oropharynx és a szem eltéréseit (9). IgA nephropathiában többféle szembetegség jelentkezését is leírták, beszámolók születtek scleritis, uveitis, keratoconjunctivitis sicca előfordulásáról (1, 3, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 19).

Jelen közleményünk célja az volt, hogy a sicca syndromára utaló csökkent könnytermelés előfordulását vizsgáljuk egy nagyobb, válogatás nélküli IgA nephropathiás beteganyagban, kontrollként nem IgA nephropathiás, egyéb vesebetegségben szenvedőkkel összehasonlítva.

Beteganyag és módszer

Vizsgálatunkban 40 (28 férfi és 12 nő) vesebiopsiával igazolt IgA nephropathiában szenvedő beteg vett részt. A betegek átlagos életkora 47,3 ± 10,9 év volt. Kontrollcsoportonként 38 (30 férfi és 8 nő) nem IgA nephropathiás és nem systemás immunológiai betegségben szenvedő, egyéb chronicus glomerulonephritises (22 membranoproliferativ, 8 membranosus, 6 mesangioproliferativ, 1 familiáris nephritises és 1 IgM nephropathiás) beteget vizsgáltunk, akik az IgA nephropathiás betegekhez hasonló gyógyszerelésben részesültek; ezen betegcsoport átlagéletkora 45,6 ± 8,8 év volt *(I. táblázat)*.

A Schirmer-próbát standard Schirmer-papírral végeztük (Laboratories H. Faure, Franciaország). A papírcsík egyik végének behajtott, 5 mm-es részét az alsó szemhéj külső harmadában a conjunctivatasakba helyezve mindkét szemen pontosan 5 percig mértük a könnytermelés mértékét. A vizsgálat közben a beteg szemét nyitva tartotta, kissé fölfelé nézett, szabadon pisloghatott. Az előírásoknak megfelelően kórosnak tekintettük a Schirmer-próbát, amennyiben az ötödik perc végén a könnyel átitatott papírszakasz 10 mm vagy annál kevesebb volt mindkét szemen (4, 11, 17). Kétséges esetben a próbát megismételtük.

A 40 gondozott IgA nephropathiás beteget a könnytermelés csökkent vagy megtartott volta alapján csoportosítottuk és összehasonlítottuk a két csoportban a vesebetegség tartamát, a kreatinin szintet, a kreatinin clearance értékét, a hypertonia, haematu-

1. **táblázat:** A csökkent könnytermelés előfordulása a vizsgált beteganyagban

	Életkor (átlag±sD)	Nem (férfi/nő) (n)	Kóros Schirmer próba (n)	Normális Schirmer próba (n)
IgA-NP (n = 40)	47,3±10,9 (26—69)	28/12	18	22
Nem IgA-NP (n = 38)	45,6±8,8 (24—65)	30/8	7	31
p:	n. sz.	n. sz.	<0,001	

IgA-NP: IgA nephrophatia
n. sz.: nem szignifikáns

ria, proteinuria meglétét vagy hiányát, és a serum C3 és IgA szintjét.

A statisztikai értékelésnél chi-négyzet próbát, illetve kétmintás t-próbát használtunk.

Eredmények

Amint az *1. táblázatban* is látható, a 40 IgA nephropathiás betegből 18-nál tapasztaltunk csökkent könnytermelést. A kontroll, nem IgA nephropathiás csoportban a 38 betegből hétnél észleltünk kóros könnyelválasztást. A különbség 95%-os konfidencia határt alkalmazva szignifikáns, $p<0{,}001$. A csökkent könnytermelésű betegek egyikének sem volt szemészeti kezelést szükségessé tevő panasza, részletes anamnesisfelvétel során célzott kérdezésre is csak egyetlen IgA nephropathiás beteg számolt be gyakrabban jelentkező kötőhártya-gyulladásról. Egyetlen beteg sem panaszkodott szájszáradásra.

Az IgA nephropathiás betegeket könnytermelésük alapján két csoportba osztva és összehasonlítva a csökkent könnytermelésű betegek adatait a normális könnytermelésűekkel, nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között a betegek korát, a vesebetegség tartamát, a vesefunctiós értékeket (kreatinin szint, kreatinin clearance), a hypertonia, proteinuria vagy haematuria meglétét vagy hiányát és a serum IgA és C3 szintjét illetően *(2. táblázat)*.

Megbeszélés

Számos adat igazolja, hogy az IgA nephropathiás betegek egy részében extrarenalis tünetek is jelentkeznek, amelyek feltehetően a betegségben észlelhető kóros immunológiai folyamatok következményei (9). Kimutattak vascularis IgA depositumokat bőrben és izomszövetben (20). Igazolták a tonsillák abnormális B-sejt összetételét és megváltozott immunglobulin termelését (2, 13). Többféle szemtünetről is beszámoltak, így scleritisről és episcleritisről (a betegek 3—18%-ában), anterior uveitisről, keratoconjunctivitisről és ciliochorioidealis effusio okozta zárt zugú glaucomáról is (1, 3, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 19).

Nagyobb beteganyagon végzett vizsgálatunk eredményei megerősítik *Andrassy és munkatársai* megfigyelését, akik 24 IgA nephropathiás beteget vizsgálva 11-nél (46%) észleltek csökkent könnytermelést. Nyálmirigy scintigraphiát is végezve a 11 csökkent könnytermelésű betegből 6-nál igazoltak csökkent nyáltermelést is, ugyanakkor 7 normális Schirmer-próbájú IgA nephropathiás egyén vizsgálatakor egyetlen betegben sem tudtak kimutatni csökkent nyáltermelést (1). Magunk nyálmirigy scintigraphiát nem végeztünk, szájszárazságot azonban egyik betegünk sem panaszolt. A csökkent könnytermelés a betegeknek ugyancsak nem okozott panaszt és csupán objektív vizsgálattal volt kimutatható.

2. **táblázat:** Az IgA nephrophatiás betegek klinikai adatai könnytermelésük szerinti csoportosításban

	Kóros könny-termelés (n = 18)	Normális könny-termelés (n = 22)	p
Életkor (év±SD)	50,8±10,5	44,5±10,7	n. sz.
Vesebetegség tartama (év±SD)	15 ± 8,8	12 ± 6,3	n. sz.
Creatinin (μmol/l±LSD)	125 ±69,5	118,9±33,5	n. sz.
Creatinin clearance (ml/min±SD)	74 ±26,8	86,8±26,9	n. sz.
Hypertonia előfordulása	12/18	17/22	n. sz.
Haematuria előfordulása	15/18	12/22	n. sz.
Proteinuria előfordulása	14/18	17/22	n. sz.
C3 szing (mg/dl±SD)	93,7±22,3	81,6±25,7	n. sz.
IgA szint (G/l±SD)	3,9± 1,4	3,7± 1,3	n. sz.

n. sz.: nem szignifikáns

A csökkent könnytermelés oka ismeretlen. Valószínű, hogy a generalizáltan észlelhető kóros nyálkahártya immunválasz részjelensége. Erre utal az a tény is, hogy betegeink egy részében egy megelőző vizsgálat során a tonsillákban kórosan fokozott IgA immunglobulin termelő B-sejt arányt észleltünk, döntően IgA1 termelő sejtekkel (13). Egy további vizsgálatunk pedig a bélnyálkahártya fokozott permeabilitását mutatta. Az így gyakrabban átjutó antigének fokozott IgA antitest termelődést eredményezhetnek (6, 9), illetve az átjutott vagy a keringésben keletkező immunkomplexek immunfolyamatot indukálhatnak nemcsak a glomerulusokban, hanem például a könnymirigyekben is, ami a könnytermelés zavarát okozhatja. Az a tény, hogy nem tudunk összefüggést kimutatni a betegség jellemző klinikai paraméterei és a csökkent könnytermelés között, arra utalhat, hogy a csökkent könnytermelés patomechanizmusa és a betegség klinikai tüneteit, valamint progresszióját előidéző kórfolyamat valószínűleg nem azonos.

IRODALOM: 1. *Andrassy, K., Lichtenberg, G., Rambusek, M.:* Sicca syndrome in mesangial IgA glomerulonephritis. Clin. Nephrol., 1985, *24*, 60—62. — 2. *Bené, M., Faure, G., Hurault de Ligny, B. és mtsa:* Immunglobuline A nephropathy. J. Clin. Invest., 1983, *71*, 1342—1347. — 3. *Bené, M., Hurault de Ligny, B., Sirbat, D. és mtsai:* IgA nephropathy. Dimeric IgA secreting cells are present in episcleral infiltrate. Am. J. Clin. Pathol., 1984, *82*, 608—611. — 4. *Berta A.:* A Sjögren-syndroma koppenhágai kritériumai. Szemészet, 1991, *128*, 76—78. — 5. *Berger, J., Hinglais, N.:* Les depots intracapillaires d IgA—IgG. J. Urol. Nephrol., 1968, *74*, 694—695. — 6. *Coppo, R., Emancipator, S.:* Pathogenesis of IgA nephropathy: established observations, new insights and perspectives in treatment. J. Nephrol., 1994, *7*, 5—15. — 7. *D. Amico, G.:* Commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. Q. J. Med., 1987, *245*, 709—727. —

8. *Endoh, N., Kaneshige, H., Tomino, Y. és mtsai:* IgA nephropathy associated myasthenia gravis and scleritis. Tokai J. Exp. Clin. Med., 1981, *6,* 421—425. — 9. *Habib, R., Niaudet, P., Levy, M.:* Schönlein—Henoch purpura nephritis and IgA nephropathy. In: Renal pathology: with clinical and functional correlations, Second Edition, edited by Tisher C. C. and Brenner B. M., J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994. — 10. *Hurault de Ligny, B. H., Sirbat, D., Bené, M. C. és mtsai:* Scleritis associated with glomerulonephritis. Nephron, 1983, *35,* 207. — 11. *Manthorpe, R., Oxholm, P., Prause, J. és mtsa:* The Coppenhagen criteria of the Sjögren' s syndrome. Scand. J. Rheumatol., 1986, *61,* (Suppl.) 19. — 12. *Moller-Jensen, J., Marthinsen, L., Linne, T.:* Anterior uveitis in IgA nephropathy. Am. J. Ophthalmol., 1989, *108,* 604—605. — 13. *Nagy J., Brandtzaeg, P.:* Tonsillar distribution of IgA and IgG immunocytes and production of IgA subclasses and J chain in tonsillitis vary with the presence or absence of IgA nephropathy. Scand. J. Immunol., 1988, *27,* 393—399. — 14. *Nomoto, Y., Sakai, H., Endoh, M. és mtsa:* Scleritis and IgA nephropathy. Arch. Intern. Med., 1980, *140,* 783—785. — 15. *Pascual, J., Liano, F., Mampaso, F. és mtsai:* IgA nephropathy and acute interstitial nephritis in patient with relapsing uveitis and longstanding AS (correspondence). J. Rheumatol., 1991, *18,* 942. — 16. *Pavlin, Ch. J., Easterbrook, M., Harasiewicz, K. és mtsa:* An ultrasound biomicroscopic analysis of angle closure glaucoma secondary to ciliochorioidal effusion in IgA nephropathy. Am. J. Opthalmol., 1993, *116,* 341—345. — 17. *Petroutsos, G., Paschides, C. A., Karakostas, K. X. és mtsa:* Diagnostic tests for dry eye disease in normals and dry eye patients with and without Sjögren' s syndrome. Ophthalmic Res., 1992, *24,* 326—331. — 18. *Rambusek, M. Seelig, H., Andrassy, K. és mtsa:* Mesangiale IgA glomerulonephritis. Neue Aspecte zur Diganose, Klinik und Prognose. Dtsch. Med. Wschr., 1983, *108, 125—130.* — *19. Sirbat, D., Saudax, E., Hurault de Ligny, B. és mtsai:* A new etiology of episcleritis. Nephropathies with IgA and/or isolated C3 deposits. J. Fr. Ophthalmol., 1983, *6,* 921. — 20. *Thompson, A., Chan, Y., Woodroffe, A. és mtsa:* Vascular IgA deposits in clinically normal skin of patients with renal disease. Pathology, 1980, *12,* 407—413.

(Fábián György dr., *Pécs,* Irgalmasok u. 1. 7621)

A Pluss, HIV pozitívokat és AIDS betegeket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegséggel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák, rendelőintézetek és orvosi rendelők részére.

Telefon: 06-20-349-449

Az Orvosi Hetilap előfizetési felhívása 1996-ra

A Springer Hungarica Kiadó szeretné bővíteni és egyszerűsíteni az Orvosi Hetilap előfizetési lehetőségeit az elkövetkező évre.

Minden igyekezetünkkel azon vagyunk, hogy az előfizetés megújítása, illetve az új előfizetők bekapcsolódása a lehető legkevesebb gondot jelentse.

Az éves előfizetési díj 1996-ra 5980,- Ft.
Így a példányonkénti 150,- Ft-os árhoz képest 115,- Ft-ért több, mint 20 %-os kedvezménnyel, folyamatosan juthat az Orvosi Hetilaphoz.

Előfizetési lehetőségek:

1. **Springer Hungarica Kiadónál**
(1075 Budapest, Wesselényi u. 28. Telefon: 251-5676)
A Springer Hungarica Kiadó éves előfizetésre szóló csekket helyezett el a lap 46., 47., 48. számaiban. Kérésére számlát küldünk, igényét a csekk hátoldalán jelezze. Kérjük nyugdíjas és medikus előfizetőinket, hogy telefonon vagy levélben igényeljenek kiadónktól féláras csekket.

2. **Magyar Postánál**
Hírlapkézbesítőknél
Hírlapelőfizetési Irodában, Budapest, Lehel u. 10/a.
Levélcím: HELIR Budapest 1900. Telefon: 270-2229.
Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapüzletági Igazgatósága kerületi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban.

Bronchicum®

a **Bronchicum®** *termékcsalád új tagja a köhögés elleni*

Bronchicum® SZIRUP

- *megbízhatóan segít a légzőszervek hurutos megbetegedéseinél*
- *kellemes ízű, méz tartalmú*
- *érzékeny egyéneknek, elsősorban csecsemőknek, kisgyermekeknek, terhes anyáknak ajánlott*

Részletes információ a betegtájékoztatóban található. Amennyiben kérdése van, forduljon bizalommal gyógyszerészéhez vagy irodánkhoz

RHÔNE-POULENC HUNGÁRII Kft.
1012 Budapest, Pálya u. 9. Tel.: 201-55-99

RHÔNE-POULENC RORER
A. NATTERMANN & CIE. GMBH

Az ultrahanggal történő csontsűrűségmérés értéke és helye a gyakorlatban

Végh Zoltán dr., Kiss József dr., Nagy Edit dr., Deli Ágnes, Tahy Ádám dr., Korányi László dr.

Dunántúli Osteoporosis Decentrum, Állami Kórház, Balatonfüred

A szerzők 120 beteg (7 férfi, 113 nő, átlagéletkor 55±9,9 év) esetében végezték el az os calcaneus ultrahang, valamint a lumbalis gerinc (1—4 csigolyák), az alkarcsontok és a femur Ward-háromszög kettős energiájú röntgen (DEXA) denzitometriás vizsgálatát. Az ultrahanggal kapott mérési eredmények (stiffness Z score) alapján három csoportba osztották a betegeket. Az első csoportba a normális vagy minimálisan csökkent (Z score nagyobb mint —1), a másodikba (Z score —1 és —2 között) közepesen, a harmadikba jelentősen csökkent (Z score kisebb mint —2) stiffness értékű betegek kerültek. Mindhárom csoportban összehasonlították az ultrahanggal és a DEXA-val mért adatokat. Az 1. csoportban igen szoros, összes DEXA adatra vonatkozóan $p<0{,}001$ szintű, a másodikban gyengébb, de szignifikáns összefüggést találtak ($P<0{,}01$) az ultrahang és DEXA adatok között. A harmadik csoportban az összefüggések nem voltak szignifikánsak. Adataik alapján úgy gondolják, hogy az ultrahang a denzitástól független, a csonterősségre jellemző csont tulajdonságokat is mér. A sarokcsont ultrahangos mérését gyors, reprodukálható módszernek tartják, mely egy portábilis készülékkel alkalmas szűrővizsgálatok végzésére és az osteoporosis kezelés monitorizálására.

Kulcsszavak: ultrahangos csontmérés, kettős foton denzitometria (DEXA)

The value of ultrasound bone densitometry in practice. Ultrasound measurements of os calcis and dual energy X ray (DEXA) determinations of lumbal spine, femur Ward triangel and forearm were performed and compared to each others in 120 patients (female: 113, male 7, age: 55.0±9.9 years). They were divided into three groups according to their stiffness Z score values, determined by the ultrasound measurement. In the first group, the patients' Z scores of stiffness were higher then —1, patients in the second group had Z scores between —1 and —2 and in the third group the Z-scores were under —2. All the values obtained by the X ray measurement correlated on $p<0.001$ levels with the ultrasound data in group 1, while in the second group the correlation values were weaker but still significant ($p<0.01$). No correlations betweeen ultrasound and DEXA measurements were observed in the third group where the ultrasound suggested serious bone loss and the X ray measurements usually showed less sever decrease in bone density. These data suggest that density and ultrasound measure different aspects of bone strength. They concluded that the ultrasound examination of os calcanei with a portable equipment is a suitable, relatively cheap, and quick method of screening for osteoporotic women and monitoring their treatment.

Key words: ultrasound bone densitometry, dual energy X-ray densitometry

Az utóbbi években Magyarországon is előtérbe került a csontritkulás népegészségügyi problémája. Hasonlóan a többi fehér (kaukázusi) népességű országhoz, ez a népbetegség hazánkban is mérhetetlen szenvedést okoz, növeli a halálozást és nehezen elviselhető, egyre növekvő anyagi terhet ró a társadalomra. A menopauzát követően fokozatosan csökken a csontok ásványianyag-tartalma és csökken a csonttömeg, mely mind ez ideig a várható csonttörések legjobb prediktora (6). Míg a prospektív tanulmányok eredményei alapján nyilvánvaló, hogy a legnagyobb egészségkárosodást okozó combnyaktörések és a csonttömeg között szoros a kapcsolat (7), addig a kar- és lábtörések számának korral fokozódó növekedéséről hosszú ideig úgy gondolták, hogy az nem függ össze az (általában a lumbalis gerincen mért) osteopenia mértékével. Az újabb adatok azonban azt mutatják, hogy a törések az appendikuláris csontok (pl.: radius, calcaneus) alacsony csonttömegével társulnak. A láb- és kartörések száma 40—80%-kal emelkedik, amikor az appendikuláris csontokon a csonttömeg legalább 1 standard deviatióval kisebb az egészségesek átlagánál (19). Ráadásul az appendikuláris csontokon mért csonttömeg jó prediktora az összes, nem spinális csonttörésnek, vagyis az os calcaneus denzitása jól tükrözi a csípő és gerinc csonttömegét is (4, 5, 6).

Ha ezek a megfigyelések valósak, akkor az ultrahanggal történő csontmérés, mely éppen az appendikuláris csontok vizsgálatára a legalkalmasabb, nagy segítséget nyújthat a lakosság csontállapotának felmérésében. Ennek az új, olcsó és pontos mérőeljárásnak a hazai bevezetése azért is rendkívül fontos, mert Magyarországon a csonttömeg (BMD = bone mineral density) mérésére alkalmas korszerű denzitométerek csak korlátozott számú vizsgálatot tesznek lehetővé, miután csak néhány van belőlük.

A megfelelő érzékenységű mérőeljárás keresése azért fontos, mert az osteoporosis jelenleg még nem gyógyítható, de megelőzhető, vagy kialakulása jelentős mértékben lassítható (20). Miután a csontvesztés megindulása és a fraktúrák között kb. 20—30 éves latens szakasz húzódik meg, nem mindegy, hogy a felméréseket mikor kezdjük el.

Az ionizáló sugárzástól mentes, újfajta quantitativ ultrahangos csontvizsgálat az ultrahang akusztikai paramétereinek változását méri a csontokon történő áthaladása során. Az irodalom adatai szerint az ultrahangos csontmérés teljesíti a viszonylagos olcsóság, a gyorsaság és a portabilitás kívánalmait (4, 5, 6).

Tanulmányunkban azt vizsgáltuk, hogy az ultrahangos módszer szűrővizsgálat céljára alkalmas-e, és hogy eredményei mennyiben hasonlíthatók össze a legjobban elterjedt és elfogadott, a kettős energiájú rtg-sugárzás elnyelésén alapuló (dual energy X ray absorpiton: DEXA) mérések eredményeivel.

Beteganyag és módszer

A vizsgálatok 120 személyen történtek (7 férfi, 113 nő, átlagéletkor: 55,0±9,9 év, testtömeg index (BMI) 25,6±4,2 kg/cm^2). Az ultrahang (UH) méréseket az os calcaneuson Achilles Ultrasound (LUNAR Corp. Madison, WI, USA) készülékkel végeztük. A DEXA vizsgálatok LUNAR DPX-L denzitométerrel történtek a lumbalis 1—4 csigolyán, az alkar csontjain és a femuron (Ward-háromszög).

Az UH paraméterek közül a következőket mértük:

— az UH gyengülés mértékét (BUA = broadband ultrasound attenuation), mértékegysége: db/MHz;

— az UH sebességét a csontban (SOS = speed of ultrasound) mértékegysége: m/s;

— stiffness: a gépbe épített computer által számított adat, az előbbi paraméterek kombinációját.

A mérés pontosságát ugyanazon a személyen többszöri méréssel ellenőriztük a vizsgálat napján, egy-egy lábon 10 alkalommal (variációs koefficiens: V_k: BUA: 3,8%, SOS: 0,7%, stiffness: 2,9%), ill. egymást követő napokon (V_k: BUA: 5,1%, SOS: 0,4%, stiffness: 3,8%). Ellentétben egyes irodalmi adatokkal (8), nem találtunk szignifikáns eltérést a két láb UH adatai között.

A DEXA mérés pontossági adatai: azonos napon mért, BMD értékekre vonatkoztatva: V_k: alkar distalis egyharmad: 0,66%, V_k: alkar ultradistalis: 1,46%, V_k: Ward: 1,71%, V_k: L_1 — L_4: 0,65%.

Minden személyen elvégeztük az összes vizsgálatot. Az adatok feldolgozásakor a betegekből, a stiffnessre vonatkozó Z score alapján 3 csoportot képeztünk (Z score azt tükrözi, hogy a kapott adat az elvárt korátlagtól a standard deviáció hányszorosával tér el).

I. csoport: Z score > — 1 : 72 beteg; II. csoport: Z score — 1 és — 2 között : 30 beteg; III. csoport: Z score < — 2 : 18 beteg.

Az UH és a DEXA módszerekkel kapott adatokat korreláció mátrix számítással értékeltük.

Eredmények

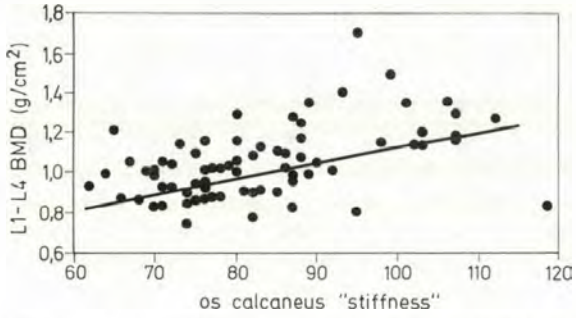
I. csoport: (Z score > —1)

A betegek adatait az *I. táblázatban* foglaltuk össze. A különböző helyeken mért DEXA csontdenzitás paraméterek és a calcaneus UH mérés adatai között, p<0,001 szinten, szignifikáns összefüggést találtunk *(1. táblázat)*.

1. táblázat: A DEXA-val mért csondenzitás adatok összefüggése az ultrahanggal mért paraméterekkel az I. csoportban (Z score > —1)

	BMD L1—l4	BMD alkar 33%	BMD alkar ultra-distális	BMD wards háromszög
BUA	r: 0,503 p< 0,001	r: 0,450 p< 0,001	r: 0,478 p< 0,001	r: 0,474 p< 0,001
SOS	r: 0,487 p< 0,001	r: 0,404 p< 0,001	r: 0,439 p< 0,001	r: 0,475 p< 0,001
Stiffness	r: 0,561 p< 0,001	r: 0,477 p< 0,001	r: 0,514 p< 0,001	r: 0,534 p< 0,001

(BMD: bone minaral densitiy)



1. ábra: Összefüggés az I. csoportban a lumbális csigolyák (L1—L4) DEXA-val mért denzitása (bone mineral density: BMD g/cm^2) és az os calcaneus ultrahanggal mért „stiffness" értéke között. (r = 0,561, p<0,001)

2. táblázat: A DEXA-val mért csondenzitás adatok összefüggése az ultrahanggal mért paraméterekkel a II. csoportban (Z score —1—2 között)

	BMD L1—l4	BMD alkar 33%	BMD alkar ultra-distális	BMD wards háromszög
BUA	r: 0,377 p< 0,05	r: 0,733 p< 0,001	r: 0,520 p< 0,01	r: 0,416 p> 0,05
SOS	r: 0,293	r: 0,544 p< 0,01	r: 0,603 p< 0,001	r: 0,401 p< 0,05
Stiffness	r: 0,429 p< 0,05	r: 0,811 p< 0,001	r: 0,699 p< 0,001	r: 0,518 p< 0,01

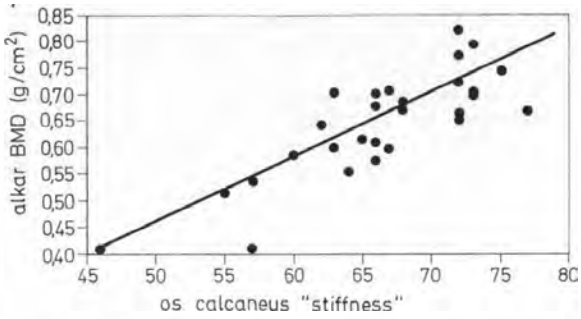
(BMD: bone minaral densitiy)

A legszorosabb kapcsolat a L_1—L_4 gerinc denzitás és a sarokcsont „stiffness" között volt *(1. ábra)*.

Az egyes UH paramétereket külön vizsgálva azt találtuk, hogy a legszorosabb kapcsolat a stiffness és a DEXA-val mért denzitás között van, ezt követi a BUA és denzitás, majd az SOS és denzitás kapcsolata.

II. csoport: (Z score —1 és — 2 között)

Az összefüggés a lumbalis gerinc és combnyak denzitás és az UH paraméterek között gyengébb *(2. táblázat)*, mint az előző csoportban (p<0,01). Az alkar distalis egyharmad denzitás és a sarokcsont BUA, illetve stiffness között azon-



2. ábra: Összefüggés az II. csoportban az alkar DEXA-val mért denzitása (BMD g/cm²) és az os calcaneus ultrahanggal mért „stiffness" értéke között (r = 0,811, p<0,001)

ban ebben a csoportban is p<0,001 szintű a korreláció *(2. ábra)*, akárcsak az ultradistalis alkar denzitás és a calcaneus stiffness között.

III. csoport: (Z score < — 2)

Eltűnik az összefüggés, amikor a betegek Z score értéke 2-nél alacsonyabb. Ebben a csoportban nem találtunk szignifikáns eltérést az UH és DEXA eredmények között egyik vizsgált paraméterben sem *(3. táblázat)*.

Megbeszélés

Az ultrahangos csontvizsgálat lényege, hogy a csonton áthaladó ultrahangnak megváltozik a sebessége és gyengül. Az ultrahang elnyelődése, szóródása, ill. sebessége a csontokon áthaladva számos tényezőtől: a csontösszetétel, elasztikus tulajdonság, sűrűség mellett, a trabekulák geometriai adataitól és szerkezetétől is függ (3, 9, 10, 14, 16). Nem várható, és semmi esetre sem meglepő tehát, hogy az ultrahanggal mért csontadatok nem korrelálnak pontosan a denzitás értékekkel. Az indokolatlan elvárást tükrözi, hogy számos irodalmi közlés, nem találva szoros kapcsolatot a DEXA-val mért denzitás értékek és az ultrahangos adatok között, elmarasztalja az ultrahangos mérést (12, 17). Az irodalom nagy része azonban kedvezőbben ítéli meg az összefüggést, sok közlés olvasható, melyben a calcaneuson mért ultrahang adatok a denzitási paraméterekkel jól korreláltak (1, 11, 20). Combnyaktöröttek retrospektív vizsgálata szerint a BUA értékek alapján jobban megjósolható a combnyaktörés bekövetkezése, mint a DEXA-val mért csípő vagy lumbalis gerinc denzitási értékek alapján (20). A rohamosan gyűlő megfigyelések alapján ma már elfogadható, hogy az ultrahanggal mért adatok csak kb. 45—50%-ban tükrözik a csont denzitásra jellemző értékeket, s egyebekben a csonterősség — denzitással nem jellemezhető — további összetevőit reprezentálják (3).

Miután a csonttömeg nem az egyetlen meghatározója a csonterőnek és a törésküszöbnek, vizsgálatunk tervezésekor feltételeztük, hogy a csonttömeget tükröző denzitás értékek és a csontszerkezet változását is jelző ultrahangos adatok a normálistól eltérő tartományban szétválnak egymástól. Így a mérőmódszerek érzékenysége miatt a csont-

3. táblázat: A DEXA-val mért csondenzitás adatok összefüggése az ultrahanggal mért paraméterekkel a III. csoportban (Z score < —2)

	BMD L1—l4	BMD alkar 33%	BMD alkar ultra-distális	BMD wards háromszög
BUA	r: —0,177	r: 0,007	r: —0,125	r: 0,057
SOS	r: —0,036	r: 0,239	r: 0,168	r: 0,110
Stiffness	r: —0,174	r: 0,121	r: —0,027	r: 0,102

(BMD: bone minaral densitiy)

vesztés folyamatának más-más fázisát mérhetjük. Vagyis az egyik vagy másik módszerrel mért szélső értékű eltérések, a másik módszerrel nem azonos mértékben detektálhatók. Ezért vizsgálatunk során, az előző tanulmányoktól eltérően, három csoportban végeztük az UH és DEXA paraméterek összehasonlítását aszerint, hogy a calcaneuson mért UH eredmények milyen fokú csontállomány-csökkenésre utaltak.

Az I. csoportban levő betegeknél (akiknél minimálisan csökkent, vagy normális értékeket kaptunk: stiffness Z score > —1) az ultrahang és a DEXA adatok között a korreláció kiváló, legmagasabb értéket a calcaneus stiffness és a lumbalis 1—4 csigolyatestek denzitása között találtuk, de az összes többi helyen mért paraméterek közötti p érték is < 0,001 volt. A II. csoportba azok a betegek kerültek, akiknek az UH szerint közepesen csökkent a „csontállományuk" (—1 és —2 közötti stiffness Z score). Az összefüggés az ultrahang és a DEXA adatok között itt is szignifikáns, azonban alacsonyabb szinten, mint az előző csoportban. Magas szignifikanciát csak az ultrahang és az alkarcsontok BMD értékeinél találtunk. Ez azért is meglepő, mert az alkarcsont a corticalis, míg a calcaneus a trabecularis típusú csontok reprezentánsa.

A III. csoportban, amikor a betegek UH-gal mért stiffness Z score értéke —2 alatt volt, már nem volt szignifikáns az összefüggés a DEXA és az UH adatok között. A —2 alatti UH értékekhez általában kevésbé súlyos DEXA adatok tartoztak. Egyetlen esetben sem fordult elő az, hogy a DEXA-val mért alacsony értékekhez normális, vagy magasabb UH értékek társultak.

Adataink valószínűleg azt tükrözik, hogy a calcaneusban az ultrahanggal mérhető és a denzitástól független csontszerkezeti változások a folyamat előrehaladtakor megelőzik a csonttömeg változását, alátámasztva azokat az irodalmi adatokat, miszerint az ultrahangos vizsgálat bizonyos tekintetben — pl. a combnyaktörés predikciója — előnyösebb a denzitás mérésnél (3, 20) és a DEXA és az ultrahang különböző aspektusokból méri a csonterőt. Így mindkettő fontos információt nyújt a törési rizikóval kapcsolatban.

Egy új vizsgálóeljárás bevezetésekor nagyon fontos, hogy meggyőződjünk arról, hogy a mért paraméterek és a vizsgált betegség között valóban összefüggés van. Az ultrahangos csontvizsgálattól azért reméljük, hogy alkalmas lesz az osteoporosis szűrésére és a kezelés monitorizálására, mert:

1. az ultrahanggal mért csontértékek csökkennek
   — a korral (18),
   — az osteoporosis jelenlétekor (2, 3),
2. javulnak
   — a rendszeres mozgás (15) és
   — az ösztrogén kezelés hatására (3, 13).

Vizsgálataink alapján úgy gondoljuk, hogy a sarokcsont UH vizsgálata szűrőfeladatok ellátására kiválóan alkalmas. A sarokcsont „denzitometria" viszonylag olcsó, megfelelő, portábilis készülékkel a lakóhelyen elvégezhető eljárás és elsősorban hazánkban — ahol a hozzáférhető DEXA készülékek száma alacsony — nélkülözhetetlen a perimenopauza korában lévő nők vizsgálatára és feltételezhetően az osteoporosis kezelés vezetésére is. Az alacsony Z score-ú betegcsoportban észlelt mérsékelt összefüggés a DEXA denzitometria és az ultrahang csontmérés között megerősíteni látszik azt a megfigyelést, hogy az ultrahang a denzitástól független, olyan csontszerkezeti tulajdonságokat is mér, melyek időben megelőzik a csontdenzitás csökkenését és a csonttörés rizikó meghatározása szempontjából fontosak, talán egyenértékűek a denzitással. Ennek eldöntését betegeink tartós követése segíti majd.

IRODALOM: 1. *Agnusdei, D., Cepollaro, C., Camporeale, A. és mtsai:* Ultrasonography techniques in the evaluation of the osteoporotic patients. Minerve Endocrinol., 1992, *17,* 169—172. — 2. *Agren M., Karellas, A., Leahey, D. és mtsai:* Ulrasound attenuation of the calcaneus: a sensitivie and specific discriminator of osteopenia in postmenopausal women. Calcif. Tissue Int., 1991, *48,* 240—244. — 3. *Baran, D. T.:* Quantitative Ultrasound: A technique to target women with low bone mass for preventive therapy. Am. J. Med., 1995, *98,* (Suppl. 2A), 48—51. — 4. *Bauer, D., Browner, W. Cauley, J. és mtsai:* Factors associated with appendicular bone mass in older women. Ann. Int. Med., 1993, *118,* 657—665. — 5. *Black, D., Cummings, S., Genant, H. és mtsai:* Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. J. Bone Min. Res., 1992, *7,* 633—638. — 6. *Cummings, S. R., Black, D. M., Nevitt, M. C. és mtsai:* Bone density of various sites for prediction of hip fractures. Lancet, 1993, *341,* 72—74. — 7. *Cummings, S. R., Black, D.:* Bone Mass measurements and risk of facture in Caucasian women: A review of findings from prospective studies. Am. J. Med., 1995, *98,* (Suppl. 2A), 24—28.— 8. *Dretakis, E., Damilakis, J., Kontakis, G. és mtsai:* Variation between os calcies as measured by broadband ultrasound attenaution. Br. J. Radiol., 1994, *67,* 636—638. — 9. *Guer, C. C., WU, C. Y., Genant, H. K.:* Broadband ultrasound attenuation signals depend on trabecular orientation: an in vitro study. Osteopors. Int., 1993, *3,* 185—191. — 10. *Gluer, C. C., Wu, C. Y., Jergas, M., és mtsai:* Three quantitative ultrsound parameters reflect bone structure. Calcif. Tissue Int., 1994, *55,* 46—52. — 11. *Hans, D., Schott, A. M., Chapuy, M. C. és mtsai:* Ultrasound measuremetns on the os calcis in a prospective multicenter study. Calcif. Tissue Int. 1994, *55,* 94—99. — 12. *Herd, R. J., Blake, G. M., Miller, C. G. és mtsai:* The ultrasonic assessment of osteopenia as defined by dual x-ray absorptiometry. Br. J. Radiol.: 1994, *67,* 631—635. — 13. *Houde, J. P., Marchetti, M., Baran, D. T.:* Changes in broadband ultrasound attenuation of the calcaneus and bone density in early postmenopausal women. Clin. Res., 1994, *42,* 210A. — 14. *Jergas, M., Uffmann, M., Muller, P. és mtsai:* Ultraschallgeschwindigkeitsmessung zur Diagnose der postmenopausalen Osteoporose.: Rofo. Fortschr. Geb. Röntgenstr. Neuen. Bildgeb. Verfahr. *158,* 207—213. — 15. *Jones, P. R. M., Hardman, A. E., Hudson, A. és mtsai:* Influence of brisk walking on the broadband ultrsonic attenuation of the calcaneus in previously sedentary women aged 30—61 years. Calcif. Tissue Int., 1991, *49,* 112—115. — 16. *Laugier, P., Berger, G., Giat, P. és mtsai:* Ultrasound attenuation imaging in the os calcis: an improved method. Ultrason. Imaging, 1993, *16,* 65—76. — 17. *Poet, J. L., Serabian, I. T., Camboulives, H. és mtsai:* Broadband ulrasound attenuation of os calcis: preliminary study. Clin. Rheumatol., 1994, *13,* 234—238. — 18. *Schott, A. M., Hans, D., Sornay-Rendu, E. és mtsai:* Ultrasound measuremets on os calcis: precision and age-related changes in a normal female population Osteoporosis Int. 1993, *3,* 249—254. — 19. *Seeley, D., Browner, W. Nevitt, M. és mtsai:* Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? Ann. Int. Med., 1991, *115,* 837—842. — 20. *Stewart, A., Reid, D. M., Porter, R. W.:* Broadband ultrasound attenuation and dual energy X-ray absorptiometry in patients with hip fractures: which technique discriminates fracture risk.: Calcif. Tissue Int., 1994, *54,* 466—469. — 21. *Christiansen, C.:* Prevention and treatment of osteoporosis. A review of current modalities. Bone, 1992, *13,* (Suppl. 1), S35.

(Korányi László dr., *Balatonfüred,* Pf. 13. 8231)

ÁRCSÖKKENTÉS

A Pfizer Biogal Kft. tisztelettel értesíti Önt, hogy az Unasyn 375 mg x 12 tabletta árát 1995. október 1-től az alábbiak szerint csökkentette:

UNASYN
375 mg x 12 tabletta

1995. szeptember 30-ig
érvényes térítési díj 548 Ft

1995. október 1-től
érvényes térítési díj 408 Ft

Pfizer

UNASYN

Rectum tumort utánzó bezoár

Winkler Gábor dr. és Pál Borbála dr.

Fővárosi Szent János Kórház I. Belosztálya (osztályvezető főorvos: Winkler Gábor dr.)

A szerzők 74 éves nőbetegük kórtörténetét ismertetik, akinek egy hónapja fennálló, rectum folyamatra utaló típusos panaszai hátterében egy feltehetően véletlenszerűen lenyelt nejlonzacskó okozta obturatio állt. E nejlonzacskó-bezoár érdemi panaszok nélkül áthaladt az — egyébként intakt — gastrointestinalis traktuson, s csaknem komplett passage-zavart okozva, a rectum felső részén, ujjal el nem érhető magasságban akadt el. Mechanikus manőverekre a skyballákkal telt képlet lejjebb csúszott, s végül műtét nélkül, per rectum eltávolíthatóvá vált. A nejlonzacskó lenyelése a beteg dementiájával hozható összefüggésbe, de annak pontos ideje és körülményei utólag sem voltak tisztázhatók. Hasonló hazai közlést nem találtak, idegen test okozta gastrointestinalis panaszok előfordulása mentalisan károsodott személyeken azonban irodalmi adatokból ismert. Mivel ilyenkor az anamnesis nem pontos, a cooperatio sokszor elégtelen, a panaszt okozó elváltozás tisztázására a részletes kivizsgálás nem nélkülözhető.

Kulcsszavak: nejlonzacskó-bezoár, időskori dementia, intakt gastrointestinalis traktus, rectalis obturatio

Bezoar simulating rectal tumour. The case history of a 74 years old female patient is reviewed. Her typical complaints indicative of a rectal process having persisted for a month, were caused by an obturation due to a presumably accidental swallowed plastic bag. This plastic bag--bezoar traversed the otherwise intact gastrointestinal tract without inducing actual complaints. Giving rise to an almost complete passage disorder, it lodged in the upper part of the rectum, at a height unaccessible to digital examination. As a result of mechanical manoeuvring, the concretion consisting of scybala slipped further down and could finally be retrieved through the rectum without operation. Swallowing of the plastic bag can be related to the patient's dementia. The exact time and circumstances of the event could however be clarified not even later. Although similar reports have been unavailable in Hungary, gastrointestinal complaints due to foreign body in mentally affected patients are known from the literature. Since in these cases history-taking is not accurate as a result of the patient's frequently inadaequate cooperation, his or her complete check-up is indispensable for the clarifying the change inducing the complaints.

Key words: plastic bag-bezoar, mentally affected elderly patient, intact gastrointestinal tract, rectal obturation

A rectum folyamatok kórismézése jellegzetes panaszok és tünetek mellett általában nem okoz diagnosztikus nehézséget. Előfordul azonban, hogy a típusos klinikai kép hátterében más áll. Ritkaságszámba menő volta folytán az alábbiakban egy ilyen esetünket ismertetjük. Érdekessége, hogy a megtévesztő képet egy feltehetően véletlenszerűen lenyelt nejlonzacskó okozta, mely minden klinikai megnyilvánulástól mentesen áthaladt — az egyébként intakt — gastrointestinalis traktuson, a rectumban elakadva azonban csaknem komplett obturatiót okozott. A vizsgálók számára is meglepetést okozó képlet végül sebészi beavatkozás nélkül, mechanikus manőverekkel eltávolítható volt. Ezt követően betegünk panaszai teljes mértékben megszűntek.

Esetismertetés

T. V.-né, 74 é. nőbeteget kb. egy hónapja kezdődő étvágytalanság, gyengeség, fogyás, hasmenések és obstipatio váltakozása, kínzó székelési inger, az utolsó két hétben ismételten észlelt, kevés friss vért is tartalmazó széklet ürítése, haspuffadás miatt kivizsgálás céljából vettük fel osztályunkra. Korábbi anamnesisében 1992 óta ismert ischaemiás szívbetegség, fibrillatio auricularis, utóbbi miatt kezdett Syncumar kezelés szerepel. 1993 júniusában occult vérzés, anaemisálódás miatt egy másik intézetben vizsgálták, a Syncumar adását leállították, majd végleg elhagyták. E kivizsgálása során gastroscopiát is végeztek, mely negatív eredményű volt. Az anaemia hátterében biztos gastrointestinalis vérzésforrás, organikus eltérés nem volt igazolható. Transfusio egyszeri adása után vérképe stabil maradt. 1994 februárja óta encephalopathia vascularis, visszatérő hallucinatiók

miatt psychiatriai ellenőrzés alatt állt, két ízben — egyaránt rövidebb ideig — elmeosztályon is obszerválták.

Jelen laboratóriumi leleteiben mérsékelt fokú anaemiát (Hgb: 107 g/l, Ht: 0,33, Fvs: 4800), kissé gyorsult süllyedést (Wee: 37 mm/h, reticulocytosist (38‰), Weber pozitivitást találtunk. Friss véres székletet osztályunkon nem észleltünk, melaenája nem volt. Az elvégzett hasi ultrahang vizsgálat negatív eredményű volt, a gastroscopia vérzésforrást ezúttal sem talált. Rectosigmoidoscopia elégtelen cooperatio, illetve — később — a beteg elzárkózása miatt nem volt elvégezhető, rectalis digitalis vizsgálat kóros eltérést nem igazolt. Irrigoscopia során a felfújt ballon mögött ökölnyi terime volt látható, a kontrasztanyag ebben a magasságban elakadt.

A folyamatosan fennálló panaszok miatt több alkalommal tettünk kísérletet a rectosigmoidoscopia elvégeztetésére, mivel egyébként mindvégig konvencionális viselkedésű betegünk nyilatkozataiban hol hozzájárult ehhez, hol nem. A kényszerű várakozás és az újbóli előkészítési kísérletek során alkalmazott beöntések eredményeként a rectumban, a vizsgáló ujj végénél tapinthatóvá vált egy tömött, mobilisnak mutatkozó resistentia, melyet eddig nem észleltünk. Mechanikus manőverekkel egy skyballákkal teli, kb. 20×10 cm-es nejlon-idegentest volt eltávolítható, mely szétterítve nejlonzacskónak bizonyult. A néhány nap múlva megismételt irrigoscopia a szokásosnál jóval tágabb colont írt le, organikus eltérés kizárható volt. A széklet Weber vizsgálat negatívvá vált, a vérkép vas adására rendeződött. Betegünk felvételét indokló panaszai megszűntek, fél évvel később is e tekintetben panaszmentes maradt.

Megbeszélés

Bezoárok, a gyomorban és a vékonybelekben kialakuló emészthetetlen conglomeratumok régóta ismertek. Első leírásuk Krisztus előtt 1000-re tehető (1). Eredetük szerint négy csoportjukat különböztetjük meg, a növényi eredetű *phyto-*, az állati eredetű *tricho-*, a rendszerint kis súlyú újszülöttek nagy mennyiségű zsírdús tejjel történő táplálását követően kialakuló *lacto-* és a döntően ipari eredetű anyagokat tartalmazó *vegyes bezoárokat* (1).

Közös vonásuk, hogy általában anatómiai és/vagy funkcionális károsodás talaján alakulnak ki. Megjelenhetnek enzimopathia mellett, sebészeti beavatkozások (pl. gyomorresectio) után, ill. bármely ok folytán elégtelenné vált emésztőenzim-elválasztás következményeként. Bármi is kialakulásuk közvetlen oka, az érintett egyén vonatkozásában emészthetetlen anyagokat tartalmaznak (pl. lignin, cellulose, gyümölcshéjak, állati szőrök, lenyelt haj, egyes gyógyszerek: cholestiramin, sucralfat). Típusosan hasi dyscomfort panaszok, gastroduodenalis ulceratio, esetleg gyomorperforatio, gastrointestinalis vérzés, vékonybél-obstructio képében jelentkeznek (4). Ez utóbbi szövődmény elsősorban gyomorműtéten átesett, intakt vagus tónusú egyéneken fordul elő, ahol a gyomor ürülése fokozott. Vagotomisált egyéneken a bezoár a gyomorban marad (5). Éppen az általuk fenntartott anorexia és a következményes fogyás vezetett el egy „arteficialis bezoár" terápiás alkalmazásának gondolatához, a morbid elhízás kezelésében használt Garren-, ill. Edwards-féle gyomorballon kifejlesztéséhez. Bár ezen eszközök kontrollált használata többnyire kockázatmentes, típusos bezoárszövődményt alkalmazásuk néhány esetében szintén leírtak (6, 7). Némiképpen hasonló genezisű a *Kovács és munkatársai* által leírt eset is, ahol kettős-kontraszt vékonybél-röntgenvizsgálatnál használt szonda leszakadt műanyag zacskója okozott mechanikus ileust (3).

Arteficialis bezoár egy újabb előfordulási lehetősége, vagy alulról bejuttatott idegen test? — ez esetünk első eldöntendő kérdése.

Betegünk felvételekor idegen test lenyelésére utaló anamnesis nem állt rendelkezésre, s utólag is negálta azt. Előfordulhatott azonban, hogy a nejlonrészlet csomagolóanyag maradványaként, számára is észrevétlenül, valamely elfogyasztott táplálékkal került szervezetébe. Betegünk tagadta az alulról történő feljuttatást is, s e lehetőség ellen szólt a képlet magasan, ujj számára el nem érhető magasságban való elhelyezkedése, mérete, emésztett béltartalommal kitöltött volta is.

Minden körülményt mérlegelve, a szájon át történő bejutás látszik a legvalószínűbbnek. A képlet ezt követően akadálytalanul áthaladt a gyomron és a vékonybeleken. Ez önmagában nem meglepő, hiszen a már említett gyomorballonok is per vias naturales távoznak (3, 6, 7). Nehezebben magyarázható, miért akadt el a rectumban, bár az ennek hátterében álló okok feltehetően nem különböznek az idős, obstipáló betegeken megfigyelhető skyballa-képződés mechanizmusától.

Betegünket időszakos hallucinatiói miatt két ízben elmeosztályon is kezelték. Ottani második hospitalisatiója idején kezdődtek hasi panaszai, de akkor ezek tisztázására irányuló vizsgálatokra nem került sor. Feltételezhető, hogy a nejlonzacskó emésztőtraktusába ebben az időben került. Subileusa hosszabb időn át fennállt, erre utalt az idegen test eltávolítását követően az irrigoscopia jelentősen tágult vastagbelet leíró lelete. A tágult colon reversibilitásának vagy alkati eredetének megítélésére információt adó újabb irrigoscopia készíttetésétől etikai megfontolásokból elálltunk.

Decker 1976—1991 között 56 beteget kezelt idegen test okozta gastrointestinalis panaszokkal (2). Közülük 35 volt mentalisan sérült. 14 beteg csak observatiót igényelt, 42-en sebészi beavatkozásra szorultak. Utóbbiak 30%-ában észleltek szövődményt, a halálozási ráta 11% volt. Esetei között az általunk észlelttel megegyező nem szerepelt.

A bemutatott kórtörténet tanulsága, hogy mentalisan érintett betegeken bizonytalan hasi panaszok esetén felmerülhet idegentest-bezoár lehetősége is. Az anamnesis ilyenkor nem segít, a kórismézés a cooperatio hiánya vagy elégtelen volta miatt nehéz. A háttérben álló okok tisztázására a részletes kivizsgálás nem maradhat el.

IRODALOM: 1. *Andrus, C.H, Ponsky, J. L.:* Bezoars. Classification, pathophysiology and treatment. Amer. J. Gastroenterol., 1988, *83,* 476—478.— 2. *Decker, C. J.:* Pica in the mentally handicapped: a 15-years surgical perspective. Can. J. Surg., 1993, *36,* 551—554. — 3. *Kovács K., Sugár I., Forgon J.:* Vékonybél szonda okozta ileus kettős kontrasztos vizsgálat során. Magyar Sebészet, 1984, *37,* 179—183. — 4. *Laraja, R. D., Usai, A., Pryce, E. és mtsa:* Intestinal obstruction secundary to bezoars. N. Y. State J. Med., 1990, *90,* 561—562. — 5. *Lo, C. Y., Lau, P. W.:* Small bowel phytobezoars: an uncommon cause af small bowel obstruction. Aust. N. Z. J. Surg., 1994, *64,* 187—189. — 6. *Nieben, O. G., Harboe, H.:* Intragastric balloon as an arteficial bezoar for the treatment of obesity. Lancet, 1982, *1,* 198—199. — 7. *Perciwal, W. L.:* „The balloon diet". A noninvasive treatment for morbid obesity. Preliminary report of 108 patients. Can. J. Surg., 1984, *27,* 135—136.

(Winkler Gábor dr., *Budapest,* Pf. 243. 1536)

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

NEPHROLOGIA

A terminális veseelégtelenség kardiális manifesztációi. Josephs, W. és Odenthal, H.-J. (Medizinische Klinik der Ruhr-Universitat Bochum, Deutschland): DMW, 1995, *120,* 141.

A dialíziskezelés fejlődésének köszönhetően a dializált betegek nem az uraemia miatt halnak meg. Egyéb, a chr. renalis insuffitientiával összefüggő szövődmények kerülnek előtérbe. A dializáltak 10 éves túlélése kisebb 50%-nál. A halálokok több mint fele kardiovaszkuláris. Szükségessé vált az uraemiás kardiomiopátia (a továbbiakban ur. ka.) pontosabb jellemzése és diagnosztikája. Az ur. ka. patogenesisében a renalis hipertónia okozta nyomásterhelés, a renalis anaemia, a fistula okozta shunt-volumen, az interdialitikus hiperhidráció okozta volumenterhelés mellett a kevésbé nyilvánvaló metabolikus-hormonalis eltéréseknek (hiperparathyreosis, alumínium intoxicatio, uraemia-toxinok, elektrolyteltérések, sav-bázis eltérések) is szerepük van. A bal kamra sistolés károsodása — mint a „klasszikus" kongestív szívelégtelenség oka — az echokardiográfiás adatok alapján a terminális veseelégtelenségben szenvedők 10—20%-ában igazolható, tehát nem tekinthető jellegzetes tünetnek, sokkal inkább coronariabetegség jelének, szükségessé téve ilyen irányú vizsgálatokat. A secunder hyperparathyreosis és a bal kamra systolés funkciókárosodásának kapcsolata nem tisztázott. A parathyreoidectomia utáni javulást sem erősítették meg. Az echokardiográfiás vizsgálatok igazolták a bal kamra hipertrófia (BKH) magas prevalenciáját (50—70%), ezen belül is magas az aszimmetrikus septum-hipertrófia aránya. A BKH eredete multifaktoriális — renalis hipertónia, renalis anaemia, sec. hyperparathyreosis mértéke, a dialíziskezelés időtartama. A BKH uraemiaspecifikus eltérése a szívizomzat fibrosisa és kalcifikációja.

Dializáltakban a vérnyomás rendezése után sem fejlődik vissza a BKH. A prognózis szempontjából döntő elváltozásnak tekinthető. A bal kamra diastolés funkciókárosodása az uraemiás betegek leggyakoribb leletei közé tartozik. Így válik könnyen érthetővé a jó sistolés funkció mellett fellépő pulmonalis congestio és a „dialízishipotónia". A diastolés károsodás haemodinamikai következményei magyarázzák az interdialitikus időszak — akár csekély folyadékfelesleg által kiváltott — pulmonalis congestióját is (egészen a „fluid lung" képéig). A dializált betegek érzékenységét a volumenváltozásokra — egyéb okok mellett — jól magyarázza a bal kamra diastolés zavara. Az uraemiában megfigyelhető számos atherogen rizikófaktor — hipertónia, zsíranyagcsere-zavar, hiperurikaemia, károsodott szénhidrát-tolerancia — dacára az uraemia jelenleg nem tekinthető független rizikófaktornak, de az ISZB prevalenciája uraemiában magas (30—50%). A bizonyítottan ISZB-s dializáltak 50—60%-a panaszkodik angina pectorisról, vélhetően az uraemiás neuropathia miatt. Az anginás betegek 20%-ánál viszont nem bizonyítható coronariastenosis, de károsodott a bal kamra diasztolés funkciója. Az ergometriás vizsgálat elvégzése számos akadályba ütközik, ami egyben az invazív szívdiagnosztika gyakoribb indikálását is jelenti. Az uraemiás pericarditisek „klasszikus" I. typusa a dialíziskezelés bevezetésével szabályszerűen visszafejlődik. A II. és III. typus (a korai és késői dialízispericarditis) egyre ritkább és nem befolyásolja a betegek prognózisát. A szívbillentyűhibák — nevezetesen az aortabillentyű sclerosis és a mitralis anulus fibrosis sclerosis — összefüggése az uraemiával nem határozott. Jelentőségük: kevésbé hemodinamikai, sokkal inkább a megnövekedett endokarditis rizikóban van. A dializáltak egytizede hirtelen halállal hal meg. A komplex kamrai ritmuszavarok valószínűleg manifestatiói az ur. ka.-nak, különösen bal kamra hipertrófia, szisztolés funkciózavar és coronariaeltérés esetén. A ritmuszavarok prognózis-relevans analízise még nem történt meg. A ritmológiai diff. dg. és therapia — a nem vesebetegek mintájára — sürgető.

A szerzők hangsúlyozzák a bal kamra hipertrófia agresszív és korai profilaxisát az erélyes hipertónia kezeléssel, az ISZB operatív megoldásának szükségességét és a negatív inotrop hatású calcium-antagonista szerek alkalmazását bal kamrai diasztolés funkciózavar esetén, nem utolsósorban a transplantatio sikerének érdekében is.

Vaslaki Lajos dr.

Első tapasztalatok a betegek otthonában, a körzeti ápolók által végzett peritoneális dialysis kezeléssel. Dukkers Van Emden, D. M. (Amsterdam): Ned. Tijdschr. Geneesk., 1995, *139,* 664.

1991. dec.—1992. dec. között 10 olyan betegnél végeztek continualis ambulans peritoneális dialysis kezelést, akiknél nem álltak fenn contraindicatiók, a kezeléseknél feltétlenül segítségre szorultak, és a számba jöhető ápolók székhelyein laktak. Utóbbiak megfelelő kiképzés után kellő létszámban álltak rendelkezésre, így a kezelés continuitasa biztosított volt, a dialysiscentrum a consultatiókat vállalta, a telefonösszeköttetés biztosított volt. 3 havonta megbeszélték a betegek klinikai állapotát, elemezték a felmerülő költségeket. A vizsgálatban részt vevő 10 beteg átlagos életkora 74 éves, a vizsgálat folyamán 3 beteg exitált, 5 betegnél a vizsgálat befejezése után is folytatták a kezelést. A dialysisre szoruló betegek száma növekszik, 1994. jan.-ban 1034 beteg részesült continualis ambulans peritoneális dialysisben, ez az összes dialysált betegek 28%-a, és ez a kezelés alkalmasabb az idősebb, cardiovascularisan károsodottak kezelésére is, és szükségtelenné tesz kórházi felvételt, vagy erre alkalmassá tett betegotthoni ápolásba vételt. A kezelés első hónapjában a beteg és családja, valamint a körzeti ápoló begyakorolták a teendőket. A dialysishez a két összeköttetést lehetővé tevő Y connectorrendszert alkalmazták, az egyik összeköttetés a katéter kivezetéshez, a másik az új infusiós csomag bevezetéséhez szolgál.

Az ápolók gondoskodtak az öblítőfolyadék-cserékről, a katéter bőrkapujának ellátásáról, szükség esetén a

gyógyszerek intraperitoneális beviteléről. Jól működött a háziorvos-, a körzeti szervezet és a dialysiscentrum együttese. Az öblítőfolyadékcsere új feladatként szerepelt az ápolói teendőknél, meghatározták a pluszfeladatért járó illetményeket. A peritonitist a klinikai tünetek révén diagnosztizálták, a hasi fájdalom, láz, a dialysatum zavarossága, a tenyésztés jelezte a megbetegedést.

A betegek közül 5-nél a complicatiók miatt a haemodialysis vált kivihetetlenné, voltak, akik előzőleg maguk végezték a dialysis körüli teendőket, de ez kivihetetlenné vált (arthrosis, tremor, zavartság). 7 betegnél az öblítőfolyadék napi négyszeri cseréjére volt szükség, egynél naponta kétszeri, egynél naponta egyszeri és egynél napi egyszeri csere után napi négyszeri cserére került sor. Biztonsági szempontból 189 ápolót képeztek ki az otthoni peritoneális dialysisre, de gyakorlatilag csak 159 ápoló vett részt a vizsgálatban. Egy-egy csere útidővel együtt 0,60 órát vett igénybe. Napi négyszeri folyadékcseréhez betegenként kb. 3 órai munkaidőre volt szükség, két esetben fordult elő peritonitis, az antibiotikus kezelést az ápoló kezdte meg. 308 esetben került sor telefonos konzultációra, ez kb. 36 órai munkaidőt jelentett, betegenként havonta 37 percbe került ez. A kezelés kezdő hónapjában került erre sor, főleg a dialysatum glycosetartalma okozott gondot (alul- vagy túlkoncentráltság). A financiális kihatást is vizsgálták, a tulajdonképpeni kérdés az volt, hogy lehetséges-e a haemodialysis kiiktatása okozta költségmegtakarításból fedezni az ápolói kezelés extrakiadásait. A körzeti ápolók meg voltak elégedve a kiképzésükkel és a tréningjükkel, feladatukat jól keresztülvihetőnek tartották, bár a betegek gyakran követelődzőek voltak. A dialysiscentrum dolgozói jónak tartották az együttműködést az első vonalbeliekkel. A biztosító dialisysenként 37 guldent fizetett a kórháznak, ezenkívül évente betegenként 30 000 guldenbe került az öblítőfolyadék. A CAPD otthoni kezeléséhez a kiképzési és kivitelezési költségek emelték a költségeket. Ezek betegenként 774 guldent jelentettek. Folyadékcserénként 48 guldent kaptak az ápolók. Keresetük hetente 351—893 gulden között váltakozott. Napi 3,5 cserét számítva ez hetente 784 guldent, évente betegenként 55 000 gulden kiadást jelentett. A folyamatos ellátáshoz betegenként 16 ápolóra van szükség. Az ellátás otthoni megoldásával 5000 gulden került megtakarításra. Nagyobb létszámú betegcsoport otthoni kezelése dönthetné el a módszer gazdaságosságát.

Ribiczey Sándor dr.

Intrarenalis duplex Doppler sonographia nephropathiás II. típusú diabeteses betegeknél. Hosojima, H. és munkatársai (Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Department of Radiology, Kanawa Medical University, Daigaku 1 1 Uchinada, Kahokugun Ishikawa, Japan): Diabetol. Croat., 1995, *24—1,* 13.

A szerzők II. típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a nephropathia progressziója és a renalis interlobaris artériák resistive indexe (RI) közötti kapcsolatot vizsgálták duplex Doppler sonographiával. A duplex Doppler sonographia, szemben a hagyományos sonographiával, alkalmas a veseerekről felvilágosítást adni. Az RI-t a következő képlet alapján számították ki (systolés áramlási sebesség — diastolés áramlási sebesség)/systolés áramlási sebesség.

105 II. típusú diabeteses beteg (52 férfi, 53 nő, átlagéletkoruk 60 év) és 15 nem diabeteses (9 férfi, 6 nő, átlagéletkoruk 59 év) kontrollnál végeztek vese duplex Doppler sonographiát. A diabetes mellitus fennállásának időtartama 12±1 év volt. A 105 betegből 39 inzulin kezelésben, 45 oralis antidiabetikum therapiában részesült, 21 csak diétázott. A nem diabeteses kontrollok normotenziósok voltak, anamnézisükben nem szerepelt szív- vagy vesebetegség.

A Doppler-hullám jeleit az arteria arcuata és interlobaris területről regisztrálták. Az RI-t többször vizsgálták és ezek átlagértékét számították. Felmérték a diabetes következő komplikációit: a retinopathiát, a szomatikus és autonóm neuropathiát, valamint a nephropathiát.

A 24 órás fehérjeürítés alapján három csoportra osztották a betegeket: nincs nephropathia, ha a 24 órás vizelet fehérje 0,20 g alatt, kezdődő, ha az kevesebb mint 0,55 g/die és nyilvánvaló, ha a proteinuria 0,55 g/die feletti.

Vizsgálataik során azt találták, hogy a nem diabeteses egyénekben a RI 0,60±0,01 a jobb interlobaris arteriákban és 0,61±0,01 a bal interlobaris arteriákban. Nem volt szignifikáns különbség a jobb és a bal arteriák, valamint az idősebb és fiatalabb egyének között.

A diabeteses betegeknél az RI 0,70±0,01 és ez szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrolloké. Pozitív korreláció volt megfigyelhető az RI és a kor, vagy a diabetes időtartamának fennállása között.

A macroproteinuriás csoportban az RI szignifikánsan magasabb volt, mint a microproteinuriás csoportban (p 0,02), vagy a proteinuria nélküli és nem diabeteses csoportban (p 0,01).

A hypertoniás diabeteses betegekben az RI 0,71±0,01 és ez szignifikánsan magasabb, mint a hypertonia nélküli diabeteses betegeknél. Még emelkedettebb érték észlelhető (0,73±0,02) a proteinuriás, hypertoniás csoportnál.

A betegeknél tehát az RI növekedése párhuzamos a vizelet fehérje- és az albumin ürítéssel, valamint a magas vérnyomás megjelenésével.

A szerzők eredményei arra utalnak, hogy az RI jelzője a renalis vascularis ellenállásának, ami a II. típusú diabeteses betegekben emelkedik, különösen azoknál, akiknek nephropathiájuk és/vagy hypertoniájuk van. Az interlobaris arteriák Doppler sonographiával történő mérése egy lehetséges eszköz a diabeteses nephropathia és/vagy hypertonia progressziójának felmérésére.

Harsányi Judit dr.

A Hepatitis „B" vírus elleni vaccinatio. Az intradermalis alkalmazás értéke olyan dialysáltaknál, akiknél az intramuscularis mód eredménytelen volt. Poux, J. M. és mtsai. (Service de Néphrologie, CHU Dupuytren, F87042 Limoges): Presse Médicale, 1995, *24,* 803.

Megközelítőleg 16—26%-ban a dialysált betegeknél (DB) 5, intramuscularisan adott Hepatitis B (HB) elleni vaccina után sem fedezhetők fel ellenanya-

gok, s így erősen veszélyeztetettek a HB vírus által. Dialysáló egységükön ezért a szerzők az ilyen egyéneknél megpróbáltak rekombinált vaccinát (r-HBV) intradermalisan adagolni. Közleményükben ezek eredményéről számolnak be.

20 dialysiált betegnél (átlag 62 évesek), akik nem reagáltak az intramuscularisan (im.) adott vaccinára, 5 μg r-HBV-t (Engerix B, S K és F) kéthetenként (70 μg maximum) intradermalisan adtak, míg a HBV antitestek nem érték el a $\geq$10 mUI/ml szintet. Az anti-HBs-t a 4. s az azt követő injekciók után határozták meg.

Megállapították, hogy 14 beteg (azaz 70%) produkált anti-HBs-t $>$10 mUI/ml mennyiségben. Közülük 9-en az ötödik injekció után seroprotectiv szinten, öt beteg $\geq$1000 mUI/ml-t, hat másik anti-HBs-t $\geq$230 mUI/ml mennyiségben termelt. Ezeknél ezt követően az intradermalis injekciókat abbahagyták, de 11 betegnél egy éven át havonta egyszer ellenőrizték az antitestet. Az antitestszint geometriai átlaga 3 hónap elteltével 157, 6 hónappal később 122 (8 beteg), 12 hónap elteltével (n = 6) 117. Az anti-HBs-ek megjelenésében, úgy tűnik, sem a kor, a nem, a haemodialysis időtartama, az albuminszint vagy az erythropoesis-kezelés nem játszott szerepet.

Kísérleteik bebizonyították, hogy az ismételt intracutan adott alacsony adagú injekciók hosszú időre szóló védettséget adnak olyan betegekben, akik az im. vaccinatióra nem reagálnak.

A krónikus haemodialysissel kezelt betegeknél nagy a veszélye a HBV-fertőzéseknek. Ezek Franciaországban, Európában 5,2—5,6%-ban krónikus HBs-hordozók. Ezeknél a betegeknél az immunválasz még az újabb, rekombinált, nagyobb immunogenitású, im. adott vaccinákra is gyenge, nem éri el a $>$10 mUI/ml anti-HBs védettségi szintet. Ezért is jelentősek a szerzők intracutan vaccinatiós eredményei, szemben a régebben im. adott vaccinákkal.

A szerzők részletesen leírják a beteganyagot, a vaccinák számát, alkalmazási módját és vizsgálataikat, valamint azok eredményeit. A HBs-antitesteket immuno-enzymatikus módszerrel mérték. Az összehasonlító vizsgálatokat — reagáló és nem reagáló csoportok között — a Student „t" teszt segítségével statisztikailag analizálták, s ezek mellett az adatokat két ábrán és két táblázaton tették szemléletessé.

Az elmondottak mellett a tanulmány eredményeiből, a megbeszélésből az alábbi fontosabb megállapítások emelhetők ki: 1. A legújabb gén-genetika segítségével előállított vaccinák sem képesek az egészséges egyénekéhez hasonló, seroconversiós antitestszintet dialysált betegeknél elérni. 2. A vírusantigénhez adott interleukin 2 javítja a vaccina hatásosságát, de elérhetetlenül drága. 3. A szerzők az im. adott vaccinára nem reagálóknál először kíséreltek meg, hatásosan, az intracutan vaccina alkalmazását. A seroconversio szerint a rekombinált vaccina adása 70%-ban bizonyult hatásosnak. 4. Beteganyagukban tapasztalt három eredménytelenséget a betegek kezelésében használt cyclophosphamid immunosuppresiv hatásával magyarázták. 5. Az immunválasz már korán jelentkezik s hosszabb ideig, egy évig is megmaradhat. 6. Csak egy betegüknél volt a seroconversio szintje közel a határértékhez (12 mUI/ml), míg a többi beteg védettnek volt minősíthető. 7. Ma még nem lehet biztosan állítani, hogy az intracutan adott vaccina nagyobb immunogenitása az alkalmazás módjának megváltoztatásával, vagy a vaccinadózisok kumuláló hatásával van-e kapcsolatban. 8. Az intracutan adagolás hatékonyabb voltának mechanizmusa ismeretlen. 9. A szerzők ajánlják, hogy dialysált betegeknél, azok védelmére a HBV ellen, ha az im. alkalmazott vaccinára adott válasz nem megfelelő, kis dózisban (5 μg) a rekombinált vaccinát intracutan adagolják (a védő seroprotectio 70%-os), különösen, ha a dialysált betegek előzőleg im. már több alkalommmal eredménytelenül kapták a vaccinát.

Kövér Béla dr.

NEUROLÓGIA

„Contempo": Neurológia. Joynt, R. J. (University of Rochester, Rochester, NY, USA): Jama, 1995, *273*, 1695.

A cerebrovaszkuláris megbetegedések prevenciójához kapcsolódik az a kérdés, hogy *történjék-e műtét tünetmentes carotis stenosis esetén.* A Framingham Heart Study (FHS) eddig közreadott adatai szerint carotis endarterectomia tünetmentes carotis szűkület esetén is indokolt, ha az angiográfia legalább 60%-os szűkületet igazol. Az eredmények természetesen különböző centrumokban, de még az egyes sebészek esetében is eltérőek voltak (annak ellenére, hogy a vizsgálatba csak azok kerültek, akiknél a műtéti mortalitás 3% alatt volt). Az FHS szerint endarterectomia után férfiak esetén az öt éven belüli stroke rizikó 69%-kal, nők esetén csupán 16%-kal csökkent! A cerebrovaszkuláris kórképek változatlanul az egyik, leggyakoribb rokkantságot és halált okozó betegségek közé tartoznak, de a prevenció és terápia terén megszerzett ismereteink már elegendőek ahhoz, hogy a stroke-ok számát jelentősen csökkenthessük. A strokeot általában egy hosszú, tünetmentes szakasz előzi meg, így lehetséges a korai és sikeres intervenció. Jól ismerjük a stroke rizikótényezőit: idős kor, magas vérnyomás, nikotin, diabetes, pitvarfibrilláció, valamint a mitrális billentyűmeszesedés.

Kéttípusú *intracerebrális vérzésnek ismert a genetikai háttere:* az öröklött cerebrális haemorrhagia amyloidosissal holland formája, amelynek oka az amyloid precursor protein génjének mutációja és az izlandi forma, ahol a cystatin C exon 2 mutációjáról van szó.

A neurológiai kórképek kutatásának egyik nehézsége, hogy alig van olyan kórkép, amelynek állatmodellje lenne. Újabban már lehetséges bizonyos mutációk állatba vitele, így ilyen típusú kórképek patogenezise és kezelése tanulmányozhatóvá válik. Ilyen pl. a *familiáris ALS* betegek 20%-ában kimutatható humán Cu, Zn szuperoxid dismutáz mutáció (a familiáris forma az összes ALS esetek kb. 10%-a). A szuperoxid dismutáz enzim oly módon károsodott, hogy a szuperoxid gyökök felhalmozódnak és károsítják az idegsejteket. Sokkal gyakoribb a *sporadikus ALS* forma, amely esetenként idiopathiás parkinsonizmussal társul. PET (pozitron emissiós tomográfia) vizsgálattal kimutatható volt, hogy ilyen esetekben csökkent a striátum 6-fluorodopa felvétele. Ma már egyre többen vallják, hogy az ALS, az idiopathiás parkinsonizmus és valószínűleg az

Alzheimer-kór oka, patogenezise és prediszpozíciója közös tőről fakad.

Betaseron (humán interferon-β) sclerosis multiplexes betegek kezelésében látszik ígéretesnek. A klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a relapszusok száma és a kórkép „aktivitása" (MRI-vel vizsgálva) csökken Betaseron adása után. Úgy tűnik, hogy a subokban zajló, nem invalid, 18—50 év közötti MS betegek számára a leghasznosabb és semmiképp sem ajánlott a krónikus progresszív lezajlási formát mutató esetekben.

MS betegeknél *szisztémás lymphocyta depletiót* is megkíséreltek, amely hatására az új laesiók gyakorisága határozottan csökkent (MRI). Ennek alapján e terápiás úton is tovább lehet haladni. A *terhesség* hatása MS-ben ellentmondásos, újabb vizsgálatok arra utalnak, hogy a relapszusok száma sem a terhesség alatt, sem a szülés utáni első hat hónapban nem emelkedett.

Annak ellenére, hogy — főleg a nyugati féltekén — nagyjából megszűnt a *poliomyelitis*, az utóbbi két járvány, Afrikában és Európában ismét felvetette a lakosság teljes védelmének szükségességét, immunizáció által.

Az *Alzheimer-kór* egyértelmű diagnózisa biopsziával, vagy autopsziával történik. Igen nagy szükség lenne egy olyan noninvazív tesztre, amely a betegséget annak korai stádiumában kimutatja. Vizsgálatok történtek olyan irányban, hogy feltehetően Alzheimer-kórban szenvedők *túlérzékenyek enyhe anticholinerg szerrel történő pupillatágításra.* E reakció ismeretes volt Down-kórosoknál (ahol a neuropatológiai elváltozások hasonlóak).

Feltehető, hogy az Alzheimer-kór és a *cink anyagcsere* között is kapcsolat van. Az Alzheimer-kórban kimutatható cerebrális amyloid egyik meghatározó komponense az A β amyloid. E fehérjéhez cink kötődik és ha a cink koncentrációja magas, a fehérje destabilizálódik, összecsomósodik. A képződött csomók az Alzheimerben előforduló amyloid plakkokra emlékeztetnek.

Az Alzheimer-kór kezelésében jó hatásúnak bizonyult a *Tacrin,* ami egy anticholineszteráz gátló. Sajnos nagy dózisok igazán a kognitív funkciókra, azonban e dózisok a betegek $^3/_4$-ed részénél kellemetlen mellékhatásokat és toxikus májkárosodást okoznak. Klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy ha kellő szünet után ismét adjuk a szert, a mellékhatások a betegek 90%-ánál nem jelentkeznek.

Faragó András dr.

Koponyatrauma elfedheti a subarachnoidalis vérzést. Sakas, D. E. és mtsai (Midland Centre for Neurosurgery and Neurology, Smethmick, Warley, West Midlands B67 7JX Anglia): Br. med. J., 1995, *310,* 1186.

Hirtelen tudatvesztés subarachnoidalis vérzés (SAV) következménye is lehet. A beteg eleshet, esetleg magasról zuhan le és különböző súlyosságú fejtraumát is elszenvedhet. A koponyasérülés észlelésekor az eszméletvesztést okozó spontán subarachnoidalis vérzés gyakran nem kerül felismerésre.

Szerzők négy fiatal férfi beteg esetét közlik, mindegyiknél subarachnoidalis vérzés előzte meg a súlyos traumát, de a betegek trauma miatt kerültek kórházba és végül is minden esetben angiographia tisztázta az aneurysmát, amelyről a műtét során derült ki, hogy az elmúlt időszakban vérzett. Mindezek alapján úgy vélik, hogy ha trauma követi a spontán vérzést, akkor nagy a veszélye annak, hogy a SAV nem kerül felismerésre. Ha a beteg felvételkor jó állapotban van, vagyis sem a SAV, sem a trauma nem okozott lényeges deficitet, hamar felépülhet és csupán fejfájás, valamint retrográd amnézia marad vissza. Ilyenkor az orvos nem feltétlenül gondol arra, hogy a fejtraumát SAV előzte meg és miután az eset enyhének minősül, a beteget további vizsgálatok nélkül hazaküldik. A CT sem csökkenti a koponyatraumát megelőző SAV elnézésének veszélyét, mert a subarachnoidalis résekben észlelt kis mennyiségű vért traumás eredetűnek tarthatják (mind a négy közölt betegnél ilyen jellegű CT képet kaptak). Egyéb kollapszussal, tudatvesztéssel járó állapotok (cardialis eredet, TIA, epilepszia stb.) jól felismerhetők és a társuló fejtrauma nem okoz diagnosztikus zavart. A SAV és fejtrauma azonban esetenként nehezen különíthető el. A liquor mindkét esetben véres lehet, nem szólva arról, hogy koponyatrauma esetén lumbálpunctio tentórium herniatio, agytörzsi kompresszió veszélye miatt meggondolandó. Szerzők ezért nagy jelentőségűnek tartják a gondos anamnézis felvételt, főleg szemtanútól. A súlyos fejfájás, tarkókötöttség, photophobia mindig gyanús jelek. A legkisebb gyanú esetén idegsebészeti konzílium indokolt, mivel SAV után 8 héten belül az esetek $^1/_3$-ában ismételt vérzés következik be. Ha a sérülés körülményei nem tisztázottak és ha a legkisebb esély is fennáll, hogy a baleset SAV következménye, CT indokolt a trauma súlyosságától függetlenül, amelyet a legkisebb gyanújel esetén angiographia vagy MR vizsgálat kell hogy kövessen. Feltehetően e típusú problémák eldöntésére az MR-angiographia lesz a legjobb módszer.

Faragó András dr.

Beszámoló gyermekkori sclerosis multiplex 14 esetéről. de Figuerido Ferreira Guilhoto, L. M. és mtsai (Departamento da Neurologia do Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo. Av. Aguiar S/N CEP 05403—900 Sao Paulo, SP. Brazil): Brain Development, 1995, *17,* 9.

A sclerosis multiplexet gyermekkorban általában ritkának vélik, mégis egyre több eset leírásával találkozunk gyermekekben is. 1985 és 1992 között szerzők az irodalomból 251 tizennyolc évesnél fiatalabb beteget gyűjtöttek össze. Saját tizennégy, 1980-tól 12 év alatt összegyűjtött betegük kora 2 és 15 év között változott. Kiválasztásuknál *Poser* és mtsa besorolását követték. Valamennyi biztos SM volt: legalább 2 schub megfelelő klinikai tünetekkel, vagy 1 schub és MR-rel v. CT-vel bizonyított további önálló gócok. 8 leányt és 6 fiút választottak ki, 4 eset az SM indulásakor 5 évesnél fiatalabb volt.

A kezdő tünetek enyhe motoros v. sensoros tünetektől, vizelési zavaroktól súlyos, számos gócra utaló kórjelekig változtak. Minden betegnek több attakja volt. Egy — szövettanilag is típusos — SM-t vesztettek el féléves lefolyás után.

CT 9 gyermeknél történt, 6 volt kóros. MR 6-nál, 5 pathologiás lelettel.

Az egy „negatívban" kétszer észlelték neuromyelitis optica tüneteit.

Meglepő, hogy az akut fázisban készült 23 liquorvizsgálatból 12 volt ép. A visualis kiváltott potenciál vizsgálat 8-ból 7-ben, az acusticus, ill. sensoros 8-ból 4-ben volt kóros, 1—1 gyermekben klinikailag „néma" gócra utalva.

Szerzők megállapítják, hogy a SM gyermekkorban gyakoribb, mint általában föltételezik. *(Máttyus* és *Veres* hasonló következtetésre jutott főként klinikai megfigyelések, továbbá neuropathologiai vizsgálatok alapján.)

Máttyus Adorján dr.

Különféle rák keletkezése Parkinson-kórban. Møller, H. és mtsai (Cancer Institutes: Lyons, Copenhagen, Bethesda — Md., USA): Brit. Med. J., 1995, *310,* 1500.

A Parkinson-kór idült, progresszív idegrendszeri megbetegedés, jellegzetes klinikai és pathologiai tünetekkel. Általában e betegek daganatos kockázata csökkent mértékű, kivéve a melanoma malignumot, melynek előfordulása viszont gyakoribb. Érdekes az is, hogy dohányosok között ritkábban találkozunk Parkinson-kórban szenvedőkkel *(éppen úgy, mint az idült, fekélyes vastagbélgyulladásosokkal — Ref.).*

A szerzők a rosszindulatú daganatos megbetegedések előfordulásának gyakoriságát kívánták parkinsonos betegeikben tanulmányozni s ez 3 dán számítógépes feldolgozáson alapult, az 1977—1989 közötti időszakban. Ekkor Dániában összesen 7046 esetben volt az elsődleges kórisme Parkinson-kór (3470 férfi + 3576 nő). E betegeken 1990 végéig követték nyomon az esetleges rákos megbetegedés kialakulását a dán carcinoma- és halálozási nyilvántartás segítségével; a követés átlaga 4,6 év volt. Az egyes malignomák számát összehasonlítva a várható rákok számával kapták meg a viszonylagos kockázati arányt (95%-os confidentia intervallumon). Jellemző, hogy ez a legtöbb rákféleség esetén 1-nél kisebbnek adódott (0,29—0,98) s mindössze a következő malignomák mutattak 1 feletti értékeket: nyelőcső (1,22), emlő (1,20), agy (1,61), nem meghatározható daganatok, illetve áttétek (1,76), egyéb, kis számban előforduló neoplasmák (1,01), valamint a bőr-melanomák (1,96) és a többi bőrrákféleség (1,24).

Joggal merül fel az eddigi irodalomból, hogy a dohányzásnak védő hatása lehet a Parkinson-kór kialakulása terén; talán a nikotinnak az agy dopaminconcentratiójára való effectusáról van szó. Eléggé ritka, hogy az agydaganatot tévesen Parkinson-kórnak tartják (ez a szerzők betegei között 1 : 1000 gyakoriságúnak bizonyult).

Ami a melanoma malignum gyakoribb előfordulását illeti, ez arra utal, hogy a levo-dopa kezelés valóban növelheti ennek kockázatát. A melanomás sejtek képesek a levo-dopa melaninná való kóros konvertálására s emellett selectiven incorporálják a levo-dopát. Tehát, az e szerrel végzett antiparkinson therapia gyorsítja a preklinikai melanoma növekedését. Igaz, hogy ez a hatás meglehetősen gyenge: kb. 1 eset évente a 3500 Parkinson-kórban szenvedő betegre vonatkoztatva.

Major László dr.

Az alumínium, mint az Alzheimer-betegség hipotetikus oka. Pailler, F. M. és mtsai (Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, Hôpital du Val-de-Grâce, F-75230 Paris): Presse Médicale, 1995, *24,* 489.

Számos év elteltével — olyan közlemények megjelenése után, amelyek szerepe az volt, hogy bizonyítsák haemodynamizált egyéneknél az alumínium (AL) szerepét a létrejött encephalopathiákban, bár gyanították már korábban, hogy ez lehet az oka az Alzheimer-kór (DTA = Alzheimer típusú dementia) degeneratív elváltozásainak — egyes tanulmányok ennek a fémnek a jelenlétét fedezték fel a senilis cerebralis plakkokban. Kevés közlemény foglalkozott azzal, hogy megállapítsa az AL mennyiségét a liquorban.

A szerzők munkájának célja az volt, hogy megállapítsák a liquor AL-szintjét az Alzheimer-kórban, összehasonlítva azt agyi károsodásban nem szenvedő kontroll egyének liquorszintjével.

A vizsgálatokat 15 betegnél (5 nő, 10 férfi), akik életkor átlaga 66,8 év volt, valamint 20 kontrollnál (4 nő, 16 férfi, átlagéletkor 59,4 év; creatinin-szintjük alacsonyabb volt, 120 μmol/l) végezték. A dementia diagnosztikus kritériuma megegyezett a DSM III-R-ével. A DTA diagnózisát a NINCDS-ADRDA kritériuma alapján állították fel. Elkészítették a Wechsler Bellevue intelligenciatesztet (IQ), ezen túl minden betegnél EEG-t, tomoscintigraphiát, CT-scant, mágneses rezonanciát és liquor-cytochemiás vizsgálatokat végeztek. Az AL-t a plazmában, vizeletben és liquorban mérték, atomabsorptiós spectrophotometria segítségével. Meghatározták még a Ca-ot, P-t és a lipideket is. Táblázat mutatja az AL-értékeket μg/l-ben a biológiai nedvekben, DTA-ben szenvedőknél és a kontroll egyéneknél. A plazma AL-szintet normálisnak tekintették, úgy a DTA-betegekben, mint a kontrolloknál, ha az 15 μ/l-nél alacsonyabb volt. A Student „t" teszttel végzett statisztikai analízis azt igazolta, hogy a DTA-s és a kontroll csoport között szignifikáns különbség nem volt.

Az adatok értékelésekor a szerzők rámutatnak, hogy: 1. Más, a szerzőkével jól összehasonlítható anyagon végzett vizsgálatok analóg metodológiájával sem találtak lényeges különbséget a liquor AL-értékek között DTA-ban, egyéb neurológiai betegeknél és a kontrolloknál sem. 2. Kevéssé tartják valószínűnek, hogy az Alzheimer-kórban toxikus etiológiai faktorként az AL szerepet játszana. 3. Az AL-nak az agyban való felhalmozódása valószínűleg a transferinnel fennálló kapcsolat csökkenésével magyarázható. 4. Az AL glutaminsavhoz kötődve áthatol a haematoencephalikus barrieren és az agy cortexében deponálódik, valamint a hippocampus glutaminergiás végződésekben. 5. Az AL DTA-ban a filamentumok helicoid párjain fixálódik s ez felhalmozódik a neuronokban. 6. Ezen teóriákon kívül a biológiai nedvekben mért AL értékek elégtelen mennyiségűek lennének ahhoz, hogy a fém felelősségét bizonyítsák. 7. A vizsgált Ca, P és lipid értékek sem mutattak különbséget két, DTA-s kontroll populációban.

Kövér Béla dr.

Vezető világlapok a ma orvosát érintő kérdésekről: A színekről, a látásról, az érzékelésről és az agyról. Interjú Dr. Oliver Sacks német ideggyógyásszal, számos világsikert aratott könyv szerzőjével. Grolle, J. és Petermann, J. (szerkesztő újságírók, Der Spiegel, NSZK): Der Spiegel, 1995, *24*, 196.

[Ref.: Az interjú alanya, Dr. O. Sacks jelenleg New Yorkban az A. Einstein College of Medicine-ben a klinikai neurológia professzora. Az „Ébredés ideje" című könyvéből Hollywoodban film készült, amit hazánkban is bemutattak. „A férfi, aki összetévesztette a feleségét egy kalappal" című könyvét, esettanulmányait, színpadra vitték, olyan világhírű rendező interpretációjában is, mint Peter Brook, sőt opera is készült belőle. A referált interjú abból az alkalomból készült, hogy megjelent legújabb könyve, az „Egy antropológusnő a Marson", amelyben további hét „paradox esetét" meséli el. A referátum nem ismerteti a Der Spiegelre jellemző alapossággal felkészült újságírók kérdéseit, csak Dr. Sacks orvosi szempontból rendkívül érdekes válaszainak lényegét.]

Színek önmagukban a külső világban nem léteznek, hanem csak hullámhosszak és az embernek szemre és agyra van szüksége ahhoz, hogy ezeket definiálni tudja.

1986-ban értesült Dr. Sacks egy I. Isacson nevű festőről, aki egy baleset kapcsán fellépő agyi sérülés következtében elveszítette a színes látását és csak a szürkeskálának, azaz egy fekete-fehér tv-nek megfelelően látta ezt követően a világot. Mivel az illető elsősorban színekkel fejezte ki az érzéseit, számára ez különösen nagy tragédia volt. A színes világgal kapcsolatos emlékeit még emlékezetében sem volt képes előhívni. Később berendezett magának egy szürke szobát és elkezdett csak a szürkeskála árnyalataival újra festeni. A sérült agyterületnek megfelelő kutyáknál nincs, csak majmoknál. Mivel a festő migrénes is, nála ettől kezdve a migrénes rohamot nem színes, hanem fekete-fehér fényjelenségek érzékelése kísérte. Egy másik esetben egy nőnél agyvérzést követően megszűnt a mozgások észlelésének vagy elképzelésének képessége, és látási élményeit ezután talán ahhoz lehetne hasonlítani, ahogy egy fényképezőgép leképez egy látványt. Valószínű, hogy úgy a színek látását, mint a mozgások érzékelését nem kell tanulni, hanem velünk született adottságok — szemben pl. egy személy vagy tárgy felismerésével. Ezt igazolja annak a betegnek az esete is, akinek veleszületett vakságát 50 éves korában sikerült műtéttel megszüntetni és ezek után csak elmosódott színeket és mozgásokat tudott érzékelni, továbbá nem tudta a tapintható és az általa látott világot összekapcsolni. Az emberek színekkel kapcsolatos elképzeléseiket kulturális tényezők is meghatározzák: gondoljunk csak arra, hogy a XVII. században a festők hirtelen elkezdtek sötétbarnás színeket használni. Az ember szubjektív világa nagyon személyes és talán közölhetetlen az, ahogy az egyes emberek az érzékelést, a felismerést, a gondolkodást és a beszédet megélik. Mindez nehezen kutatható. Dr. Sackst különösen érdekli az is, ahogy az emberek a saját életükbe beépítik betegségüket, és így egy teljesen újfajta életvitelt alakítanak ki. Mindez egy beteg „kreatív potenciálját" és az agy plaszticitását példázza. Így például sok színtévesztő, vagy süket nem érzi magát fogyatékosnak.

Dr. Sacks egy barátja és betege Tourette-szindrómában szenved, azaz kényszeres mozgásai vannak, de emellett hirtelen érdekes ötletbetörései, viccei, inspirációi is, és egyáltalán nem akar ebből kigyógyulni. Kanadában van egy falu, ahol a lakosok egyharmada szenved ebben a betegségben. Meglátogatott már olyan csendesóceáni szigetet is, ahol a bennszülöttek egynegyede teljesen színvak. Dr. Sacks maga már kisgyermek kora óta foglalkozik írással is. Legutóbbi könyve arra is kitér, ahogy a szociális, morális és intellektuális világunk összeáll.

[Ref.: E referátum írása idején mutatta be a magyar Tv a világ leghíresebb kozmológusáról, Hawkingsról, a rendkívül olvasmányos, az „Idő rövid története" című sikerkönyv írójáról készült másfél órás filmet, aki a mozgatóidegek egy sajátos, a huszadik életéve után kezdődő bénulási típusa miatt sem mozogni, sem beszélni nem tud már és egy speciálisan számára készített komputer segítségével kommunikál. Édesanyja azt nyilatkozta róla, hogy betegsége nélkül valószínűleg nem lett volna a világ egyik legnagyobb gondolkodója. A referens gyermekkorának színhelyén, egy alföldi kisvárosban egy szemorvos, Bagóczki Lajos szintén megoperált egy veleszületett szürkehályogban szenvedő idősebb nőt, akiről annak idején tv-film is készült. Sajnos az illető szellemileg is visszamaradott volt, de a világról való élményei hasonlatosaknak tűntek, mint a referátumban említett eset. A szemorvos referensnek egy alkalommal kifejtette azt a véleményét egy ismert magyar agykutató, hogy szerinte teljesen eltérő az egyes emberek szubjektív színvilága. Biztosan érdemes volna a cikk alapján igen szimpatikus dr. Sacksnak valamelyik könyvét magyarra fordítani. Az ilyen típusú szépirodalomra van igény, mint azt pl. Benedek István sok kiadást megért „Aranyketrec" című könyve is bizonyít. A Der Spiegelt, amelyből a referátum készült, közvetlenül a II. világháború után alapította egy ambiciózus fiatal újságíró, R. Augstein, aki mind a mai napig a lap vezetője maradt. A kezdetben USA-mintákat követő képeslap azóta a világ legjobb képes hetilapjává vált és a referens véleménye szerint ami nincs ebben a nagyon sajátos, okos-ironikus nyelvezetet használó lapban benne, arról a ma magát átlagosan intelligens európai embernek tartó olvasónak nem is érdemes a hazánkon kívüli világ dolgairól általában tudnia. Más szóval hasonló szerepet játszik az írásos tömegtájékoztatásban, mint a Nature című angol hetilap a természettudományokban: még az is örül, ha benne van, akiről kritikusan írnak. Mindez kimeríthetetlen kincsesbánya a nyelvtanuló számára is. Érdekes, hogy a Spiegel, azaz Tükör mellé az utóbbi években felzárkózó német képes hetilap ugyancsak az optika köréből választott nevet, ugyanis Focusnak hívják.]

Dervaderics János dr.

Spontán intracerebrális haematomák konzervatív terápiája. Fritz, C. és Hoffmann, G. (Neurol., Univ.-Klinik mit Poliklinik, Marburg, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1995, *120*, 1022.

A kérdés úgy hangzott, hogy milyen elfogadott ismeretek alapján kezelik a spontán keletkező intracerebrális vérzést, továbbá milyen hatása van a calcium-antagonistáknak a masszív vérzés prognózisára és lefolyására? Javasoltak-e az akut fázisban centrális hatású antisympathicumok és előnyösek-e ezek egyáltalában? Hogyan kell megítélni az agykamrába tört vérzést, összehasonlítva a subarachnoidealis haemorrhagiával.

A konzervatív kezelés elsődleges célja az intracranialis nyomás mielőbbi csökkentése, ami a törzsnek kb. 30°-os emelésével és osmodiureticumokkal érhető el, melyek a vénás visszafolyást növelik. A következő lépés a serum osmolaritásának a biztosítása maximálisan 340—360 mos-mol/l körül és a centrális vénás nyomást napi 4—6,20%-os mannit infúzióval kell fenntartani (125 ml 5 percen belül infundálva centrális vénás katéterrel). Egyébként glycerin is szóba jöhet, ami per os is adható *(iv. adva haemolysist válthat ki. Ref.)*. Ha az intracranialis nyomás mindezek hatására nem csökken, kontrollált hyperventiláció javasolt (pCO_2, 29—34 Hgmm), ami hypokapnia révén vasoconstrictiót és ezzel együtt intracerebrális vérvolumen csökkenést eredményez; hatása igen gyors: 30 sec alatt bekövetkezik, viszont csak pár óráig tart. Ez a beavatkozás gyorsan csökkenti az agynyomást, és beékelődés veszélye esetén alkalmazható.

Supranarkotikus barbiturat terápia thiopentallal (Trapanal) az agyvelő setjanyagcseréjének csökkentésével ugyancsak csökkenti az agynyomást, jóllehet ez a hatás lokális térfoglaló folyamatokban, pl. intracerebrális haematomában nem igazolt. Mindez glucocorticoidokra is vonatkozik. Igaz, hogy ezeknek a szereknek az oedemacsökkentő hatása pr. agytumorban, agyi metastasisokban, tályog és lymphoma esetében igazolt, de vérzés esetében hatástalanoknak bizonyultak. Amennyiben az intracerebrális vérzés fokozott agynyomással jár együtt — kisagyi haemorrhagia esetében kötelezően —, idegsebésszel konzultálva operatív nyomáscsökkentést kell mérlegelni. Agyvérzés esetén a haematoma perifocalis környezetében hiányzik az agyerek autoregulációja, a keringés a vérnyomás függvényében jobbára passzív. Ha a vérnyomás magas, emelkedik a filtrációs nyomás és fokozódik az agyoedema veszélye, másrészt a túl alacsony perfúzió ischaemiás károsodást válthat ki. Vérnyomáscsökkentést ezért csak 200 Hgmm-t elérő v. meghaladó szisztolés értéknél kell kezdeni, ismert hypertoniában 160—180 Hgmm-es szisztolés értékre csökkenteni. Ebben az esetben calcium-antagonisták adhatók (nifedipin) és ugyanez érvényes a sympathicolyticumokra is.

Amennyiben a vér betört a kamrába, a prognózis ilyenkor sem reménytelen, elsősorban a vér mennyiségétől függ. Az említett terápia tehát ilyenkor is érvényes, viszont hydrocephalus occlususnál, mikor a liquorkeringés csökkent, legtöbbször külső liquor-drainage-zsal, mérlegelni kell a sebészeti beavatkozást.

Bán András dr.

ORTOPÉDIA

Metallosis. Bullough, P. G. Editorial (Labor. Med. Hosp. Spec. Surg. New York): J. Bone Joint Surg., 1994, *76-B*, 87.

Bár évente milliónyi ízületi protézist ültetnek be, kevéssé vizsgálják késői biológiai hatásukat, különösen boncolási és szövettani eredményeiket. Szerző rámutat, hogy nem tudják hosszú ideig követni és hogy a kórboncolás kiment a divatból. Sok helyütt egyáltalán nem végeznek rutinszerűleg boncolást, pedig az ma is sarokköve az orvosi gyakorlat javításának.

Ilyen tömegben használva, az implantatum anyagát jól tűri a szervezet, de meghatározó, hogy milyen használatnak van kitéve. Minden anyag kopik, s nincs elég tapasztalatunk arra vonatkozóan, hogy a sejtekbe bejutó s a test szöveteibe szétszóródó részecskéknek mi az összefüggése egyes betegségekkel. Három következmény lehetőségét vetik fel. Egyrészt az implantatum és biológiai környezete között az érintkezés nagy felületű, így lehetséges toxikus anyaguk bejutása és disseminatiója. Másrészt intracellularis folyamatokat zavarhatnak. Végül az elnyelt részek eljuthatnak a környéki nyirokcsomókba, tüdőbe, lépbe és itt okozhatnak károsodást.

A lehetséges ártalomra a figyelmet nagyszámú titaniumrészecskének a környezetbe jutása hívta fel. Különösen protézisekből kikerült fémrészecskék hathatnak az immunrendszerre, okozhatnak fertőzést és — bár csak 24 ilyen eset ismert az irodalomban — a lymphoreticularis rendszer daganatát is előidézhetik.

A kérdés jelentősége azóta nő, amióta fiatalabb betegekbe is nagyobb számban ültetnek be protézist. Megbízható standardizált módszerekre van szükség, hogy a fém, polyaethylen és egyéb polymer törmelékről és esetleges kóros hatásáról reális képet nyerjünk. Indokolt volna, hogy a protézis fejlesztésére költött pénz és energia egy kis részét erre fordítsák.

Kazár György dr.

Fájdalom az arthrotikus csípőben: nem jelent mindig „régi újdonságot". Manten, J. W. és mtsai (Hilversum): Ned. Tijdschr. Geneesk., 1994, *138*, 2425.

Az évek óta coxarthrosissal bajlódó betegeknél jelentkező fokozódó fájdalomnál, láz jelentkezésekor majdnem automatikusan a régi betegségre gondolunk, pedig a tünetek egy új megbetegedésre mutatnak.

A 88 éves nő j. csípőjében fokozódtak a fájdalmak, járóképtelen lett és subfebrilissé. 3 éve mamma cc. miatt mastectomiát végeztek, utána besugarazták. Vizsgálatnál a j. csípő fájdalom miatt korlátozottan mozgatható, a temp. 38,0, a We 96 mm, a leucocytaszám 18,7 × 10^9/l, a vérkép balra tolt. A rtg-kép a j. csípőben enyhe coxarthrosist mutatott. Tekintettel az onkológiai előzményekre, csont scintigrafia történt, ami nem mutatott elváltozást. Echografia, computertomographia sem talált elváltozást. A láz 6 nap múlva megszűnt, de a We és leucocytosis maradandó volt. A beteget áthelyezték a sebészetről az ortopédiára, alkalmas időben elvégezhető csípőműtét céljából. Műtét előtti vizsgálatnál 3 hónap múlva az ágyban fekvő betegnél állapotának súlyosbodását állapították meg, lázas, j. alsó végtag megrövidült,

esorotált, We 125 mm, fvs. szám $22{,}0\times10^9$/l, a rtg a csípőízület teljes destructióját mutatta, a vizeletben Escherichia coli, a csípő punctatumában Streptococcus haemolyticus tenyészett ki. A beteg tartósan kapta iv. a penicillint, végül arthroplasticát végeztek; a fertőzés forrását nem sikerült megtalálni.

A másik beteg egy 42 éves nő, nagy fájdalmai miatt jelentkezett a j. alsó végtagban, 6 évvel ezelőtt kétoldali congenitalis csípődysplasia miatt egy intertrochantericus osteotomiát végeztek nála. Egy évre rá a syntetisáló anyagot eltávolították. Felvétele előtt egy hónappal időnként véres hasmenése volt egy héten át. A régóta meglevő j. o. csípőfájdalmai valamelyest fokozódtak. A j. térde is megduzzadt. J. lábának mozgathatósága főleg a fájdalom miatt korlátozott. Temp. 38,2°, We 125 mm, leukocytaszám $5{,}8\times10^9$/l, vérkép balra tolódott. Vizeletüledékben 1—5 erythrocyta és 15—50 leukocyta volt egy látótérben. Salmonellára, Yersiniára, Shigellára és Campylobacterra a vér és faeces tenyésztés neg., a cervicalis tenyésztés go-ra szintén neg. Serologiailag sem találtak kóros elváltozást. A rtg csak a régen ismert j. o. arthrosist mutatta. A scintigraphia megmagyarázta a láz okát: a j. csípőben fokozott activitas mutatkozott. A punctio tenyésztése Staphylococcus aureust mutatott, a bacteriaemia focusa a szájban volt. Hosszas iv. flucloxacillin kezelés és szájsebészeti sanatio után elvégezték az arthroplasticát cementmentes protézissel.

A bacterialis arthritis sürgős kezelést igényel, nélküle destruálódik az ízület. Az idejében való diagnosztizálás lehetővé teszi az ízületi functio megtartását. A bacteriumos arthritis incidentiája az elmúlt 20 évben alig változott, bármennyire javult a lehetőség a fertőzés leküzdésében. A 60 éven felülieknél nő az incidentia, az élettartam meghosszabbodásával gyakoribbá válnak a preexistens ízületi megbetegedettek; a kórokozók is változatlanok.

A bacterialis arthritisek felénél a kórokozó a gonococcus, a másik rész 70%-ánál Gram pos. aerobok a kórokozók, a S. aureus és a haemolyticus Streptococcusok. A bacteriemia eredhet egy távoli focusból, de ráterjedhet a környéki osteomyelitisből, abscessusból vagy egy nem steril intraarticularis beavatkozásból. A legfontosabb kockázati tényező a megelőző idült ízületi megbetegedés, rheuma, köszvény, arthrosis, endoprotesisek, csökkent ellenállás rosszindulatú megbetegedésnél, diabetesnél, májcirrhosisnál, immunsuppressiós kezelésnél, droghasználatnál. Az anamnesis, a láz, a progressiv fájdalom, a rtg-nel kimutatható ízületi destructio, a gyógyszerelés, az ismételt ízületi punctiók fokozzák a bacterialis arthritis kockázatát. A gyulladásos tünetek — calor, rubor, dolor, tumor, functio laesa — fontos tünetek. A betegek felénél a vérből tenyészik ki a kórokozó. Csontscintigraphia korán megmutatja a csontdestructiót. Coxarthrosisos betegeknél a panaszok fokozódásakor gondolni kell bacterialis arthritisre, a fájdalom náluk nem mindig egy ,,régen ismert újdonság''.

Ribiczey Sándor dr.

Az osteoporosis kockázat felismerésének újszerű diagnosztikus módszerei. Ringe, J. D., Fischer, M., Wahner, H. W. (Medizinische Klinik IV. Stadtisches Krankenhaus, Leverkusen, Németország): DMW, 1994, *119*, 1289.

Az osteoporosis diagnosztikája ma már nem a betegség legsúlyosabb szövődményének, a csonttörés bekövetkezésének felismerésén alapszik. A modern csont ásványianyag-tartalom vizsgáló módszerek és a csontanyagcsere specifikus biokémiai markereinek mérése lehetővé teszi a fokozott törési rizikójú egyének kiszűrését. Az egyre bővülő kezelési lehetőségek pedig legtöbbször módot adnak a törés bekövetkezésének megelőzésére. A szerzők röviden említést tesznek a legújabb biokémiai módszerekről, kiemelve a ma legkorszerűbbnek tartott csontreszorpciós biokémiai marker, a pyridinolin keresztkötés ürítés mérésének jelentőségét. A cikk a továbbiakban részletesen elemez három újszerű ásványianyag-tartalom vizsgálómódszert, azok alkalmazásának indikációit.

A kettős röntgenfoton abszorpciometria (DXA) a legkorszerűbb módszer a törzs csontjainak, elsősorban a lumbalis csigolyák és a combcsont proximalis része ásványianyag-tartalmának és sűrűségének vizsgálatára. A korábban alkalmazott kettős gammafoton abszorpciometriás (DPA) módszernél nagyobb a pontossága, jobb a felbontóképessége, rövidebb a mérési idő, kisebb a sugárterhelés és nem utolsósorban olcsóbb, mert nincs szükség a költséges izotóp sugárforrás rendszeres cseréjére. A legmodernebb készülékek két további előnyt kínálnak. Az automatikusan mozgó sugárforrás-detektor rendszer lehetővé teszi a beteg mozgatása nélkül oldalirányú csigolyavizsgálat végzését. Ezzel a módszerrel a csigolyafractura keletkezése szempontjából egyedül fontos csigolyatestet izoláltan vizsgálhatjuk, nem belemérve a csigolyanyúlványok és extraossealis meszesedések ásványianyag-tartalmát.

A másik újdonság az, hogy a jobb felbontóképesség olyan röntgenképszerű megjelenítést tesz lehetővé a csigolyákról, ami módot nyújt a csigolyafracturák értékelése szempontjából alapvető morfometriás indexek automatikus mérésére, kiküszöbölve a hagyományos röntgenfelvételen történő értékelés bizonytalanságait. A perifériás kvantitatív komputer tomográfia (QCT) háromdimenziós módszerrel, valódi sűrűségértéket (g/cm^3) mér. Általában a radius mérésére alkalmazzák. Ezzel a módszerrel külön mérhető a vizsgált régió trabecularis és corticalis szerkezetű részének csontsűrűsége. A modern csontsűrűségmérő eljárások elterjedése óta vált ismertté, hogy bár a csontsűrűség mérése kétségtelenül a legjobb előrejelzője a csonttörés kockázatának, mégis jelentős átfedés van a törést elszenvedett, illetve törést nem szenvedett egyének csontsűrűség értékei között. Ennek oka pedig az, hogy a csont mennyisége mellett, annak minősége, mikrostruktúrája is jelentős szerepet játszik a törékenység alakulásában. A csont minőségére az abszorpciometriás módszerek nem adnak felvilágosítást. Az utóbbi években egyre szélesebb körben terjedő, ultrahang elven működő csontvizsgáló módszer a csont minőségéről adhat felvilágosítást. Az ultrahang visszaverődési sebesség és gyengülés adatok, illetve ezek és a törési előfordulás közötti összefüggés vizsgálatáról érdekes ada-

tokat közölnek a szerzők, megjegyezve, hogy e területen hamarosan várhatóak további új megfigyelések. Végül ismertetik a csontsűrűség mérés legfontosabb indikációit az Amerikai Egyesült Államok Nemzeti Osteoporosis Alapítványa ajánlásának megfelelően. A mérési módszer és a mérési hely megválasztását illetően a szerzők kiemelik, hogy sok egyén adatait együtt értékelve ugyan viszonylag jó korreláció mutatható ki a különböző csontok sűrűségértékei között, de egy beteg esetében jelentős eltérés lehet az egyes mérési helyek adatai között. Ebből pedig az következik, hogy ott kell mérni, ahol a törési kockázatra kíváncsiak vagyunk. Tehát a combnyaktörés kockázatára a combnyak, a csigolyatörés kockázatára a csigolya csontsűrűség értékéből tudunk legjobban következtetni.

[Ref.: A cikkben ismertetett csontvizsgáló módszerek mindegyike — a legmodernebb, morfometriás indexek számolására is alkalmas DXA kivételével — hazánkban is elérhető. Bár a készülékek száma az utóbbi 1—2 évben jelentősen szaporodott, csakúgy mint a világon mindenhol, Magyarországon sem elegendő az összes indokolt mérési igény kielégítésére. Ezért is különösen fontos a csontmérés legfontosabb indikációinak ismerete. A cikkben ismertetett ajánlás mindenben megegyezik a hazai irodalomban olvasható ajánlásokkal. Még egy megjegyzés, amit nem lehet elégszer hangsúlyozni. A csökkent ásványianyag-tartalom, legyen az akár a legmodernebb módszerrel mérve, nem egyenlő az osteoporosis diagnózisával. Mindig keresni kell az esetleges háttérben álló betegséget (hyperparathyreosis, thyreogen osteopathia, hepatogen osteopathia, osteomalacia stb.), amelynek tünete a mért calcipenia. Az ilyen irányú laboratóriumi vizsgálatok viszonylag egyszerűek, ma már mindenhol elvégezhetők, eredményük jelentősen befolyásolja a beteg további sorsát, kezelésének eredményességét.]

Szathmári Miklós dr.

Csípőtáji törések kockázati faktorai fehér nőknél. Cummings, S. R. és mtsai (Div. of General Internal Medicine. Univ. of California, Prevention Sciences Group, 74 New Montgomery St., Suite 600, San Francisco, CA 94105 USA): N. Engl. J. Med., 1995, *332*, 767.

Amerikában minden hatodik fehér nő szenved csípőtáji törést élete során. Az osteoporotikus törésekkel foglalkozó orvoscsoport széles körű vizsgálatot kezdett 1986 és 1988 között: átlagosan 4 éven keresztül 4 havonta nyomon követve kísérték figyelemmel 9516, a választási listákról véletlenszerűen kiválasztott, 65 évnél idősebb, járóképes fehér nő sorsát. A vizsgált időszakban bekövetkezett 192 csípőtáji törést a röntgenfilmekkel együtt értelmezték. Kizárták a vizsgálatból azokat az eseteket, ahol a törés gépjárműbaleset következménye volt, és be sem vették a megfigyeltek közé azokat, akiknek csípőprothesisük volt vagy korábban csípőtáji műtéten estek át. A néger nőket is kihagyták a vizsgálatból, mert náluk osteoporotikus törés ritkán fordul elő. A megfigyeltek közül 99%-kal sikerült tartani folyamatosan a kapcsolatot, 92 esetben a követés megszűnt, 565-en meghaltak. Sok potenciális rizikófaktort feltételeztek, de nem mind igazolódott.

Figyelmük kiterjedt a fiatalkori hajszínre, a 25 éves kori testsúlyhoz képest bekövetkezett változásra, a terhességek és a szoptatott gyermekek számára, etnikumra, dohányzásra, koffein és alkohol fogyasztására, gyomor- és nőgyógyászati műtétekre, szürkehályog, agyi vascularis katasztrófára és hypothyreosis előfordulására, anticonvulsiv-, antacid- és benzodiazepin kezelésre, a szülőnél előfordult csípőtáji törésekre. Vizsgálták a sétálási és házimunka végzési szokásaikat, a lépcsőn járási képességet, a naponta állómunkával töltött időt. A kikérdezetteknek minősíteniük kellett saját egészségi állapotukat is.

Mérték a testsúlyt, a magasságot, a derék- és csípőbőséget. A csigolyaösszeroppanások miatti testmagasságváltozás kiküszöbölése céljából a test tömegét a térdmagasságból várható magassághoz is viszonyították. Figyelembe vették, hogy fel tud-e állni a vizsgált személy 5 alkalommal egymás után a karosszékből a kéz használata nélkül. Mérték a tricepskörfogatot, a szorítóerőt, a térdextensiót, a csípőabductiót. Megfigyelték, hogy 6 másodperc alatt mekkora távolságot tud sétálva megtenni, kipróbáltatták a „kötéljárást" nyitott és csukott szemmel. Vizsgálták a vérnyomást és a pulzust fekve és felálláskor, valamint a látást és a kontrasztérzékelést. A mentális funkciókat teszttel mérték fel.

Az osteoporosis mértékének megítélésére a calcaneus densitást single photon absorptiometriás, a femur densitást röntgen absorptiometriás úton mérték.

Eredmények: az osteoporosis mértékét jelző, korhoz képest csökkent densitást és a csontstruktúra változását találták az alapvetően meghatározó, legfőbb kockázati faktornak. Ezenkívül 16 potenciális kockázati faktor szerepe szignifikánsnak minősült. A családi anamnézisben előfordult csípőtáji törés megduplázza a kockázatot. Még nagyobb a jelentősége, ha a szülő törése 80 éves kora előtt következett be. Növelte a kockázatot, ha a vizsgált személynek 50 éves kora után volt már bármilyen törése. Kockázati tényezőnek számít a hyperthyreosis, a hosszú hatású benzodiazepin szedés (amelynek felezési ideje több, mint 24 óra), anticonvulsiv kezelés. Kiemelték a koffein-fogyasztás szerepét is. Többször fordult elő csípőtáji törés azoknál, akik nem tudnak a kéz segítsége nélkül a karosszékből felállni, akik kevesebb, mint 4 órát töltenek naponta állómunkával, akiknek romlott a látása, csökkent a mélységélesség- és kontrasztérzékelő képessége, illetve, akinek nyugalmi tachycardiája van. Növeli a kockázatot az is, ha valaki 25 évesen magasabb volt az átlagnál, kétszeresére nő a kockázat azoknál is, akik a 25 éves kori súlyukhoz képest fogytak.

Czermann Imre dr.

Röntgenfelvételen kimutatható gerincelváltozások tünetmentes fiatal férfiakban. Hald, H. J. és mtsai. (Budenswehrkrankenhaus Ulm): Fortschr. Röntgenstr., 1995, *163*, 4.

1954-ből származó adatok szerint a korai munkaképtelenség oka az esetek több mint 60%-ában a gerinc valamely rendellenessége volt. Ezután kiterjedten végeztek munkaalkalmassági szű-

rővizsgálatok során ezirányú gerincröntgenvizsgálatokat, de ezek eredményeit a vizsgált csoportok és az alkalmazott technika különbségei miatt nehéz általános érvénnyel értelmezni. A szerzők a német légierőnél szolgálatra jelentkező 10 922 fiatal férfi teljes gerincfelvételeit elemezték, előre meghatározott szempontok szerint. Meghökkentő adat, hogy csak az esetek 2,6%-ában nem találtak valamely rendellenességet a röntgenképeken. A tengelyeltérések előfordulási gyakorisága a következő volt: enyhe, korrigálható scoliosis 80,4%, rögzült scoliosis 9,0%, fokozott háti kyphosis 5,0%, fokozott háti kyphosis és lumbalis lordosis 30,8%, kyphoscoliosis 0,4%, egyenes gerinc 15,6%, a lumbalis lordosis ellapulása vagy kiegyenesedése 2,4%, kyphosis a thoraco-lumbalis átmenetben 2,5%, egyenes nyaki gerinc 7,4%, nyaki kyphosis 3,3%. Throacolumbalis kiterjedésű Scheuermann-betegséget találtak 28,9%-ban, ugyanezt enyhe thoracalis formában 23,3%-ban, előrehaladott thoracalis formában 2,1%-ban. Spondylolysis volt: 6,2%, spondylolisthesis: 4,3%, lumbalis V. csigolya sacralisatiója: 7,8%, a sacralis I. csigolya lumbalisatiója: 5,9%. Az anyag több értelemben is homogénnek tekinthető: fiatal, egészséges férfiak azonos röntgentechnikával készült felvételeit előre meghatározott, egységes szempontok szerint elemezték. Az észlelt nagyszámú gerincelváltozás jelentős része munkaegészségügyi és preventív szempontból nem elhanyagolható.

Laczay András dr.

ONKOLÓGIA

Az emlőbetegségek ABC-je. Az emlőrák — epidemiológiája, rizikótényezők és genetika. McPherson, K. és mtsai. (Department of Public Health Epidemiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, Anglia): Br. Med. J., 1994, *309,* 1003.

Világszerte 570 000 új emlőrákos nő van évente és ez a nők leggyakoribb rosszindulatú daganata, amely a nők összes rákjának 18%-át teszi ki. A szerzők kimutatása szerint a 100 ezer nőre eső emlőrákos halálozás Angliában és Wellsben, valamint Dániában megközelíti a 40-et, Magyarországon közel 30, és gyakoriságban meghaladja a volt szocialista országok bármelyikét. Az emlőrák okozta halálozás a legritkább Japánban, kevesebb, mint 10/100 000.

Az emlőrák előfordulása a korral nő, évtizedenként megkétszereződik a menopausáig, amikor a növekedés lassul. A nyugati és a távol-keleti országok közti gyakoriságkülönbség csökken, de még mindig ötszörös nyugaton. A Hawaii-szigetekre emigrált japánok emlőrák rátája egy-két generáción belül felveszi az ottani lakosokét, ami bizonyítja, hogy a környezeti tényezők befolyása nagyobb fontosságú, mint a genetikai faktorok. A korábbi menarche és a későbbi menopausa növeli az emlőrák kifejlődésének kockázatát. A nulliparitás és a késői első szülés ugyancsak növeli az emlőrák kifejlődésének kockázatát. Az emlőrák keletkezésének rizikója fele annyi a 20 éves koruk előtt szültekben, mint akik 30 éves koruk után szültek először.

Nyugati országokban az emlőrákok 10%-a genetikai praedispositio következménye. Az autoszomális domináns öröklődésnek korlátozott a penetrációja, ami azt jelenti, bármelyik nemű családtag tovább viheti az abnormális gént anélkül, hogy megbetegedne. Sok emlőrákos családjában túlságos a petefészek-, a colon-, a prostata- vagy egyéb rák előfordulása, ami azonos örökölt mutációnak tulajdonítható. A genetikai mutáció hordozását a legjobban valószínűsítik a kétoldali vagy az emlő és más szerv rákjának kombinációjában szenvedők. A legtöbb genetikai mutáció következtében keletkezett emlőrák 65 éves kor előtt jelentkezik, viszont aki 65 éves koráig nem emlőrákos, valószínűleg nem örökölt genetikai mutációt.

Az emlőrák rizikója kétszeres azokban, akiknek első fokú rokona (anyja, nővére vagy lánya) 50 éves kora előtt betegedett meg emlőrákban. Akiknek súlyos atípusos hám hyperplasiája van, 4—5-ször nagyobb az emlőrák keletkezésének veszélye. Az ionizáló besugárzás a kockázatot növeli, különösen, ha a gyors emlőfejlődés idejében történt. Az emlőrák kifejlődésének veszélye kétszeres a postmenopoausában, kövér nőkben. A szájon át szedhető fogamzásgátlók legalább 4 évig tartó szedése az első kihordott terhesség előtt növeli a menopausa előtti emlőrák keletkezését.

Az emlőrákszűrés csökkenti a halálozást, de a gyakoriságot nem. A hormonális miliő megváltoztatása ígéretes útnak látszik a veszélyeztetett nőkben. A tamoxifen hatásos az emlőrákosok számának csökkentésében. A retinoidok befoyásolják a hámsejtek növekedését és differenciálódását és a kísérletek arra utalnak, hogy szerepük lehet az emlőrák megelőzésében. A szelenium egy másik lehetséges prevenciós tényező.

Jakobovits Antal dr.

Autoimmun folyamatok, mint a familiáris emlőrák paraneoplasztikus megjelenési formái. Calderoni, A., Altermatt, H. J. és Pirovino, M. (Med. Klinik des Kantonspitals Olten und Pathol. Inst., der Univ. Bern, Svájc): Dtsch. med. Wschr., 1994, *119,* 1194.

A paraneoplasztikus szindrómák alapja egyes szervek struktúráinak az infiltrációja daganatsejtekkel, ami áttétekben is előfordul, ilyképpen a tumorterápia szövődményének is tekinthető. Ismert hormontermelő daganatokban, pl. nem differenciált kissejtes hörgőrákban v. carcinoid tumorokban, melyekben hormonok v. hormonhatású anyagok egész sora termelődik (ACTH, ADH, serotonin, bradykinin stb.). Ritkábban vezethetők vissza autoimmun folyamatokra, mint pl. neurológiai paraneoplasiákra, továbbá myasthenia gravisra és immunhaemolyticus anaemiákra.

A leírás azért érdekes, mert anyánál és lányánál emlőrák kísérő folyamatának tekinthető sec. Sjögren-szindróma-szerű mellékhatás, ill. autoimmun haemolyticus anaemia fejlődött ki. Az 51 éves nőbeteget (anya) 1967-ben operálták b. oldali emlőrák miatt (pT_2, pN_o, M_o-stádium) majd 4 év múlva ugyanazon elváltozás miatt a jobb emlőt is el kellett távolítani. A hónalji nyirokcsomókat is kivették. Jóval később, 1989-ben jobb oldalon lokális recidíva keletkezett, egyidejű pericardialis folyadék felsza-

porodásával. A serum antinukleáris és az extrahálható nukleáris ellenanyagtiter, egyaránt emelkedett volt. Tamoxifen hatására komplett remisszió következett be a titer csökkenésével egyidejűleg. Néhány hónap múlva a beteg szájszárazságról panaszkodott és ugyanakkor submandibularis nyirokcsomói is megnagyobbodtak xerophtalmiával együtt. Egyéb tüneteihez hozzátartozott az alsó végtagokon jelentkező Raynaud-szimptóma. Fizikális statusára az alsó végtagok csökkent vibrációs lelete és Achilles-reflexia érdemel említést, jobb mellkasfalon helyi recidíva jelei voltak megfigyelhetők. Az antinukleáris és nukleáris antigenek elleni ellenanyagtiter emelkedésén kívül, SSA-, SSB és Scl-70 antitesteket találtak, valamint a rheumafaktor és a latex-fixációs teszt is pozitív volt, a C4 komplentfrakció egyidejű csökkenése mellett. A musculus rectus femoris szövettanát kifejezett vasculitis és perivasculitis jellemezte, aminek következtében a kapillárisok csaknem teljesen elzáródtak, ugyanakkor a harántcsíkolt izomzatban nem specifikus degeneráció volt kimutatható, diffúz atrophiával együtt. N. suralis biopszia alkalmával az epineuriumban hasonló elváltozás volt látható, az idegrost degeneraciójával együtt. Mitoxantron, cyclophosphamid és corticosteroidok hatására a fenti elváltozások és a klinikai tünetek szinte teljesen visszafejlődtek, de rövid idő múlva az általános állapot rosszabbodott és penumonia, valamint a lábszárban keletkezett tályog következtében a beteg meghalt. Boncolásnál kifejezett jobb oldali tumorrecidíva és a submandibularis nyirokcsomók chr. gyulladása volt kimutatható.

A beteg 39 éves lányát 1978-ban ugyancsak emlőrák miatt kellett megoperálni (pT_1, N_0, M_0 stádium). A daganat sejttípusa teljesen azonos volt az édesanyjáéval. Itt is mastektomia történt, a hónalji nyirokcsomók eltávolításával együtt. Két év múlva ugyanott lokális recidíva lépett fel, ezért cyclophosphamid, methotrexat, fluorouracil és prednisolon polychemoterápiában részesült. Újabb két év elteltével kifejezett anaemia alakult ki. Hb.: 8,0 g/dl. Direkt Coombs-próba pozitív: *titer 1 : 1024!* A lelet autoimmun haemolyticus anaemiára volt jellemző. Ugyanakkor többszörös csontmetasztázis és jobb oldali hydronephrosis derült ki, amit az ureter kompressziója révén a retroperitonealis áttétes nyirokcsomók okoztak. A kezelés hatására nemcsak a hydronephrosis szűnt meg, hanem eltűntek a csontáttétek, csökkent a Coombs-antitest-titer és a hb. szint is normalizálódott. A javulás azonban rövid ideig tartott, a beteg újra anaemiás lett és májáttétek derültek ki. Újabb kemoterápia hatására ezek eltűntek és a Coombs-próba megint negatív lett. Ezután viszont agyi és pleura áttétek jelentek meg, de autoimmunhaemolysisre utaló tünetek nélkül. A beteg röviddel ezután exitált.

Rosszindulatú daganatokban hasonló ellenanyagok mintegy 11%-ban találhatók, melyek megfelelő kezelés hatására, pl. az első esetben Tamoxifen terápia után, eltűnnek. A sec. Sjögren-szindróma pericarditissel és Raynaud-szerű tünetekkel együtt leginkább szisztémás LE-re emlékeztet, amihez későbbi neuromuscularis vasculitis is illik. Sjögren-szindróma malignus tumrokkal együtt elsősorban lymphoproliferatív kórképekben, azonkívül szolid tumorokban myositissel és dermatomyositissel együtt fordulhat elő. Jellemző példa rá, hogy 222 vasculitisben szenvedő beteg közül 11-nél valamilyen malignus tumort találtak. Illik a képbe a bullosus pemphigoid is, amit az anyában figyeltek meg.

Nehezebben illenek a klinikai képbe az idegrendszeri elváltozások; felvethető, hogy vasculitis következtében csökken az oxygenatio, amit Purkinje-sejtellenes antitesetek súlyosbítanak, aminek aztán subacut szenzomotoros neuropathia a következménye. Az ellenanyagok feltehetően különböző affinitással kötődnek az idegrendszeri struktúrákhoz, éppen ezért a tünetek sokszor atípusosak és a klinikai differenciálás lehetetlen. Jóllehet subacut cerebelláris degeneráció nőgyógyászati tumorokban és emlőrákban a leggyakoribb, a leírt esetben a kisagy nem volt érintve. Antineuron-nukleáris ellenanyagok differenciálatlan kissejtes hörgőrákban fordulnak elő leggyakrabban, aminek subacut sensomotoros neuropathia a következménye.

A másik esetben a haemolyticus anaemia súlyossága az áttétek kiterjedésével volt párhuzamos, ezért nagyon is valószínű, hogy paraneoplasztikus folyamatról volt szó. Példa rá, hogy 539 autoimmun haemolyticus anaemiában 130 esetben valamilyen malignoma fordult elő.

A pathomechanizmusra vonatkozólag különböző lehetőségeket lehet számba venni: 1. A tumorsejtek a kemoterápia következtében gyorsabban pusztulnak el, miáltal tumorantigének jutnak a keringésbe, aminek spec. ellenanyagtermelés a következménye, és normális szövetekkel lépnek keresztreakcióba. 2. Maga a daganat v. a terápia T-helper sejtek stimulálásával és a T-szuppresszor sejtek gátlásával megzavarhatja az immunrendszer szabályozását. 3. Autoantitestek lymphoproliferativ szindrómákban és malignus lymphomákban magában a tumorsejtekben is keletkezhetnek. 4. Elképzelhető primaer immundefektus is a cellularis immunitás csökkenésével v. elmaradásával együtt, amit többen megerősítettek. Éppen ezért sclerodermában, Sjögren-szindrómában, pemphigusban és pemphigoidban gyakrabban észlelhetők rosszindulatú daganatok.

Végül megemlítik a genetikus diszpozíciót, ami autosom domináns jellegű és az összes emlőrákos eseteknek kb. 5%-ában fordul elő. Malignus génhordozókban emlőrák kialakulásának a valószínűsége gyakorlatilag 100%, ahol gyakori a kétoldali folyamat. Kár, hogy HLA-vizsgálat nem történt, de ez nem zárja ki, hogy mindkét betegben a betegség genetikai diszpozíció talaján keletkezett.

Bán András dr.

Progrediáló lokális emlőrák. Rodger, A., Leinard, R. C. F. és Dixon, J. M. (William Bukcland Radiotherapy Centre at Alfred Hosp., at Monash Univ. Melbourne. Ausztrália; Dep. of Clin. oncol. Western Gen. Hosp., Edinburgh, Egyesült Királyság): BMJ, 1994, *309,* 1431.

Szerzők a folyóirat „továbbképzés és vitafórum" rovatában az 5 táblázathoz mellékelt 10 színes és 2 rtg-felvételen igencsak szemléletetően foglalják össze mindazokat a terápiás irányelve-

ket, melyek a szakember és a gyakorló orvos számára egyaránt fontosak. Tulajdonképpen az eddigi ismereteket tekintik át, ezért lényegesen újat nem is írnak.

Legelőször a lokális, de progrediáló forma tüneteit foglalják össze, melyek nemcsak a bőrre terjednek ki, hanem a mellkast és a hónalji nyirokcsomókat is érintik, (szatellita- csomók, narancshéjtünet stb.). Ezt a formát akkor kezelik hormonokkal, ha a folyamat lassan terjed, oestrogén receptorok kimutathatók, a betegek többnyire idősek, általános állapotuk gyenge. Kemoterápia inflammált, oestrogén receptor negatív és gyorsan progrediáló típusban javasolt. A „gyulladásos carcinoma" kezelése menopausa előtt történhet overiektómával (resectio, gonadotropin-releasing hormon antagonisták), menopausa után tamoxifennel. Másik választott forma a kemoterápia 5-fluorouracil és anthracyclin készítmények együttes adásával, akár intravénásan, akár intraartériásan.

A sugárkezelést idős és elesett betegek is elég jól tűrik; nagy előnye, hogy együtt végezhető hormonkezeléssel vagy kemoterápia után, ha lokális progresszió figyelhető meg. Teljes dózissal kell végezni (40—50 Gy, 15—25 frakcióban 3—5 hét alatt), aminek átmeneti erythema és hámlás a következménye. Amennyiben mód van rá, lökéskezelést javasolnak. Az emlő teljes eltávolítása tulajdonképpen nem indikált lokális folyamat esetén, jóllehet a vélemény erről megoszlik; kétségtelen viszont, hogy citotoxikus v. hormonkezelés után a daganat megkisebbedik, miáltal eltávolítása könnyebbé válik. Ilyenkor széles excisio a leghelyesebb, a hónalji nyirokcsomók eltávolításával, majd újabb sugárkezeléssel együtt.

Mindennek ellenére jó néhány esetben reziduum marad vissza, amit sebészileg kell eltávolítani, plasztikai műtéttel egybekötve. Legtöbbször eredménytelen, ezért a betegek újabb sugár- és kemoterápiára szorulnak.

Szót ejtenek az *intraartériás kezelésről* is, amit még mindig csak néhány központban végeznek. Állítólag alig van mellékhatása és a remisszió is kielégítő, de ha az első adagok adása után nincs javulás, nem érdemes folytatni. A citosztatikumok adagja ugyanaz, mint iv. infúzióban.

Külön fejezetet szentelnek az *emlő teljes kiirtása* utáni kezelésnek, ami egyetlen lokális csomó esetében excisióval érhető el. Újabb rtg-terápia megfontolandó. Ugyanez a helyzet akkor is, ha több csomó van jelen. Igen sok esetben magában a műtéti hegben vagy annak közelében fedezhető fel. Amennyiben később jelentkezik, rtg-kezeléssel lehet kombinálni, és ha ez sem kielégítő i. artériás kemoterápiával.

Ma is gond az elhanyagolt bűzös fekélyek terápiája a fertőzött bőrterülettel együtt. Ilyenkor célszerű a nekrotikus szövetrészt eltávolítani és a gyógyulást a fekély helyén antibiotikummal siettetni.

Bán András dr.

A colorectalis carcinomák adjuváns kezelése. Mezger, J. (Med. Klin. und Poliklinik- Allg., Innere Med., Univ., Bonn, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1994, *119,* 1663.

A folyóirat „Aktuális diagnosztika és terápia" c. rovatában a szerző mélyrehatóan elemzi a colorectalis carcinoma adjuváns kezelésének az eredményeit és a gyógyulás kilátásait, aminek rizikóját a pr. tumor inváziójának a mértéke a submucosába és a muscularis propria rétegébe határozza meg, kitérve természetesen a folyamat progressziójának különböző stádiumaira (TNM és MAC stádium). A tumor invazív növekedése, és nyirokcsomómetastasisok esetében a betegek 30—70%-ánál öt éven belül recidívával kell számolni a műtét után. Ez volt az oka annak, hogy az eltelt 30 évben, különböző konzervatív eljárásokkal igyekeztek a prognózison javítani, melyek közül differenciálni kell a különböző postoperativ beavatkozások és neoadjuváns eljárások között, melyek már a praeoperativ szakban akár lokálisan, akár szisztémásan adva, a tumor tömegét csökkentik, jobb lehetőséget teremtve a radikális műtétre.

Adjuváns kezelésre akkor is szükség van, ha műtét alkalmával sem lokális infiltrációt, sem pedig metasztázisokat nem találnak, vagyis azokban a betegekben, akik első látásra gyógyultnak tekinthetők, mivel a tumort radikálisan eltávolították. Mindez azonban a betegeknek csak kis részében észlelhető, ha a megfigyelés meghaladja a három és fél évet. Adjuváns 5-fluorouracil + levamisol kezeléssel viszont a recidívák gyakorisága szignifikánsan csökkent. Egymagában mindkét gyógyszer hatástalannak bizonyult és tulajdonképpen ma sem lehet tudni, hogy ennek mi az oka. Ez elsősorban a levamisolra érvényes, mivel monoterápia formájában hatástalan és az 5-fluorouracil (5-FU) sem tekinthető effektív készítménynek. Mindenesetre kombinált kemoterápiával a recidívák száma jelentősen csökkent és három és fél év múlva a panaszmentesek aránya 55-ről 71%-ra emelkedett.

Pontosan nem ismerik, hogy az 5-FU + levamisol kemoterápiás kombináció miért ilyen effektív és folinsavval, valamint vincirstinnel kombinálva hasonló hatású. Öt különböző, jóllehet a szerző által kiválasztott tanulmányban 4221 colorectalis carcinoma eredményeit ismerteti. Az átlagos megfigyelés időszaka meghaladta a 4 évet, a betegek mind B_2 és C stádiumban (MAC) voltak és a kontrollokkal összehasonlítva mindegyikben a túlélés megnyúlását észlelték. Feltétlenül meg kell említeni a folinsavat (leucovorin) ami 5-FU-al együtt legalább olyan hatásos volt, mint az 5-FU + levamisol kombináció. Az viszont a mai napig sem dőlt el, hogy az elterjedt 200 mg/m²-es adag valóban a legoptimálisabb? A kezelést a műtét utáni első 6 hónapban kell elkezdeni és optimális körülmények között lehetőleg egy évig kell folytatni.

A toxikus tünetek, mint hányinger, hányás, hasmenés, stomatitis, leukopenia, az ízérzés és az idegrendszer zavarai ritkák, de reverzíbilisek.

A végbélrák adjuváns kemoterápiájával foglalkozó két nagy amerikai tanulmány eredményeit is közli. A kontrollokkal szemben mintegy 10%-kal csökkent a recidíva és kb. ugyanennyivel emelkedett azoknak a betegeknek a száma, akiknek az 5 éves túlélése emelkedett. Gyakorlatilag itt is ugyanezt a sémát alkalmazzák, azaz 5-FU-t minden esetben adtak, amit aztán leginkább vincristinnel és methyl-CCNU-val kombináltak. A lelkesedést az a tény csökkentette, hogy a methyl-CCNU leukaemogén. Igaz, hogy vas-

tagbélrákban az 5-FU + levamisol, vagy 5-FU + folinsav kombináció hatásosabb, de az eredmény ebben a formában is lényegesen jobb volt, jóllehet kevesebb esetet analizáltak, és a klinikai eredmények hiányosak.

Végbélrákban a lokális recidíva gyakoribb, ami meghatározza az adjuváns sugárkezelést. A gócölő dózis általában 45—50 Gy (5 × 2 Gy hetenként) és az eredményeket össze kell hasonlítani a történelmi kontrollal. Vastagbélrákban általában hatásosabb. Nem lehet megítélni, hogy a kombinált sugár-, és kemoterápia mennyiben javítja az eredményeket. A lokális recidíva egy nagyobb tanulmány szerint kevesebb, viszont az élettartam szempontjából nem volt különbség az előbbi csoporttal szemben.

A neoadjuváns kezelés eredményeiről jelenleg nincsen ellenőrzött prospektív vizsgálat. Elkezdése előtt, vagyis a műtét előtt javasolják a besugárzást.

A vastag- és végbélrák adjuváns terápiája dinamikusan fejlődik, ma még nem lehet tudni, hogy az egyes stádiumokban melyik a legjobb. A szerző szerint vitathatatlan, hogy mindkét tumorban indikált a T1-4 N1—3 stádiumokban, vagyis akkor, ha nyirokcsomómetasztázosok észlelhetők, azután lokális, de kiterjedt folyamatokban is el ell kezdeni, mivel végbélcarcinomában hatásosabb, mint a kemoterápiában egymagában. Természetesen, ebben a helyzetben a beteg egyedi kritériumaira is ügyelni kell, mindenképpen meg kell arról győzni, hogy ez a kezelés akkor is szükséges, ha a műtét sikeres volt és a tumort gyökeresen eltávolították; azt is közölni kell, hogy mindezzel a recidíva lehetősége csökken, de teljesen kiküszöbölni nem lehet. Gondozás mindenképpen szükséges, melynek keretében ügyelni kell másodlagos malignomák kialakulására. (Jellemző példa a methyl-CCNu leukaemogén effektusa).

Tulajdonképpen csak a közeljövő mutatja meg, hogy az 5-FU + folinsav hatásosabb-e, mint az 5-FU + levamisol. Tumor-vakcinárol és monoklonalis ellenanyagokról ma még nem mondható vélemény, mivel kísérleti stádiumban vannak.

Bán András dr.

Kóros cervicalis kenet észlelésének aránya: mit szűrünk? Raffle, A. E. és mtsai. (Bristol and Districht Health Authority, Bristol, UK): Lancet, 1995, *345*, 1469.

A cervixszűrés Bristolban 1966-ban azzal a céllal kezdődött, hogy a cervix carcinoma miatti halálesetek számát csökkentsék. 1965-ben 1,1 cervix carcinomás haláleset jutott 10 000 lakosra. Ez az arány 1994-ben sem változott és megegyezik más területek cervix carcinomás halandóságával. A bevezetett szűrővizsgálati program ellenére nem sikerült megszünteti vagy jelentősen csökkenteni a cervix carcinomás halálozási arányt. Az eredménytelenség oka nem ismert. Az esetleges változtatás céljából a szerzők vizsgálni kívánták, hogy mi is történik a szűrővizsgálati program során, mi a gyakorisága életkori csoportonként a különböző súlyosságú abnormalitásoknak és hogy hány nőnek volt szüksége ellenőrzésre, további vizsgálatokra, ill. kezelésre.

A 24 év feletti nők szűrővizsgálatára 5 évente került sor berendelés alapján. 1988 és 1993 között 225 974 nőnél végeztek kenetvizsgálatot. A kóros leleteket három csoportba sorolták: súlyos, közepes és enyhe dyskariosis. A kiszűrt 15 551 kóros eset közül 6000 nőnél kolposzkópos vizsgálat is történt, elsősorban a súlyos dyskariosisos esetekben. Enyhe dyskariosis észlelése után 6 hónappal ismételt vizsgálat történt. A cervix carcinoma miatti halálesetek száma nem változott lényegesen a szűrővizsgálat bevezetését megelőző évekhez képeset. A 45-54 évesek között évi 0,9, míg az 55—64 évesek között évi 2—12 cervix carcinoma miatti halálesettel lehet számolni. A magas számban észlelt kóros leletek arányához képest nagyon kevés a súlyos, halálhoz vezető esetek száma. Így a szűrővizsgálati program negatív hatásait is figyelembe kell venni, azaz sokezer nőt sorolunk a „high risk" csoportba egy olyan betegség szempontjából, mely náluk soha nem fog kialakulni. Ez olyan problémákat is felvet, mint a ráktól való félelem psychés terhe, életbiztosítás kötésének megnehezítése, a kezelés nem kívánt hatása a későbbi reproduktív képességre. A szűrővizsgálatok végzésének viszont előnye lehet abból a szempontból, hogy az utóbbi években a halálesetek száma valószínű emelkedése elkerülhető volt, de ez csak elméleti lehetőség. A bristoli 30 éves szűrővizsgálati program legfontosabb tanulsága az, hogy bármennyire is nyilvánvalónak tűnik egy szűrővizsgálat vélt előnye, a program bevezetését a várható pozitív és negatív hatások elemzésének kell megelőznie.

Szilágyi András dr.

KÖZEGÉSZSÉGÜGY, JÁRVÁNYÜGY

„Contempo": A megelőző orvostudomány és a közegészségügy (népegészségügy). Foege, W. (The Carter Center, Atlanta, Georgia, USA): JAMA, 1995, *273*, 1712.

Mind a világ, mind az Amerikai Egyesült Államok a közegészségügy (népegészségügy) komoly problémáival néz szembe.

Eddig egyetlen fertőző betegséget, a himlőt sikerült teljesen felszámolni. A Medina-féreg-fertőzések (dracunculiasis) csökkentése 95%-os. Gyermekbénulás több mint három éve nem fordult elő az amerikai kontinenseken, és a vakcináció lehetővé tette a gyermekbénulás, valamint a kanyaró megbetegedések 80%-kal történő csökkentését a világon. A közeljövőben legfeljebb ennek a négy fertőző betegségnek a teljes felszámolására van reménye a világnak.

Új kórokozók jelennek meg helyettük a Földön, mint a *Hantavírusok* Amerikában, az ebolavírus Zaire-ban és egy új protozoon Nepálban *(Cyclospora)*. Más fertőző betegségek esetén pedig hiába ismerjük a megelőzés lehetőségeit, az AIDS-szel kapcsolatos ismeretek helytelen és hatástalan alkalmazása rövidesen azt fogja eredményezni, hogy Ázsiában több megbetegedés lesz, mint Afrikában.

A felszámolt fertőző betegségek helyét új tényezők veszik át. Amerikában ezek közül legfontosabb a sérülések és az erőszak jelentősége. A kerékpáros és közlekedési balesetek csökkenését a fegyver által okozott károsodások számának a fokozódása helyettesítette a közelmúltban.

A gyermekhalandóság csökkenésére is számos példa van. Mégis pesszimizmussal kell a kérdést szemlélni. A pesszimizmus fő oka az, hogy soha a történelemben a gazdagság és a szegénység között nem tátongott ekkora szakadék, mint napjainkban. A világ lakosságának 20%-a a világ termelésének 1,5%-ából él. A ruandai menekültek között 8—9% volt a halandóság, háromszor akkora, mint 1942-ben a leningrádi blokád alatt. Annak ellenére, hogy a katonáknak harcokban is részt kell venniök, az elmúlt évtizedben a háborúknak háromszor annyi gyermek esett áldozatul, mint katona.

Ezeket a problémákat a közegészségügy (népegészségügy) önmagában nem tudja megoldani. Mégis, még Amerikában is, az állam ki akar lépni a közegészségügyi problémák kezeléséből. Egyesek meg akarják szüntetni a munkaegészségügyi hálózatot is.

A történelem arra emlékezteti a szerzőt, hogy a kormányok nagyon sokszor cselekedtek olyat, ami ellentétes volt népük, nemzetük érdekeivel. Tudomásul kell venni, hogy a közegészségügyi problémákat csak állami részvétellel lehet megoldani.

Berencsi György dr.

C csoportú meningococcus járványok az USA-ban. Egy növekvő veszély. Jackson, L. A. és mtsai [Childhood and Respiratory Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention. Mailstop C—09, 1600 Clifton Rd, Atlanta, GA 30333, USA (Dr. A. Schuchet)]: JAMA, 1995, *273*, 383.

Az Egyesült Államokban egyre nagyobb veszélyt jelentenek a C csoportú *Neisseria meningitidis* által okozott meningitis járványok. A cikk írói 1980 és 1993 között kitört járványok adatait dolgozzák fel. Az adatokat egyrészt a MEDLINE hálózat információinak feldolgozásával, másrészt a CDC (Centers of Disease Control) jelentései alapján állították össze, valamint az egészségügyi szervek adatainak összegyűjtésével, emellett tekintetbe vették a vaccinát gyártó cégek statisztikáját is. A felmérés során felvették a kapcsolatot a gyakorló orvosokkal és a mikrobiológiai laboratóriumokkal is. Ezt a felmérést indokolja, hogy a C csoportú *N. meninigitidis* által okozott meningitisek száma 1991 óta ugrásszerűen megnőtt, és nemcsak az USA-ban, hanem Kanadában is. (A kanadai járványhelyzetről a JAMA ugyanezen számában olvashatunk: The changing epidemiology in invasive meningococcal disease in Canada, 1985. through 1992. JAMA, 1995, *273*, 309.)

A *N. meningitidis* által okozott járványok mintegy 90%-áért világszerte 3 szerocsoport felelős. Az A csoportú gyakorlatilag nem okoz a USA-ban problémát, annál inkább a fejlődő országokban. A B és C csoportúakat az esetek 45—45%-ában izolálják, de a C csoport tagjai korábban, elsősorban sporadikus megbetegedést okoztak. Mára már változott a helyzet és C csoportú meningococcusok okozta járványokról már nemcsak az USA-ban és Kanadában írnak, de beszámoltak hasonló járványokról Brazíliában, Spanyolországban, Angliában és Dániában is. Természetesen, a járványos megbetegedések egészségügyi megítélése teljesen eltér a sporadikus esetekétől. Lényeges különbség, hogy sporadikus esetekben nem vaccinálnak, nemcsak anyagi megfontolások miatt, de azért sem, mert a 2 éven aluli gyermekek esetében a fejletlen immunválasz miatt ennek nem is volna sok értelme. A polivalens vaccina egyébként az A, C, Y és W—135 szerocsoportú törzsek poliszacharida antigénjeit tartalmazza. A vaccinálás tehát csak nagyobb gyermekek és fiatal felnőttek oltásakor protektív, ezért kifejezetten ajánlják C típusú járványok veszélye esetén. Az eddigi járványok idején több tízezer személyt oltottak, ami félmillió dollárba került. Ezért is fontos, hogy el tudják dönteni, van-e járványveszély. A jelenlegi definíció szerint járványról beszélhetünk, ha 3 hónapon belül 3 vagy több esetben jelentenek C csoportú *N. meningitidis* fertőzést, akár munkahelyen vagy iskolában, illetve más közösségekben.

Mindezek alapján 1980 és 1993 között 21 járványról számolnak be, amelyet a C csoportú meningococcus okozott. Az adatokat a MEDLINE service és az egészségügyi szervek jelentései alapján azonosították és nem elsősorban a vaccinák eladási statisztikája alapján. Míg 1981 és 1991 között 13 járványt azonosítottak, addig csupán 1992. jan. és 1993. jún. között már nyolcat. A járványok kb. fele iskolákban tört ki, másik része pedig ún. közösségi járványként jelentkezett. Mindkét esetben megfigyelhető volt a szezonalitás, mégpedig az őszi—téli hónapokat illetően. Az érintettek kb. 20%-a 2 éven aluli volt, 49%-ban az életkor 5—24 év volt. Érdekes, hogy a 35 év feletti korosztály inkább a sporadikus esetekben betegedett meg. Ezen adatok összhangban állnak a JAMA e számában megjelent cikkel, ahol arról számolnak be, hogy a C csoportú meningococcus által előidézett meninigitisjárványok áldozatainak kora inkább az „idősebb" korosztály felé tolódik el, ezalatt iskoláskorú gyerekek, illetve fiatal felnőttek értendők. (The worldwide prevention of meningococcal infection. JAMA, 1995, *273*, 419.) Az is figyelemre méltó megfigyelés, hogy az iskolai járványok aránylag rövid időtartam alatt zajlanak le, az első és az utolsó megbetegedés között max. 4 hét telik el, de előfordult, hogy egyetlen hét alatt zajlik le a járvány. Általában a járvány kezdetétől számított 3 héten belül elkezdik az oltási kampányt is. Ezzel szemben az egyéb közösségekben jelentkező meningitisjárványok elhúzódóak, az első és az utolsó megbetegedés közt akár 10 hét is eltelhet, de még 50 hetes különbségről is beszámoltak. Ezért aztán a vaccinálás is csak 7—36 héten belül indulhat meg (az átlagos 12 hetet tartják mérvadónak). Ami az oltóanyagellátást illeti, 1981 és 1988 között 5 járvány folyamán 7600 embert vaccináltak; ez a szám 1989 és 1991 között 33 000-re ugrott, az ezen idő alatt felismert 6 járvány során, és 1992—1993-ban a vaccináltak száma már 180 000, amit 8 járvány során használtak fel. Az oltásban részesültek a betegek közvetlen környezetéből kerültek ki: iskolatársak, tanárok, illeteve a közösségi járványokban érintettek közvetlen környezetének tagjai s ezen belül is általában a leginkább érintett korosztály képviselői. Kétéves kor alatt nem immunizáltak.

Az izolált C csoportú *N. menigitidis* törzsek azonosításában jól bevált módszer az ún. Multilokális Enyzme Elektroforézis (MEE), amely a baktérium

24 enzimjének elektroforetikus mobilitását vizsgálja, ami genetikailag determinált. 13 járvány közül 11 esetben azonos törzset izoláltak, illetve azonosítottak, két járványban kétféle izolátumot találtak. (A kanadai járványok nagy részében az ún. ET—15 törzset izolálták, aminek egyre növekvő jelentőséget tulajdonítanak, l. az idézett cikk, a JAMA azonos számában).

Összefoglalva tehát elgondolkoztató, hogy míg 1980 és 1993 között a C csoportú meningococcusok által okozott 21 járvány közül az első 8 évben 6 járvány tört ki, addig az utolsó 2,5 éves periódusban már 10. Eddig még nem végleges adatok szerint az 1993/94. évek további emelkedő tendenciát mutatnak. Valószínűleg a betegek száma magasabb lenne, ha nem vezetik be a quadrivalens vaccinát. Mivel azonban az oltóanyag meglehetősen drága (ára 7 és 39 dollár között van), az egyszeri, sporadikus esetekben nem ajánlják alkalmazását, csak bizonyított járványok esetén. Segíti a járványok felismerését, hogy a fiatalabb korosztályt érinti és gyakoribb az iskolákban. Megjegyzendő, hogy az USA-ban a járványok majdnem felét a B csoportú *N. meningitidis* okozza, amelynek polysacharidáját az oltóanyag nem tartalmazza, így érthető a serologiai meghatározás jelentősége.

A szerzők több lehetséges okot is felvetnek a C csoportú meningococcus járványok számának megszaporodásával kapcsolatban. Minden bizonnyal szóba jöhet más, légúti megbetegedésekkel való coexistentia. Ezek közül a *Mycoplasma* fertőzés jelentőségét eddig nem tudták bizonyítani, azonban számos adat szerint egyes közösségekben az *Influenza B* vírus, és a *Respiratory Syntytial (RS)* vírusfertőzöttség és a meningococcus fertőzés között korrelációt találtak. A megelőzésben alapvetően fontos az időben történő vaccinálás, amelynek indokoltságához nélülözhetetlen a gyors diagnózis, a serologiai identifikálás, illetve a liquorban található antigének azonosítása. Ennek megvalósítása érdekében mind a gyakorló orvosok, mind a laboratóriumok és az egészségügyi szervek összehangolt munkájára van szükség.

Mándy Yvette dr.

Oroszországban tovább romlik az egészségről való gondoskodás. Meijer Van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1995, *139,* 587.

A The New York Times egyik tudósítója nemrégiben kereste fel a Moszkvától pár száz kilométerre délre fekvő Tula városát (The New York Times, febr. 19.). Ha az ott tapasztalt eü. viszonyok Oroszország egészére vonatkoztatható — és az újság szerint ez így is van —, akkor ez valóban elrettentő. A Tulában tapasztaltak a nyomor egy majdnem végtelen felsorolása. Naponta halnak meg emberek alkoholmérgezésben, az élettartam csökkenése folyamatos (ffiaknál 59 év), a születések száma még sohasem volt ilyen alacsony, 5 újszülött közül csak 1 az egészséges, gondot okoz a fertőző betegségek szaporodása (diphtheria az előző év 400%-a). A cárok bukása óta sohasem haltak meg annyian diphtheriában és kanyaróban. 1993-hoz viszonyítva a halálozás 12,1%-kal megnőtt, főleg a kanyaró, dysenteria, diphtheria, pertussis, scarlatina szed sok áldozatot. A tbc, rák, szívbajok gyakorisága növekedik, de gyakori az ipari sérülés és az alkoholizmus okozta halálozás is. A furcsa az, hogy nincsen hiány orvosokban, kórházi ágyakban. Tulában túl sokan is vannak: 600 000 lakosra 5000 orvos és 25 000 kórházi ágy esik, de az ápolók száma csak 8500. Sok orvos tudása szánalmas. Az orosz tudományos akadémia 1990-es felmérése szerint az újonnan végző orvosok fele nem ért az EKG-hez, az orvosok tekintélyére mutat, hogy honoráriumok kb. 250 gulden, kevesebb, mint a babysittereké, vagy a sofőröké. Az orosz eü. költségvetése a bruttó nemzeti jövedelem 1%-a, kb. ugyanannyi mint az afrikai legszegényebb államoknál. Akármilyen elcsépelt, egy ország szociális jólétére legjellemzőbb a lakosság eü. állapota, mondotta dr. Yelena Csernienko, a tulai népeü. intézet igazgatója. „A boltok tele vannak, vehetsz computert, mehetsz Európába nyaralni, vehetsz színes tévé-készüléket, ugyanakkor a várható élettartam 55 év. Az elhalálozás növekedési tempója rohamos. Ez számomra a modern Oroszország legfontosabb adata." Az oroszok elkerülik a kórházakat és az orvosokat, mint a pestist. Nagy városi kórházak úgy néznek ki, mintha csak a 19. században élnénk. A műtétre kerülők 50%-ban számíthatnak kórházi fertőzésre. Meg sem próbálkoznak a fertőzés megelőzésével: nem mosnak kezet, az eszközöket rozsdás edényben sterilizálják, a talajra ömlött vért kerti locsolóval öblítik, a meleg víz ismeretlen tünemény. A közvélemény szerint a gonosztettek elleni küzdelem után az eü. megújítása áll a politikai teendők között a második helyen. Az oroszországi eü. rendszer teljesen felül kezdte az építkezést: ezrével épültek a gigantikus kórházak, a betegek ezekben hosszú ideig fekszenek, átlagban 23 napon át, túl kevés a pénz és azt is eltékozolják az emberek. Gyakorlatilag ismeretlenek a megelőzési rendszabályok, teljesen hiányzik a gazdasági tervezés. Dr. Valery Csjernavszkij a tulai népeü. intézettől rövidesen szerepelni fog a Tv-ben dohányzás elleni reklámmal, szexuális felvilágosítással és fertőző betegségekről is fog beszélni. „A kellő pillanatban egy perc néha 1 millió dollárt ér. Még sokat kell tennünk és mi igyekezünk, az emberek azonban nem bíznak a jövőben, pedig az jóra is fordulhat, ezért érdemes élni és megmutatjuk, mit tegyenek a pesszimisták."

Ribiczey Sándor dr.

Influenza elleni vakcináció hatékonysága egészséges felnőtt dolgozókban. (Section of General Internal Medicine (1110), Veterans Affairs Medical Center, One Veterans Dr., Minneapolis, MN 55417, USA): N. Engl. J. Med., 1995, *333,* 889.

Az influenzavírus által okozott megbetegedést hirtelen fellépő láz, izomfájdalom, torokfájás, száraz köhögés, fejfájás és rossz közérzet jellemzi. A védőoltást ajánlják azoknak, akik rizikócsoportokba tartoznak, azonban az egészséges dolgozó emberekre való védőhatás mértékére vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. A vizsgálatot ennek a kérdésnek a tisztázására végezték el a szerzők. Az 1994. december 1. és 1995. március 31. közötti influenza szezont megelőzően 849 18 és 64 év közötti, rizikócsoportba nem tartozó egészséges, és teljes munkaidő-

ben dolgozó személyen placebó kontrollal megvalósított influenza védőoltást végeztek és kiszámították a légúti fertőzésekkel kapcsolatos egészségügyi, valamint gazdasági hatékonyságot.

A kísérlet végén 425 értékelhető kontroll személy és 424 influenza vakcinával oltott kísérleti személy adatait lehetett kiértékelni. A vakcina 15 mikrogramm influenza A és B subvirion fehérjét tartalmazott és a Magyarországra nem exportáló Connaught laboratórium terméke volt. Az oltást 1994. november 10. és 30. között bonyolították le, majd havonta számítógépesített interaktív — választ biztosító telekommunikációs rendszer segítségével havonta gyűjtötték be az oltottakra vonatkozó adatokat és megfigyeléseket.

Szignifikáns különbséget találtak az oltási komplikációk kapcsán a placébó kontrollok és a vakcinával oltottak között. Az oltást követő 7 napon belül a vakcináltak 64%-ának fájt az oltás helye (szemben a hordozóval oltottak 24%-kával).

Szignifikáns különbséget találtak a légúti fertőzések száma, a munkakiesés hosszúsága és a szükségesnek bizonyult gyógykezelés szempontjából a két csoport között. A védőoltást kapott csoportban 105 légúti megbetegedés történt (140-nel szemben), hetven nap munkakiesés fordult elő (szemben 122-vel) és 31-szer kerestek fel orvost a vakcináltak (szemben a kontrollok 55 vizsgálatával). Az adatok alapján a megbetegedések száma szempontjából a vakcina 25%-os, a betegségek súlyossága szempontjából 43—44%-os hatékonysággal rendelkezett. Valamennyi mért egészségügyi mutató szempontjából szignifikánsnak bizonyultak a különbségek.

Kiszámították az oltások gazdasági hatékonyságát is. Az egészségügyi költségek szempontjából a megtakarítás oltásonként 5,99 USA dollár volt, azaz kevesebb, mint a vakcináció becsült költsége (10,— USD). A munkakiesés és egyéb költségek szempontjából azonban az oltásonkénti összköltség csökkenés 46,85 USD volt. A kísérlet végkövetkeztetése ezért az, hogy nemcsak a rizikószemélyzet, hanem az egészséges dolgozó felnőttek influenza védőoltása is indokolt, mind egészségügyi, mind gazdasági szempontból.

Berencsi György dr.

MUNKAEGÉSZSÉGÜGY

Hogyan határozhatjuk meg az ipari létesítmények káros hatását a környéken lakók egészségi állapotára? Harvey, I. (Dept. of Epidemiology and Public Health Medicine, University of Bristol, Great Britain): Br. Med. J., 1994, *309,* 425.

A foglalkozási epidemiológia (occupational epidemiology) a népegészségtanon belül egy olyan tudományág, amely az ipari létesítmények által okozott környezeti szennyeződések egészségkárosító hatásait vizsgálja. Az üzemi dolgozók körében teljesen evidens a foglalkozási expozíció mérése, egészségügyi állapotuk monitorizálása, megfelelő preventív stratégia kidolgozása. A gyártelepek környékén lakók bizonyos esetekben szintén ki lehetnek téve fokozott veszélyeztetésnek, amelynek meghatározására azonban még nem áll rendelkezésre egységes módszertani alap.

Az egyik lehetséges módszer, amelyet eddig többnyire alkalmaztak, hogy az üzemi dolgozók, ill. állatkísérletek dózis-hatás eredményeinek interpolálásával következtettek a lakosok lehetséges expozíciós viszonyaira. Ez a módszer azonban, amint Layard és Silvers „A rizikóbecslés epidemiológiája" című 1989-es tanulmányukban kifejtették, számos hibaforrása miatt egyre kevésbé tekinthető megbízhatónak. Inkább közvetlen, epidemiológiai vizsgálatok útján szerzett adatokra van szükség. Természetesen az epidemiológiai vizsgálatok segítségével végzett rizikóbecslés során is számos hibalehetőség adódhat. Az ilyen jellegű vizsgálatok megbízható elvégzését elősegíti a lokális, meghatározott területeken végzett, rendszeres népegészségügyi adatgyűjtés: mortalitási, születési adatok, rákregiszterek mellett kérdőíves felmérések során nyert adatok bizonyos területekről és kórállapotokról, valamint a háziorvosi szolgálat igénybevételi statisztikái adják ehhez az információbázist. Ezen adatok révén lehetővé válik az egyéni nyomon követés, beleértve az időközben elköltözötteket, ill. azokat, akik később költöztek erre a területre.

Tyneside-ban (Anglia) a Monkton Koksz Művekben 1990-ben kezdtek el egy retrospektív kohorsz vizsgálatot, amely a környéken lakók egészségi állapotának felmérésére irányult. A környezetszennyezés mértékét meghatározott pontok monitorizálásával végezték, amely főként a kén-dioxid méréséből állt. A kutatók az átlagosnál magasabb előfordulásban találtak felső légúti megbetegedéseket, de az összhalálozási arányszám vagy a daganatos halálozás emelkedése nem volt kimutatható. Sajnos a gyártelep bezárt még a kutatás befejezése előtt, így fontos vizsgálatok maradtak ki a tanulmányból.

A környezetszennyezés egészségkárosító hatásának kutatásában egyértelműen az epidemiológiai (humán) vizsgálatoké a jövő. A kohorsz tanulmányok, amelyek az epidemiológiai vizsgálatok közül a legeredményesebbek lehetnek a rizikóbecslésben, nemcsak idő- és munkaerő-igényesek, valamint körültekintő szervezést igényelnek a hibaforrások számbavételével, hanem meglehetősen drágák is. Ezért szükséges a módszertani finomításokon túl a kutatóteamek összefogása, vizsgálataik összehangolása is.

Pikó Bettina dr.

A hómunkások cardialis megterhelése. Franklin, B. A. és munkatársai (William Beaumont Hospital, 746 Purdy St., Birmingham, MI 48009, USA): JAMA, 1995, *273,* 880.

A közlemény a hótakarítók körében megfigyelt akut szívhalál okait vizsgálja, összehasonlítva terheléses EKG során talált phisiologiai elváltozásokkal. Kiinduló hypothesisük szerint ennek a hirtelen szívhalálnak az oka a fokozott cardialis megterhelés, amely már járdatakarítás során is felléphet. A szerzők említést tesznek néhány korábbi vizsgálatról is, amelynek során megállapították, hogy a kisebb havazások során szükséges munkateljesítmény egy aerobic gyakorlatnak megfelelő meg-

terhelés, ami biztonságos, nem veszélyes. Habár bizonyos vizsgálatok már történtek a nem edzett betegek hóeltakarítás során jelentkező megterheléséről, a fellépő cardiopulmonalis szükségletek meghatározása még nem történt meg. A szerzők ebben a tanulmányban a kézi, az automatikus, gépi hóeltakarítés során észlelhető EKG, cardiorespiratorikus, hemodinamikus és érzékszervi változásokat vizsgálták és hasonlították össze ergometriás és futószalag vizsgálat során kapottakkal.

A vizsgálatokat 11 egészséges, önként jelentkezett férfin végezték el, akiknél semmilyen cardiopulmonalis eltérés nem volt észlelhető, nem volt orthopaediai és musculosceletalis pathologiás eltérés. A szerzők a vizsgálatok során mérték a cardiorespiratorikus teljesítményt Bruce szerint. Légzési paraméterek, szívfrekvencia, vérnyomás ellenőrzés is történt a mérések során. A terhelések során EKG-monitorizálás történt. A metabolikus eltérések quantifikálására meghatározták az 1 perces oxigénfogyasztást. A kísérletben részt vevőknek 15 m hosszú járdarészletet kellett megtisztítaniuk, kézzel és egy elektromos hótolóval. 10—15 perces munkát követően 10 percet pihenhettek. A hómélység 5,1 cm-től 12,3 cm-ig terjedt. A munkavégzés során talált legmagasabb szívritmust, szisztolés vérnyomásemelkedést, O_2-fogyasztást összehasonlították ergometriás teszt és futószalag teszt vizsgálatok során kapottakkal. Megvizsgálták az oxigénfogyasztás és relatív szívfrekvencia közötti összefüggést is.

Eredményeik szerint mindegyik mesterséges megterhelési teszt kivitelezhető volt ST eltérés, kamrai arrhythmiák vagy abnormális vérnyomásértékek nélkül is. A maximális megterhelhetőséget a kor szerint várható maximális szívritmus elérése és a légzési cserearány 1,0 értéke jelentette. A kapott eredmények a vizsgált csoport alacsony edzettségét jelzik. A legmagasabb szívritmus, szisztolés vérnyomás, oxigénfogyasztás, szubjektív fáradtság paraméterek szolgáltak a megterhelés mértékének az összehasonlítására. A hóeltakarítás okozta a legnagyobb szívfrekvenciát és a legnagyobb szubjektív fáradtságot. Az oxigénfelvétel hasonló volt mind a négy megterhelés esetén. Az automatikus hóeltakarító gép használata esetén voltak a legalacsonyabb értékek. A szerzők összehasonlították 2 perces idővallumokban a hóeltakarítás során tapasztalt szívfrekvencia-értékeket a futószalag teszt során kapottakkal. A hóeltakarítás során kisebb értékeket mértek (86—97%). Izolált ventrikuláris és szupraventrikuláris extraütések 4 személynél voltak megfigyelhetők.

A konklúziókban a szerzők a hóeltakarítás során jelentkező hirtelen halál okaként a megemelkedett vérnyomást, ischaemiát, coronaria spasmust, vasoconstrictiót és a megnövekedett thrombus-képződést adják meg. Az eredmények alapján feltételezik, hogy egy másik alapvető ok a hirtelen megnövekedett oxigénigény. A hideg levegő reflexes úton válthatja ki a coronariák spasmusát.

Molnár Béla dr.

A tonsilla non-Hodgkin lymphomája azbesztpor expozíció után. Woitowitz, H.-J. és Hausmann, K. (Inst. und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der Univ. Gießen, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1995, *120,* 626.

58 éves férfiról van szó, akinél IV. stádiumban lévő NHL-t diagnosztizáltak, aminek a jobb tonsilla volt az eredeti forrása. Kétszeri kemoterápia után 5 évvel később halt meg. A beteg tetőfedő lévén, éveken át azbesztanyagok porát lélegezte be, anélkül, hogy azbesztózisra típusos mellhártya- és tüdőelváltozások kialakultak volna. Boncolás nem történt. Kérdés, hogy van-e valamilyen összefüggés nagy malignitású NHL-k és azbesztpor expozíció között?

Tetőfedő munkások azbesztcementet tartalmazó építőanyagok révén malignus tumorok veszélyének vannak kitéve, amint az 1984-ben felvetődött; ennek ellenére a tonsillák primaer immunoblastos lymphomája többéves azbesztrostból származó por inhalációja után meglehetősen ritka. Különböző esetismertetéseket elemezve azonban van valamelyes kapcsolat, ideszámítva a chr. lymphoid leukaemiát és a plasmocytomát is. Los Angelesből származó 1982-es epidemiologiai tanulmány szerint 7 millió lakos vonzásterületén előfordult 8 pr. tonsilla-, nyelv- és garatlymphoma közül 3 esetben többéves azbeszt expozíció derült ki; 20 gastrointestinalis lymphoma közül pedig 9 hasonló esetet észleltek. A latencia nagyon hosszú, 22—47 év között váltakozott, míg magának a pornak a belégzését 5—10 év után követte a fenti elváltozás. Az azbeszt-asszociált kockázat a kontrollokkal összehasonlítva 8—12-szeres.

Németországban ez a probléma 1984 óta van napirenden és interdiszciplináris együttműködés során (Hamburg, Gießen, Uppsala) 100 esetet sikerült felderíteni, ami a nemzetközi irodalom áttekintésével 185-re egészült ki, ezek közül 16 betegben a felső légutakban volt a folyamat kiindulási helye (orr-oropharynx és larynx). Sajnos a halottvizsgálati bizonyítványokban a lokalizációt nem tüntetik fel, ezért ezeket az adatokat nem lehet értékelni és elégtelennek bizonyult az elterjedt ICD osztályozás is. A kérdés tehát jelenleg is nyitott, ma még nem lehet egyértelműen kijelenteni, hogy van-e valamilyen összefüggés, jóllehet a foglalkozási betegségek körében helye van.

[Ref.: A magyar irodalomban a Pneumol. hung. 1986, 39, 369. számában közölt Karlinger és mtsai „Foglalkozási eredetű azbeszt expozíciót követően kialakult hasi mesothelioma" címmel egy esetet. Több tanulmány bizonyítja a malignus pleurális mesothelioma és az azbeszt-expozíció kapcsolatát. Az azbesztmunkásoknak mintegy 7%-ában fordul elő.]

Bán András dr.

Foglalkozási asztma. Chang-Yeung, M., Malo, J.-L. (Respiratory Division, Dept. of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Kanada): New Engl. J. Med., 1995, *333,* 107.

A fejlett országokban az asztma lett a leggyakoribb foglalkozási betegség, a tüdőbetegségek 26—52%-át adva. A felnőttkorban az USA-ban és Japánban 15% körül van az új, felnőtt betegek száma. Mintegy 250 anyagról ismert, hogy asztmát okozhat, leggyakrabban az izocianátok, amelyeket a járműiparban kiterjedten alkalmaznak.

A munkahelyen a meglévő asztmát provokálhatják a munkakörülmények, izgató gázok és anyagok vagy fizikai tényezők, vagy foglalkozási betegségként a csak a munkahelyen fellelhető környezeti ágensek indukálnak asztmát. A latencia hetek-évek lehet, az immunológiai (sokszor nem ismert) mechanizmusok törvényei szerint. Egyesek IgE-függő, mint főleg az 5000 daltonnál nagyobb molekulák, máshol nem IgE-függő mechanizmussal, de nagyjából azonos pathologiai elváltozást okozva hatnak. Az IgE-függő expozíciók után később lép fel a válasz, mint a nem IgE-függő vagy mint a latencia nélküli, másutt szerzett asztma aktiválásakor. Az inhalációs provokációra az IgE-függő azonnal reagál, s ez többnyire a dohányos, atópiás személyeken jelentkezik. A latencia nélküli, az irritáló szerekre aktivizálódó asztma valószínűleg más mechanizmussal fejlődik ki. A dohányzás szerepe a platinasók által okozott asztmában a legfontosabb, máskor az atópia a hajlamosító tényező. A betegek 40%-a az expozíciót követő két évben, húsz százalékuk 10 év után lesz asztmás.

A betegség többnyire irreverzibilis akkor is, ha munkakört változtat az asztmás, de a mielőbbi változtatás a kedvezőbb.

Munkahelyi szűrés a munkába állás előtt szükséges az exponált munkakörökben. Az asztmát kiváltó anyagok és munkakörök listája az Eur. Respir. J., 1994, *7*, 346—371. oldalain olvasható el. A tünetmentes hétvége után hétfőn kezdődő tünetek nem bizonyító értékűek, erre objektív módszereket kell használni: bőrpróba, FEV_1 mérés munka előtt és után, peak flow monitorozás, de még inkább: FEV_1 monitorozás a munkaidő alatt. Megerősítő a specifikus inhalációs provokáció. Ismételten érdemes próbát tenni, hogy vajon tényleg a munkahelyen van-e a kiváltó ok. Quebecben minden foglalkozási asztma-eset 35 000 dollár anyagi vonzattal bír.

A veszélyeztetettek szűrése kérdőívvel kezdődik és az előbbi mérések is szükségessé válhatnak.

A gyógyításra olykor elegendő, ha a munkahelyi klímát, körülményeket javítják, pl. jobb elszívással. A közegészségügyi hatóságok minden felfedezett esetnél értesítendők. A munkavégző képességet fel kell mérni két évvel az asztma jelentkezését követően, amikorra az asztma már stabilizálódott. Az erre vonatkozó információk elolvashatók az Am. Rev. Respir. Dis., 1993, *147*, 1056—1061. oldalain.

Amíg az azbesztózis és szilikózis eltűnőben van a jobb munkakörülményeknek köszönhetően, a foglalkozási asztmáról ez még sokáig nem mondható el.

Apor Péter dr.

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA

Mit írt az Orvosi Hetilap 100 évvel ezelőtt?

Tizenkilenczedik évfolyam. 4. szám. Budapest, 1895. január 27.

ORVOSI HETILAP.

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az úgynevezett „Plasmasejtekről", adatok a lobos beszűrődés sejtjeinek eredetéhez[1]

Marschalkó Tamás dr.-tól[2]

Neisser[3] tanár kórodáján az utóbbi 3 év telén folytatott munkálkodásom egyik gyümölcse a fentebb említett nagyobb dolgozat, a melynek egy részét rövid kivonatban *Hőgyes* tanár úr kegyessége folytán ezen lap hasábjain is szerencsés vagyok közölhetni, a mit annál fontosabbnak tartok, mert bár munkám első sorban a bőrgyógyászt érdekli, és annak kiindulási pontját éppen Unnának[4] az ún. plasmasejtekről megjelent közleménye, a melyről mindjárt bővebben lesz szó, képezte, de miután a lobos beszűrődés sejtjei eredetének kérdése, ha speciálisan bőrbetegségekről van is szó, még akkor sem különíthető el ama általános nagy kérdéstől, a mi a legfontosabb kórtani problémák egyikét képezi, hogy *honnan származnak egyáltalában a lobos beszűrődés sejtes elemei* és miután én is így fogom fel a dolgot, ezen kérdés tanulmányozására főként a nézetem szerint egyedüli helyes módot, az állatkísérletet választottam: ...

Különösen szükséges volt rámutatni arra, hogy az, a mit Unna állít és a mi az egész kérdés legfontosabb oldalát képezi, hogy ti. ezen ún. plasmasejtek a fix kötőszöveti sejtek származékai, nemcsak tisztán egy hypothesis, a melyet bebizonyítani Unna még csak meg sem kísérlett és amely hypothesist más búvárok ellenvetései daczára is, a nélkül hogy megpróbálná azokat megcáfolni, változatlanul fentart, hanem hogy ezen hypothesis azonfelül még téves is, mert vizsgálataim folytán bebizonyítottnak kell tartanom, azt, hogy ezen plasmasejtek nem a kötőszöveti sejtek, hanem a fehérje vérsejtek származékai...

(Szerk. megjegyzés az „eredeti közleményhez" (Marschalkó Tamás cikke a hazai orvosi — hogy Markusovszky nyelvén szóljunk — kórbúvárlat remekműve volt. A lényegénél megragadva értékelte a száz év előtti tanulmányt Szállási Árpád, a neves orvostörténész: „... A nagynevű Unna ellenében rámutatott a basophil festődésű tojásdad alakú plasma-sejtek lymphocyta... eredetére. Ezek az úgynevezett Marschalkó sejtek... munkásságának jelentősége a tanári mivoltától függetlenül is eléri — meghaladja az orvostörténeti számontartás küszöbértékét..." (Orv. Hetil., 1975, 116, 2612) Honti József egy évvel később készített, alapos kutatómunka után írt tanulmányában, Szállásit idézve hangsúlyozza: „... személye, — mármint Marschalkóé — nagyon is meghaladja az orvostörténeti számontartás küszöbértékét, szabatos leírása a legjelentősebb magyar orvostörténeti adatok közé tartozik, munkássága hozzájárult a mai modern immunológiai ismeretekhez, a plasma-sejtekkel kapcsolatos kutatása általános orvosi és biológiai érvényű. Honti Marschalkó kevéssé ismert életrajzi adatait is felkutatta. Marschalkó Tamás tokaji származású volt, 1862-ben született, 1882-ben szerzett diplomát, 1897-ben a bőrgyógyászat magántanára, majd professzora. Fejlesztette a bőr szövettani vizsgálatát szerológiai kutatásai is figyelemre méltóak, 1915-ben hunyt el Kolozsvárott. (1976, 117, 1290).

Korányi Frigyes tnr. klinikai megnyitó beszéde 1895. szept. 18-dikán „... betegségekről csak annak lehet tiszta és határozott fogalma, a ki a beteg szerveknek kórbonczta-ni elváltozásait és azok jelentőségét ismeri: hogy érthesse meg valaki az agy gutaütést szenvedett emberen észlelhető tüneményeket és azok szabályszerű lefolyását, ha nem ismeri az agyi szervek topographiáját és functioikat, másrészről pedig a hatást, a melyet a kiömlött vér az agyszövetekre gyakorol, a kiömlés első percétől egészen a hónapok múlva fellépő másodlagos gerinczagyi degeneratioig? Hogy érthesse az esetek gyógyulását, ha nem ismeri azon elváltozásokat, a melyek végbemennek magában a kiömlött vérben, valamint a környező szövetekben s amelyek a felszívódást vagy tokképződést létrehozzák?...

Hogy vegyészeti ismereteknek bizonyos mennyisége szükséges, azt nem kell külön bizonyítanom, elég lesz felemlítenem, miszerint a betegségek egy része pl. a diabetes mellitus, a gyomorbetegségek egy sora és mások, a nedvek és váladékok vegyi megváltozásában nyilatkozik, a melyeket vegyi kémlések derítenek ki, s hogy végeredményben az egész élet egy vegyi folyamat...

A vizsgálati módszerek között kétségtelenül legfontosabb a kopogtatás és hallgatódzás, először azért, mert az orvosi tudomány mostani irányának a melyet lényegében physikiainak lehet tekinteni, legtisztább kifejezője és egy-

---

[1] Ezen munka egész terjedelmében *Neisser* tanár boroszlói egyetemi bőrkóródájáról az Archiv für Dematologie und Syphilis 1895. január—februári füzetében jelent meg (Marschalkó jegyzete).

[2] *Marschalkó* Tamás (1862—1912) bőrgyógyász, kolozsvári egyet. tanár.

[3] *Neisser* A. L. S. (1855—1916) német bőrgyógyász, breslaui egyet. tanár igazolta a lepra-bacillus létezését *(Hansen)*, majd felfedezte a gonococcust (1897). 1902-ben társulatot alapított a nemi bajok leküzdésére.

[4] P. G. *Unna* (1850—1929) hamburgi bőrgyógyász. Igyekezett a bőrgyógyászatot biokémiai alapra helyezni. Különösen a specifikus terápia fejlesztése terén voltak eredményei. (2—4 a szerkesztő jegyzete).

úttal a szellemi iskolázás kitűnő eszköze, de azután azért is, mert a legtöbb szervnek megbetegedéseinél nélkülözhetetlen a diagnosisra; de mind e mellett is, meg vannak alkalmazhatóságának határai, mert leginkább a mellkasi és hasi szervekre alkalmazhatók. Már a gége betegségeinél nélkülözhetetlen a gégetükrözés, az idegbetegségek vizsgálatánál megint egy sora a különnemű vizsgálati módszereknek — kívántatik meg, a melyek között az electrodiagnostika legelől áll. Ellenben a vesének betegségeit legtöbbször a húgynak vegyi és górcsői vizsgálata által lehet felismerni, valamint mind nagyobb tért nyer a vegyészeti diagnostika a gyomorbetegségek kezelésében is... Látni fogják kegyetek, hogy mily roppant fontosságra emelkedett rövid pár év alatt a bakteriológiai diagnostika; mily felvilágosításokat nyújt némely kóroknál az opthalmoscopia, a bélürülékek vizsgálata...

A képességek bizonyos foka, az időnek helyes beosztása és felhasználása, a tanulásbani módszeres eljárás biztosítják a sikert; persze azzal ne áltassák kegyetek magukat, hogy négy félév alatt a belgyógytant elsajátíthatják és magukat gyakorló orvosokká kiképezhetik... Már Verulami Bacou úgy nyilatkozott, hogy a módszertől függ a haladás, s hogy rossz úton a jó gyalogló se jut el oda, a hová jó úton egy gyengébb ember eljuthat; úgy a jól választott módszer minden műveletet értékessé és minden munkát sikeressé teszen.

Részemről örömmel fogok minden módot és alkalmat felhasználni, a mely a kegyetek által maguk elé tűzött célok elérését lehetővé teszi s ezen törekvésektől áthatva fogjunk mindkét részről hivatási feladatainkhoz."

Szerk. megjegyzés. Korányi Frigyesnek a tanuló ifjúsághoz intézett beszéde mind tartalmával, mind retorikájával megragad bennünket. Lebilincselő, ahogy két oldalon, mesterien mutatja be — ma úgy mondanánk — up to date — a belgyógyászat fogalomkörét, lényeges elemeit, teljesítőképességét. Mindezt természetesen a szükségessé vált rövidítések miatt nem érzékelhető zavartalanul. De a kiválasztott részletekből is kisugárzik a magas orvosi étosz és az a közvetlenség, amely világossá teszi; a hallgatókat partnerként, nem egyetemi alattvalóként óhajtja számba venni.

Mit írt az Orvosi Hetilap 75 évvel ezelőtt?

Hatvannegyedik évfolyam. *5. szám.* *Budapest, 1920. február 1.*

ORVOSI HETILAP

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A gyógyszerhiány és a polypragmasia a spanyol betegség kezelésében

Írta: Báró Korányi Sándor dr. ny. r. tanár

Az országos közegészségügyi tanács járványbizottságának utolsó ülésén végighallgattuk, mi minden hiányzik szerencsétlen országunkban abból, a mire járványok esetében szükség volna. A hiányzó dolgok közé tartoznak a gyógyszerek. Alig van digalen, digipuratum, kámfor, coffein, aspirin, antipyrin, pyramidon, phenacetin és így tovább. A spanyoljárvány ismét útnak indult... fontos kötelességünk megfontolni, azt, nem vonunk-e el életmentő gyógyszereket olyanoktól, akiket meg lehetne menteni, olyanoknak adva azokat, a kiknek az felesleges. E megfontolást a digitalis praeparatumokon kell kezdeni. Honnét származik alkalmazásuk lázas fertőző betegségekben, pneumoniákban és ezek után a spanyol influenzában?

Traube a digitalist mint lázellenes szert adta. Régen tudjuk, hogy tévedett, de a digitalis divat megmaradt. Ezt később antiphlogistikus hatásával okolták meg. Ebben sem hisz ma már senki. A digitalis mégis megmaradt, mert a pneumoniás halálokok közt a szívhalált helyezték első sorba és digitalissal ezt akarták megelőzni. Az influenza therapiájában a digitalis ugyanezen jogczímen foglalta el helyét... A keringést elégtelenné nem a szív elégtelen működése, hanem a vasomotoros hűdés teszi, mint a classikus collapsusban... Gyógyszerei érszerek: strychnin, coffein, kámfor és adrenalin. Ezeket is fölöslegesen adjuk előre. Hiszen hatásuk csak rövid ideig tart. Hogy akkor hassanak, a mikor szükségesek, a szükség idején kell adni őket...

Nehéz összetett kézzel nézni olyan betegségek lefolyását, mint a spanyol influenza. De a polypragmasia, amelynek alapja nincs, nem érdemli meg a therapia nevet és nagy hibává válik akkor, mikor más, azokra igazán reá szoruló betegektől vonja el a gyógyszereket...

Szerkesztői megjegyzés. Korányi Sándor tanulmánya kritikus helyzetben az orvos racionális gondolkodására figyelmeztet, jelezve, hogy a gyógyszerelési polypragmasia rontja a gyógyítás hatásfokát. Bár ma nálunk szerencsére nincs gyógyszerhiány, mégis a polipragmatikus beállítottság az orvoslás számos területén veszélyt jelent. Akár a nem kellően ellenőrzött alternatív kezelésmódok miatt is.

Hidvégi Jenő

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

Amidazophen — avagy „Dosis facit sole verenum"

"Those drugs than hast, and their adoption tried,
Grapple them to thy soul with hoops of steel;
But do not dull thy palm with entertainment
Of each new-hatch'd remedy."

(Shakespeare („Hamlet") után szabadon: Goodman és Gilman (3).)

T. Szerkesztőség! Az *Orvosi Hetilap* ezévi 39. számában jelent meg *Jákó János és Arató Gabriella* közleménye (4), melyben felvetik, hogy helyes volt-e terápiás eszköztárunkból az *amidazophent* rövid úton — egy határozattal — törölni? Szabad legyen, mint klinikai farmakológusnak néhány — talán kissé szubjektív —, gondolatot a témával kapcsolatban előadni.

Köztudott, hogy a láz, a test hőmérsékletének emelkedése, a betegség egyik legközönségesebb és kétségbevonhatatlan tünete lehet. Épp ezért, a *lázcsillapítás* is az egyik legősibb, legmindennapibb és szinte automatikus terápiás beavatkozásnak számít (8). Ám a fentiek ellenére az orvosi vélemények jelentősen megoszlanak még ma is a lázcsillapítás szükségességéről.

Egyesek a kifejezett, sőt agresszív lázcsillapítás hívei, — míg mások nem javasolják azt, mondván, hogy a hőmérséklet emelkedése a szervezet védekezésének fontos része (6, 7).

Nagy általánosságban talán azt mondhatnánk, hogy az első álláspont hívei az úgynevezett „germán" (vagy kontinentális) orvosi iskolát követik —, míg a másik vélemény elsősorban az angolszász medicina sajátja.

Amennyiben elfogadjuk, hogy a beteg lázát csillapítanunk *kell*, úgy valóban nincs és nem is lehet más választásunk, mint erős hatású antipyreticumok használata. Ha viszont csatlakozunk az angolszász véleményhez, úgy megelégedhetünk a szerényebb effektivitású lázcsillapítók alkalmazásával is.

Az első esetben, mint választandó szert (*„drug of choice"*) az *amidazophent* kell alkalmaznunk —, míg a második esetben egyet lehet és kell értenünk azzal, hogy a „szerényebb képességű" *paracetamol* is elegendő lehet a láz mérséklésére.

Mind farmakológiai, mind pedig a betegágy mellett nyert tapasztalataim alapján nyugodt szívvel kijelenthetem, hogy az amidazophen-paracetamol összehasonlítás a lázcsillapítás tekintetében kétségtelenül az amidazophen javára dől el, és az általunk vizsgált lázcsillapító szerek közül egy sem érte el az amidazophen ezirányú effektusát (2).

Más kérdés, melyet gyakran szoktak — elsősorban angolszász szerzők — emlegetni, a *toxicitás*. E vonatkozásban is támogatni tudom Jákó professzor álláspontját, mely szerint az oly gyakran emlegetett agranulocytosis nem jelent komoly veszélyt, *ha bizonyos kautélákat betartunk* az amidazophen alkalmazása során, hiszen helytelenül alkalmazott paracetamol kezelés is létrehozhat komoly mérgezést. Hasonlóan az amidazophen „bűnlajstromához", a paracetamol sem „szégyenkezhet" e tekintetben: hányinger, hányás, májfunkciós zavarok, a cukor anyagcsere zavara, acidózis a „lehetséges opciók" paracetamol alkalmazása (túladagolás) után. A májműködés zavara encephalopathiát, kómát és végül halált is okozhat. Még abban az esetben is felléphet heveny veseműködési zavar, tubuláris nekrózissal szövődve, ha a máj működése kifogástalan. Sőt: arritmiás szívműködést is leírtak már paracetamol hatására (5).

Az is kétségtelen tény viszont, hogy különösen az 1960-as években, az amidazophent tartalmazó különböző kombinált porok szedése nagy divat volt, és így a *krónikus* amidazophen szedés hatásai előtérbe kerülhettek. Már akkor — 1967-ben — leírtuk, hogy az amidazophen alkalmazását korlátozni kell(ene), és a fenacetin gyógyszerkönyvi törlése mellett azt javasoltuk, hogy az amidazophent a mindenkor érvényes hivatalos magyar gyógyszerkönyvek jelöljék egy (tele) kereszttel, azaz legyen „erős hatású szer" (1).

Közel harminc év után is az a véleményem, hogy a fenacetin törlése a hivatalos gyógyszerlistáról teljesen indokolt és helyes volt —, ugyanakkor teljesen elhibázottnak tartom az amidazophen hasonló sorsra juttatását.

Ismételten megfontolásra javaslom, hogy *az amidazophen maradjon meg a hivatalos gyógyszereink között, mint erős hatású szer*, azaz rendelhetősége bizonyos értelemben korlátozva legyen —, gondolok itt elsősorban a huzamos adagolás lehetőségére. Azt is elképzelhetőnek tartom, hogy magisztrálisan ne legyen rendelhető, meggátlandó ezáltal a „kombinált-por szörnyszülöttek" alkalmazását —, ám az amidazophen tabletta kerüljön ismét forgalomba, mint gyári (generikus) specialitás.

Mind ezen túl, teljesen illogikusnak tartom, hogy a szert magát töröljük a gyógyszerkönyvből, ugyanakkor érintetlenül hagyunk olyan készítményeket, melyek egyik fontos összetevője az amidazophen. Önkéntelenül felmerül(het) az emberben a kétely, hogy nem valami gyári érdek húzódik-e meg az intézkedés mögött?

Most, amikor a gyakorló orvos egyre nehezebb helyzetbe kerül betegeinek romló anyagi viszonyai miatt, biztos vagyok benne, hogy az olcsóbb, ám hatásos gyógyszerek renaissance-a fog bekövetkezni, hiszen minden vonalon előtérbe kerül a *„cost-benefit analysis"*. Ebben a helyzetben hiba lenne, ha nem térhetnénk vissza — *mint antipyreticumhoz* —, az amidazophen alkalmazásához. Így azután minden kolléga, egyéni meggyőződésének megfelelően választhatna, hogy erőteljesen (amidazophennel), vagy kevésbé hatásosan (paracetamollal) avatkozik-e be a lázas folyamat patomechanizmusába.

Annak idején *Hüttl* Tivadar sebész professzor mondta volt, hogy: „A jó gyógyszer vagy keserű, vagy csíp, vagy drága."

Úgy tűnik, hogy az amidazophen egyiknek sem bizonyult, s így nem a farmakológusok averziója, hanem a Hüttl-i kautélák be nem tartása (?) hozta létre törlését, mint „nem jó gyógyszerét". Talán felül kellene és lehetne vizsgálni a jelenlegi helyzetet, beteg embertársaink javára.

IRODALOM: 1. *Bálint, G. A.:* Levél a Szerkesztőhöz. Gyógyszereink. 1967, *17*, 175—176. — 2. *Bálint, G. A., Thuránszky, K.:* Comparative studies of antipyretic drugs in normothermic rats. Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 1964, *25*, 299—302. — 3. *Goodman, L. S., Gilman, A.:* The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th Ed. Macmillan Publ. Co., New York, 1980. — 4. *Jákó, J., Arató, Gabriella:* Amidazophen. Igen vagy nem? Orv. Hetil., 1995, *136*, 2121—2124. — 5. *Martindale, W.:* The Extra Pharmacopoeia. The Pharmaceutical Press, 28th Ed., London, 1982. — 6. *McTavish, J. R.:* Antipyretic treatment and typhoid fever: 1860—1900. J. Hist. Med., 1987, *42*, 486—506. — 7. *Musacchia, X. J.:* Fever and hyperthermia. Fed. Proc., 1979, *38*, 27—63. — 8. *Styrt, Barbara, Sugarman, B.:* Antipyresis and fever. Arch. Int. Med., 1990, *150*, *1589—1597*.

Bálint Gábor Sándor dr.

T. Szerkesztőség! Bálint Gábor Sándor tanár úr egyetértő és támogató véleményét nagyon köszönöm, hiszen mint farmakologus foglalkozott a lázcsillapítás kezdésével, ill. magával az amidazophennel is, következésképpen véleménye ezért bizonyos *értelemben perdöntő*.

Szükségesnek tartom annak ismételt hangsúlyozását, hogy a láz, számos olyan körülményt figyelembe véve, mint például a kor (csecsemő-eklampsia veszélye; időskor — a keringésre rótt igen nagy teher stb. . . .) inkább veszélyt jelenthet a szervezet számára mint hasznos tényezőt. Ma már ismeretes, hogy megannyi faktor pozitív és negatív közrejátszása mellett az IL-1 lázat generáló hatása van a leginkább előtérben az immunapparatus működését, aktivizálódását tekintve. Bár mint mindenütt, itt is szerepe van a van't Hoff törvénynek, mégis azt kell mondjam, hogy valamiféle lázterápiának manapság korán sincs olyan létjogosultsága (az antibiotikumok birtokában etc.), mint a régmúltban volt. Így, példaképpen csak egy influenzajárványt véve figyelembe, célszerű és nagyon hasznos lenne az Amidazophen tablettát a gyakorló orvosok, a klinikusok számára újra elérhetővé tenni.

Jákó János dr.

T. Szerkesztőség! Jákó János és Arató Gabriella az Orvosi Hetilap 136. évfolyam 39. számában „Amidazophen. Igen vagy nem?" című közleményükben egy halálosan végződő paracetamol túladagolás kapcsán joggal vetik fel azt a kérdést, indokolt volt-e az amidazophen törzskönyvezésének megszüntetése. Az amidazophennél sokkal kevésbé hatásos paracetamol okozta problémák a gyermekorvosokat a készítmény megjelenése óta foglalkoztatják.

A Pediater című folyóirat 1994. évi 3. számának 259—260. oldalán Marosi Pál házi-gyermekorvos recenziót írt Czinner és Rodé Gyermekgyógyászat c. könyvéről. Írásában foglalkozott a lázcsillapítás kérdésével, a paracetamol készítmények gyenge hatásával és megemlítette, hogy 35 éves orvosi működése során nem találkozott amidazophen allergiával vagy agranulocytosissal. Marosi dr. gondolatai késztettek az alábbiak megírására.

Gondolatok egy recenzió kapcsán

Egy könyvismertetés nemcsak azért jó, mert elismerően vagy kritikusan, részletesen vagy csak elvileg mutatja be az olvasnivalót, hanem azért is, mert elindít egy gondolatsort, kérdéseket vet fel, amelyeket meg kellene válaszolni. Ez történt velem Marosi Pál recenziójának olvasásakor, amikor a könyv tárgyalása során az amidazophen-paracetamol kérdésről elmélkedik.

Néhány éve úgy tűnt, „óriási" haladás, sőt szinte forradalmi vívmány a paracetamol megjelenése a hazai gyógyításban. Az indítás (tudományos ülés a Duna Palotában kitűnő büfével) lenyűgöző volt, mert több kiváló orvos és professzor néhány száz eset kapcsán előadta és statisztikai számításokkal igazolta, hogy a paracetamol bizonyos idő alatt, a betegek hőmérsékletét 37,8-ról 37,2-re csökkenti. Több kérdés merült fel: 1. Miért kell hazai vizsgálatokat végezni egy olyan szerrel kapcsolatban, amelyet szinte a világon mindenütt recept nélkül lehet kapni és amelyet tonna számra gyártanak? 2. Mitől olyan jó ez a paracetamol, ha parenterálisan nem adható, a lázcsillapító hatásra órákat kell várni és fájdalomcsillapító hatása alig van? 3. Miért lett egyik napról a másikra átkozott az amidazophen, amelyet sok évtizeden át sikerrel használtunk? Ha igaz az, hogy az amidazophen agranulocytosist okoz vagy allergia fejlődik ki vele szemben — noha ezt sohasem bizonyították —, akkor a múltban a fél országot a mellékhatások miatt kellett volna kezelni, hiszen annyi amidazophent használtunk. Az amidazophen (és közvetlen rokona, az Algopyrin) még ma is az egyetlen forgalomban lévő, hatásos parenteralis láz- és fájdalomcsillapító. Érdekes, hogy amikor valóban gyors és erőteljes lázcsillapításra vagy fájdalomcsillapításra van szükségünk, habozás nélkül muscularisan vagy intravénásan is beadjuk azt az Algopyrint vagy Demalgonilt, amelynek per os adásától úgyszólván eltiltják az orvosokat. Egy pillanatig sem töprengünk, sőt ki merem mondani fel sem merül bennünk az agranulocytosis vagy az egyéb mellékhatás lehetősége.

Egyetértek Marosi Pállal, hogy az amidazophen mellékhatásait jelentősen eltúlozzák, és hozzáteszem, ezeknek a véleményeknek a tudományos megalapozottsága is hiányzik. Magam több, mint 40 éves gyakorló orvosi működésem során bizonyára több kiló amidazophent etettem meg betegeimmel vagy adtam be injekcióban vagy rendeltem suppositoriumként. Soha semmilyen mellékhatással nem találkoztam. Kíváncsi volnék mások tapasztalataira.

Egyetértek Marosi Pállal abban is, hogy a paracetamol lázcsillapító hatása lényegesen gyengébb, mint az amidazophené. Aki ebben a kérdésben a tudományos jellegű közleményeknek vagy netán a gyártók statisztikáinak hisz, az végezzen önkísérletet legközelebbi influenzás megbetegedése kapcsán, és próbálja meg 3×, esetleg 4× 500 mg paracetamollal a lázát csillapítani. De az sem árt, ha odafigyelünk a szülők negatív véleményére és tapasztalataira. Érdekes tény az is, hogy mind a FoNo-ban, mind egyes gyári készítményekben (pl. Germicid kúp) még jelen vannak az amidazophen ill. származékai, de félő, hogy ezek a készítmények hamarosan eltűnnek a patikákból.

Mi lehet a jelenség magyarázata? Azt hiszem egy optikai csalódásnak, vagy még inkább jelentős bűvészkedésnek vagyunk áldozatai. Magyarország szűz piacot jelentett a paracetamol számára. Tudományos érvekkel, széleskörű propaganda kampánnyal alátámasztva diszkreditálták az (olcsó) amidazophent és feldicsérték a paracetamolt. Ezt követte és követi az amidazophen és az amidazophen tartalmú készítmények fokozatos eltűnése. A gyártók, a kereskedők és a forgalmazók arra hivatkoznak, hogy a paracetamol mellett nincs szükség amidazophenre. A folyamatot betetőzte, hogy a Társadalombiztosítás megszüntette a lázcsillapítók támogatását. Az eredmény: eltűnt az olcsó amidazophen és helyette megjelentek a különböző kiszerelésű és csomagolású, különböző fantázia nevű paracetamol készítmények. Igaz, ezeket sem támogatja a biztosító, de a reklám bűvöletében élő emberek ugyanazt a gyenge hatású paracetamolt méreg drágán vásárolják meg a szebb vagy tetszetősebb dobozban (Panadol, Mexalen). Megjelentek a különböző, paracetamolt is tartalmazó kombinált készítmények, amelyek még drágábbak és hatásuk még kétségesebb, példa erre többek között a Migralin tabletta (400 mg paracetamol és 50 mg coffein). A dobozra rá van írva: 12 éven alul nem adható. Vajon miért? Nem mintha eszembe jutna bárkinek is ajánlani ezt a készítményt, de 50 mg coffeint minden 10 év körüli gyermek vidáman elfogyaszt napi coca-cola adagjában. Érdekes a Rubophen tabletta előirata is: két hónapos kor alatt nem javasolt, tehát ekkor nyugodtan adjunk amidazophent vagy ne adjunk semmit vagy vegyük meg a drága Panadol szirupot?

A European Journal of Pediatrics 1994. évi júniusi számában a 394—402. oldalakon meglehetősen hosszú közlemény foglalkozik a lázcsillapítással (Adam D, Stankov G: Treatment of fever in children). Hangsúlyozzák, hogy még ma is a leghatásosabb lázcsillapító az amidazophen, amely jóval felülmúlja a paracetamol, illetve a szalicil hatását. Az amidazophen és az agranulocytosis kapcsolata jórészt anekdotikus jellegű közléseken alapul — írják. A szerzők szerint az amidazophen használatát újra kell értékelni, ugyanis gyermekkorban agranulocytosist a leggondosabban ellenőrzött vizsgálatokkal sem találtak.

Véleményem szerint az amidazophent a piaci praktikák tüntették el terápiás eszközeink közül. De talán még ne temessük el, reménykedjünk hátha lesz még feltámadása.

Kiss Péter dr.

T. Szerkesztőség! Dr. Kiss Péter szerkesztőséghez írt levele amellett, hogy közleményünk nem titkolt szándékát támogatja, magánál a támogatásnál nagyobb jelentőségű, ugyanis a kialakult helyzet történeti előzményeinek pontos ismeretére utal.

Mindenkinek joga van tévedni, de a tévedésben megmaradni már oktalanság. Az amidazophen-ellenesség képviselői minden hitelt érdemlő bizonyíték nélkül érték el sikereiket, furcsamódon jórészt éppen a pediatria hadállásaiból. Fekete Ferenc, Tamás Katalin és Kemény János gyermekgyógyászok már jelezték dolgozatukban (1) a kialakult helyzet fonákságát és változtatást sugalltak, amit még pénzügyi megfontolások is sürgetnének (lásd dr. Kiss Péter levelét). A revideálás szükségességét támogatja Szőke és munkatársai közlése is (2). Sajnos örökérvényű axioma, hogy senki sem lehet próféta a saját hazájában, dehát mindannyian tudjuk, hogy egy rendkívül erős lobby áll a változtatás akarásával szemben, így azok az egészségügyi szervezetek, amelyeknek hatalmuk van és kötelességük lenne, támaszkodhatnának a következő megállapításokra:

"Dipyrone appeared to be significantly superior to paracetamol from 1.5 h to 6 h after drug intake. The onset of action was the same with both drugs (approx. after 2 h), but antipyresis lasted longer with dipyrone. The dose range was 13.2—22.3 mg/kg for dipyrone and 15.0—39.2 mg/kg for paracetamol. Giving higher doses of paracetamol did not result in a greater antipyretic effect." (3).

"None, of the cases of agranulocytosis reported either in the »Boston study«, or previosly, were observed in children." (3).

Nagyon köszönöm dr. Kiss Péter véleményét és megtiszteltetésnek tartom reflexióját.

IRODALOM: 1. *Fekete F., Tamás Katalin, Kemény J.:* Csecsemőkori paracetamol mérgezés. Veszélytelen-e a paracetamol? Orv. Hetil., 1994, *135,* 2487—2489. — 2. *Szőke B., Trinn Cs., Brasch H. és mtsa:* Paracetamol indukálta akut veseelégtelenség mesangiocapillaris GN-es alkoholista esetében. Magyar Belorvosi Archivum 1995, 2, supplementum 119. — 3. *Adam, D., Stankov, G.:* Treatment of fever in childhood Eur. J. Pediatr., 1994, *153,* 394—402.

Jákó János dr.

CEFAM

(1g Cefamandol)

INJEKCIÓ

SZÉLES SPEKTRUMÚ ANTIBIOTIKUM

Rendelje meg a MEDIMPEX-től!

MEDIMPEX,
Belkereskedelmi és
Szerviz Igazgatóság
Budapest, XIII. ker.
Lehel utca 11.

medimpex

Kérjük, gondosan tanulmányozza a részletes gyógyszer-alkalmazási előiratot.
Az OGYI által előírt vizsgálatok alapján egyenértékű a hazai forgalomban lévő azonos hatóanyagtartalmú készítményekkel.

A SPRINGER-VERLAG ÚJDONSÁGAI

A Springer-Verlag múlt hónapban megjelent címei.
Megrendelhetők forintért, megközelítőleg a hivatalos napi devizaszorzóval átszámított áron a Springer Hungarica Kft-nél, 1075 Budapest, Wesselényi u. 28. Tel.: 251-5755. Fax: 251-5973.
Szállítási határidő: 2—3 hét.

Allhoff/Leidel/Ollenschläger/Voigt (Hrsg.): **Präventivmedizin.** 1995. 660 S. Zahlreiche Abb. Loseblattsammlung
ISBN 3-540-60184-8 DM 178,–

Beger/Manns/Greten: **Molekularbiologische Grundlagen der Gastroenterologie.** 1995. 432 S. 75 Abb., 24 Tab. Broschiert
ISBN 3-540-59325-X DM 168,–

Böhles (Hrsg.): **Oxidativer Stress in der Kinderheilkunde.** Theoretische Spekulationen oder praxisrelevante Tatsache? 1995. 295 S. 32 Abb., 20 Tab. Broschiert
ISBN 3-540-59256-3 DM 48,–

Bueß/Cuschieri/Perissat (Hrsg.): **Operationslehre der Endoskopischen Chirurgie.** Band 2. 1995. 286 S. 273 Abb., 241 in Farbe, 13 Tab. Gebunden
ISBN 3-540-59230-X DM 298,–

Doenicke/Kettler/List/Radke/Tarnow (Hrsg.): **Anästhesiologie.** 7., völlig überarb. Aufl. 1995. 1378 S., 375 Abb., davon 1 in Farbe, 188 Tab. Gebunden
ISBN 3-540-57635-5 DM 248,–

Doerr/Seifert (Hrsg.): **Spezielle pathologische Anatomie**

Band 8: Doerr/Seifert (Eds.), **Tropical Pathology.** 2nd ed. 1995. 44 pp. rom., 1380 pp. 610 figs., 9 in color, 69 tabs. Hardcover
ISBN 3-540-57673-8 DM 900,–
Subscription price DM 720,–

Doerr/Seifert (Eds.): **Tropical Pathology.** 2nd ed. 1995. 44 pp. rom., 1380 pp., 610 figs., 9 in color, 69 tabs. Hardcover
ISBN 3-540-59391-8 DM 900,–

Ehm: **Tauglichkeitsuntersuchungen bei Tauchern.** 2., völlig überarb. u. erw. Aufl. 1995. 159 S. Broschiert
ISBN 3-540-59246-6 DM 58,–

Frisch: **Programmierte Therapie am Bewegungsapparat.** 1995. 751 S. 369 Abb. Gebunden
ISBN 3-540-57857-9 DM 198,–

Garraway (Ed.): **Epidemiology of Prostate Disease.** 1995. 279 pp. 58 figs. Hardcover
ISBN 3-540-57708-4 DM 148,–

Georgieff/Schirmer (Hrsg.): **Klinische Anästhesiologie.** Praxisorientierter Leitfaden unter besonderer Berücksichtigung des operativen Vorgehens. 1995. 789 S. 2 Abb., 24 Tab. Broschiert
ISBN 3-540-57355-0 DM 68,–

Gumhalter: **Power Supply in Telecommunications.** 3rd ed. 1994. 394 pp. 263 figs., 45 tabs. Hardcover
ISBN 3-540-57068-3 DM 158,–

Haller/Slovis: **Pediatric Radiology.** 2nd ed. 1995. 217 pp. 201 figs., 13 tabs. Hardcover
ISBN 3-540-59059-5 DM 128,–

Harlan/Starr/Harwin: **Illustrated Handbook of Cardiac Surgery.** 1995. Approx. 345 pp. 266 figs., 5 tabs. Softcover
ISBN 0-387-94447-8 DM 72,–

Hefte zur Zeitschrift „Der Unfallchirurg"

Heft 255: Kinzl/Bauer (Hrsg.), **Diagnostik und Therapie der posttraumatischen Osteitis.** 1995. 256 S. 110 Abb., 19 Tab. Broschiert
ISBN 3-540-60123-6 DM 78,–

Kaisser/Höfling/Böhle/Laser: **Münchner Manual zur orthopädischen Rückenschule.** 2., überarb. u. erw. Aufl. 1995. 125 S. Broschiert
ISBN 3-540-58720-9 DM 29,80

Klein-Vogelbach: **Functional Kinetics: Therapeutic Exercises 1.** VHS (PAL) 35 min. System requirements: Fromat: VHS (PAL), for distribution in Europe only. VHS-Videocassette
ISBN 3-540-92622-4 DM 98,–

Klein-Vogelbach: **Functional Kinetics: Therapeutic Exercises 1.** VHS (NTSC) 35 min. System requirements: Fromat: VHS (NTSC), for distribution in the US only. VHS-Videocassette
ISBN 3-540-92624-0 DM 98,–

Knaap/Valk: **Magnetic Resonance of Myelin, Myelination and Myelin Disorders.** 2nd ed. 1995. 558 pp. 248 figs. in 1274 parts, 18 tabs. Hardcover
ISBN 3-540-59277-6 DM 398,–

Larsen: **Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie.** 4. Aufl. 1995. 522 S. 69 Abb., 17 Tab. Broschiert
ISBN 3-540-59386-1 DM 68,–

Locatelli/Mastrangelo/Redaelli/Ronco/Marcelli/Orlandini/La Greca (Hrsg.): **Evolution in Dialysis '94.** 1995. Approx. 210 pp. Softcover
ISBN 3-540-58377-7 DM 84,–

Löllgen/Winter/Erdmann (Hrsg.): **Ergometrie.** Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis. 1995. 435 S. 151 Abb., 144 Tab. Broschiert
ISBN 3-540-58587-7 DM 98,–

MedR Schriftenreihe Medizinrecht

Dierks/Graf-Baumann/Lenard (Hrsg.): **Therapieverweigerung bei Kindern und Jugendlichen.** Medizinrechtliche Aspekte. 1995. 153 S. 5 Abb. Broschiert
ISBN 3-540-60060-4 DM 98,–

Weber: **Der Einfluß des Betreuungsgesetzes auf die freiheitsentziehende Unterbringung.** 1995. 201 S. Broschiert
ISBN 3-540-60183-X DM 112,–

Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie

Band 81: Wiegand, **Schlaf, Schlafentzug und Depression.** Experimentelle Studien zum therapeutischen Schlafentzug. 1995. 126 S. 9 Abb. Gebunden
ISBN 3-540-59322-5 DM 98,–

Nissen/Trott: **Psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter.** Ein Grundriß der Kinder- und Jugendpsychiatrie. 3., vollst. überarb. u. erw. Aufl. 1995. 324 S. 61 Abb., 46 Tab. Gebunden
ISBN 3-540-58966-X DM 128,–

Pickuth: **Essentials of Ultrasonography.** 1995. 323 pp. 256 figs., 15 in color. Hardcover
ISBN 3-540-58973-2 DM 98,–

Rathert/Roth: **Urinzytologie.** Praxis und Atlas. 3., aktualisierte Aufl. 1995. 231 S. 303 Abb., 195 in Farbe. Gebunden
ISBN 3-540-59248-2 DM 248,–

Rehabilitation und Prävention

Band 30: Davies, **Wieder Aufstehen.** Frühbehandlung und Rehabilitation für Patienten mit schweren Hirnschädigungen. 1995. 477 S. 286 Abb. Broschiert
ISBN 3-540-58192-8 DM 74,–

Röhler: **Sehen und Erkennen.** Psychophysik des Gesichtssinnes. 1995. 236 S. 65 Abb., 10 in Farbe, mit einer Lochmaske. Gebunden
ISBN 3-540-58537-0 DM 98,–

Schimmelpfeng/Pfaff-Schley/Wettlauffer (Hrsg.): **Umweltbeauftragte im Krankenhaus.** Rechtlicher Hintergrund, Qualifikation, Einbindung in die Betriebsorganisation. 1995. 139 S. 53 Abb., 9 Tab. Broschiert
ISBN 3-540-57976-1 DM 78,–

Takahashi (Ed.): **Spinal Disorders in Growth and Aging.** 1995. 338 pp. 206 figs., 3 in color. Hardcover
ISBN 3-540-70141-9 DM 198,–

Taylor (Ed.): **Fundamentals of Family Medicine.** 1995. Approx. 550 pp. 32 figs., 80 tabs. Softcover
ISBN 0-387-94448-6 DM 49,–

Mindenféle használt, felújított
orvosi műszer
(CT, röntgen, ultrahang, endoszkóp, stb.)
közvetlenül Németországból

Bővebb információért hívja:
ECOTECH Kft.
Telefon/fax: 06 (60) 343-062
Magyarország
Medical Systems Németország
Warburg
Tel.: 0049-5641-3011
Fax: 0049-5641-3313

HÍREK

1996. június 24-28 között kerül megrendezésre Ljubljanában (Slovenia) a **4. Postgraduate Course in Hepatology** és a **Postgraduate Course in Hepatobiliary Surgery** konferencia.
A szervező bizottság több magyar fiatal e témakörrel foglalkozó orvos és kutató költségeit átvállalná. A résztvevőktől egy poster elkészítését kívánják meg a máj-hasnyálmirigy- vagy epeúti betegségek tárgyköréből. Angol nyelvtudás kívánalma mellett rövid angol nyelvű életrajz beküldése is szükséges.
Jelentkezés dr. Wellner István címén (Petz Aladár Megyei Kórház, Sebészeti Osztály, Győr, Vasvári Pál u. 2—4. 9024, Tel.: 06-96-418-244).
Határidő: *1996. február 15.*

Szemorvosi műszerek eladók. Érd.: Kaszás József 7400 Kaposvár, Pipacs u. 80., Tel.: 82-413-973.

A **Knoll AG.** magyarországi képviseletének munkatársai és a **BIOTRONIK Hungária Kft.** 1995. októberben létrehozta *A Ritmusos Szívért Alapítványt.* Az alapítvány célja a ritmuszavarban szenvedő betegek gyógyításának támogatása, a ritmuszavarok kezelésében elért jelentős eredményeknek a hazai szakemberekkel való megismertetése, az új módszerek, kezelési formák hazai bevezetése, illetve a hazai ritmuszavar-kutatás támogatása.
Az alapítvány székhelye a Semmelweis OTE Ér- és Szívsebészeti Klinika. Az alapítvány kuratóriumát a Magyar Kardiológusok Társasága Arithmia és Pacemaker Munkacsoport nemzetközi és hazai téren elismert ritmológusai alkotják. A kuratórium elnöke Prof. dr. Tenczer József oszt. vez. főorvos, elnökhelyettese dr. Borbola József főorvos, titkára dr. Merkely Béla klinikai orvos.

Megjelent Dr. Benedeczky István: „Apáthy István: A tudós és hazafi" című könyv.
Apáthy István (1863 Budapest — 1922 Szeged) világhírű zoológus, egyetemi tanár, kiváló tudományszervező, Erdély utolsó magyar kormánybiztosa, aki helytállása miatt másfél évet töltött román börtönökben. A kolozsvári egyetem Szegedre telepítése után a szegedi Állattani Tanszék első professzora.
A könyv szerzője, dr. Benedeczky István az Apáthy-tanszéknek volt tanszékvezető egyetemi tanára az 1980-as években.
Terjeszti a GONDOS könyvesbolt, 1136 Budapest, Pannónia u. 22. Tel.: 11-15-460.
Ára: 690,— Ft.

---

390 m²-es iroda, II., Kapy u. 20/a. alatt, bérbeadó orvosi rendelőnek, gyógyszerforgalmazónak, illetve irodának. Tel.: 06-30-492-133.

A **Magyar Pszichoszomatikus Szülészeti-Nőgyógyászati Társaság** és a **Békés megyei képviselőtestület Pándy Kálmán Kórház szülészeti-nőgyógyászati osztálya** *„Párbeszéd"* címmel tudományos kongresszust rendez.
Időpont: *1996. március 28—30.*
Helyszín: Hotel Erkel, Gyula
A kongresszus fő témái:
1. Terhesség
2. Sikertelen terhesség
3. A szülés körüli időszak
4. Meddőség
5. A depresszió szülészeti és nőgyógyászati jelentősége
6. Nőgyógyászati onkológia
7. A változókor
8. Szexualitás

A fő témákkal kapcsolatos aktuális ismereteket felkért referensek mutatják be. A medicinális és pszichológiai ismeretek egyidejű ismertetése a pszichoszomatikus szemléletmód kialakulását és terjedését kívánja elősegíteni. A szervezők a fő témákhoz csatlakozó előadások, poszterek, videofilmek, bejelentését várják.
Részletes információ és jelentkezési lap kérhető a Társaság főtitkáránál a következő címen: Dr. Szeverényi Péter DOTE Női Klinika Debrecen, Pf. 37. 4012 Tel.: (52) 417-144/5683 Fax: (52) 414-577

1995 októberében törzskönyvezett gyógyszerkészítmények (I. rész)

Caradonel 60 mg tabletta;
Caradonel szuszpenzió

A terfenadin nem szelektív perifériás H_1-receptor antagonista, mely nem rendelkezik klinikailag szignifikáns szedatív aktivitással, antikolinerg, antiszerotoninerg, antiadrenerg és H_2-receptor blokkoló hatásokkal. Terápiás adagban alig jut át a vér-agy gáton. Ezt patkányon autoradiográfiás, tengerimalacon központi idegrendszeri H_1-receptor kötődési vizsgálatok igazolták.

Orális bevételt követően a terfenadin gyorsan felszívódik a gyomor-bél traktusból. „First pass" biotranszformáció útján közel 99%-ban gyorsan metabolizálódik. Két fő metabolitja közül a karboxilsav-származék az anyavegyület antihisztamin hatásának $^1/_3$-ával rendelkezik. A bevitt vegyület 97%-ban, az aktív metabolit 70%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

Egyszeri 60 mg-os terfenadin dózis esetében az aktív metabolit 0,5—1 óra múlva jelenik meg a plazmában, a plazma csúcskoncentrációt 3 órán belül éri el és legalább 12 órán át mérhető mennyiségben marad jelen a keringésben. Az antihisztamin aktivitás (hisztamin intradermális teszttel vizsgálva) a bevételt követően 1 órán belül már mérhető, a csúcshatást a 3. órában éri el, és a hatása 12 órán túl is tart.

Egyszeri 120 mg-os dózis esetén az antihisztamin hatása 24 órán túl is észlelhető. Mivel gyerekeknél a plazma felezési idő rövidebb, a terfenadint naponta kétszer kell alkalmazni.

Összehasonlító farmakokinetikai vizsgálatok eredményei szerint a tabletta és szuszpenzió formájában adagolt 60 mg terfenadin azonos biológiai hatást biztosít. 7 napig tartó napi 2 × 60 mg terfenadin adagolással nyert adatok alapján az aktív metabolit bizonyos mennyiségben akkumulálódik a szervezetben. Az utolsó adag bevétele után az aktív metabolit plazma csúcskontcentrációját a 3. és 4. óra között érte el és terminális eliminációs felezési ideje kb. 17 óra volt. A bevitt mennyiség kb. 40%-a a vesén keresztül távozik a szervezetből, 60%-a a széklettel eliminálódik főleg metabolitok formájában.

Hatóanyag: 60 mg terfenadinum tablettánként.
30 mg terfenadinum 5 ml szuszpenzióban (6 mg/ml).
Szuszpenzió segédanyagai: cukor, karmellóz-nátrium, poliszorbát 60, alumínium-magnézium szilikát, benzilalkohol, citrom és borsmenta aroma.

Javallatok: Különböző allergiás eredetű, szezonális és nem szezonális jellegű felső légúti megbetegedések (pl. rhinitis, pollenosis, rhinoconjunctivitis). Akut és krónikus allergiás bőrbetegségek (pl. urticaria, ekzema) adjuváns kezelésére. Egyéb hisztamin okozta allergiás reakciók tüneti kezelésére (nem alkalmazható anaphylaxiás shock életmentő kezelésére).

Ellenjavallatok: Orális ketokonazollal, itrakonazollal, illetve azol antimycotikumokkal, makrolid antibiotikumokkal való egyidejű alkalmazás (l. Gyógyszerkölcsönhatások).
Terfenadin, ill. a szuszpenzió segédanyagai iránt túlérzékenység.
A májműködés súlyos zavara (sárgaság, májzsugor).
Olyan ismert szívbetegségek (pl. congenitalis QT-syndroma), melyek a QT-szakasz meghosszabbodásával járnak, rendezetlen hypokalaemia, hypomagnesaemia.
Szoptatás. Terhesség (l. Figyelmeztetés).
Gyermekeknek hároméves kor alatt nem adható!

Adagolás: Ajánlott napi adagja: 1,5—2,2 mg/ttkg.

Tabletta:
Felnőtteknek és 12 év feletti gyemekeknek naponta 2-szer (reggel és este) 1 tabletta (120 mg/nap), vagy naponta 1-szer (reggel) 2 tabletta. Maximális napi dózis 120 mg/nap.
Gyermekeknek 9—12 éves korban: naponta reggel $^1/_2$—1 tabletta (30—60 mg), este $^1/_2$ tabletta (30 mg). Naponta 60—90 mg.
Gyermekeknek 6—9 éves korban: naponta 2-szer (reggel és este) $^1/_2$—$^1/_2$ tabletta (30—30 mg). Naponta 60 mg/nap.
A tablettát étkezés után, szétrágás nélkül kell bevenni megfelelő mennyiségű folyadékkal.
Szuszpenzió:
Felnőtteknek és 12 év feletti gyermekeknek naponta 2-szer (reggel és este) 10 ml (60—60 mg) szuszpenzió. Maximális napi dózis 120 mg/nap.
Gyermekeknek 9—12 éves korban: naponta 2-szer, reggel 5—10 ml szuszpenzió (30—60 mg), este 5 ml szuszpenzió (30 mg). Naponta 10—15 ml szuszpenzió = 60—90 mg.
Gyermekeknek 6—9 éves korban: naponta 2-szer (reggel és este) 5 ml szuszpenzió (30—30 mg). Naponta 10 ml szuszpenzió = 60 mg.
Gyermekeknek 3—6 éves korban: 2,5—2,5 ml szuszpenzió (15—15 mg) reggel és este (naponta 5 ml szuszpenzió = 30 mg/nap).
A szuszpenzió adagolása a dobozban levő adagolókanál segítségével történik. Az adagolókanál 3 körvonala a folyadék volumenét jelzi: 1,25 ml, 2,5 ml, 5 ml. A szuszpenziót az előírt adagban a megfelelő peremjelzésig kell kitölteni. A gyógyszert étkezés közben kell bevenni, felhasználás előtt az üveget jól fel kell rázni.
A javasoltnál többször és nagyobb adagban nem adható (l. Figyelmeztetés).

Mellékhatások: Fejfájás és gyomor-bél rendszeri tünetek (hasfájás, émelygés, hasmenés stb.), allergiás bőrreakciók (viszketés, kivörösödés, csalánkiütés és fotoszenzibilitás) előfordulhatnak.

Igen ritkán — főként az ajánlott gyógyszeradagok túllépése és/vagy túladagolása esetén — súlyos, életveszélyes szív-ér rendszeri tünetek: QT-szakasz megnyúlása, kamrai tachyarrhythmiák (torsades de pointes, kamrai tachycardia, kamrai fibrilláció), szívmegállás. Vérnyomásesés, palpitatio, szédülés, syncope együttes előfordulása nem diagnosztizált kamrai arrhythmiát is jelezhet (l. Figyelmeztetés).

Néhány esetben: alopecia, anaphylaxia, angiooedema, bronchospasmus, zavartság, depressio, galactorrhoea, álmatlanság, menstruációs zavarok (dysmenorrhoea is), izomfájdalom, rémálmok, paraesthesia, psoriasis fellobbanása, sinus tachycardia, izzadás, thrombocytopenia, tremor, gyakori vizelés, látási zavarok, májműködési zavarok, szérumtranszamináz-szint emelkedése, sárgaság, hepatitis.

Gyógyszerkölcsönhatások: *Együtt adása tilos:*
— orális ketokonazollal (Nizoral) és itrakonazollal (Sporanox), ill. egyéb azol antimycotikumokkal;
— makrolid antibiotikumokkal (claritromycinnel, erythromycinnel, troleandomycinnel, josamycinnel, roxytromycinnel, spiramycinnel, azitromycinnel).
A felsorolt készítmények rontják a máj metabolizációs funkcióját, és így a terfenadin metabolizációját is, az utóbbi túladagolási tünetek kialakulásának veszélyét növeli.
Óvatosan adható: a QT-szakasz megnyújtását eredményező készítményekkel:
— béta-blokkoló hatású sotalollal;

— hypercholesterinaemia elleni szerrel, a probucollal;
— Ca^{++}-antagonista, bepridillel;
— egyes diuretikumokkal a hypokalaemia veszélye miatt (ezek adagját megfelelő kontroll mellett módosítani kell).

Óvatosságot igényel az együttes alkalmazása:
— antidepresszáns hatású fluoxetinnel (Prozac) (terfenadin metabolizációja romlik);
— antiepileptikum carbamazepinnel (Tegretol) (a terfenadin megemelheti a szabad carbamazepin vérszintjét, ezáltal fokozódhatnak a carbamazepin toxicitási tünetei).

Figyelmeztetés: *A májfunkció súlyos zavara esetén nem adható* a terfenadin metabolizációjának romlása miatt, mivel a hatóanyag megnövekedett plazmakoncentrációja fokozza az arrhythmia és a megnyúlt QT-intervallum veszélyét.

A torsades de pointes-hez vezető minden kóros elváltozás (főként hypokalaemia, a QT-szakasz szerzett vagy örökölt megnyúlása) a terfenadin cardialis mellékhatását okozhatja.

A fennálló hypokalaemiát és hypomagnesaemiát a terfenadin alkalmazása előtt rendezni kell.

Fenyegető syncope, ill. tachycardia felléptekor a terfenadin adását azonnal abba kell hagyni! Syncope esetén a beteget potenciális arrhythmiásnak kell tekinteni.

Terhességben — a biztonságos alkalmazásra vonatkozó kellő klinikai tapasztalatok hiánya miatt — csak feltétlenül szükséges esetben, az előny/kockázat gondos mérlegelésével adható.

Laktációs periódusban nem szabad a terfenadint alkalmazni, mivel átjut az anyatejbe. Cukorbetegek kezelésekor figyelembe kell venni, hogy 5 ml szuszpenzió 1,5 g szénhidrátot tartalmaz, erről a betegeket tájékoztatni kell és szükség esetén a diétájukat ennek megfelelően módosítani.

Olyan betegeknek, akiknél korábban szokatlan, ill. allergiás reakcióik voltak más antihisztamin hatású készítményekkel szemben, a terfenadin adása óvtosságot igényel.

Bőrteszt-vizsgálatok elvégzése előtt legalább 3 nappal előbb abba kell hagyni az antihisztaminok adását; terfenadin esetében ez előbb javasolt (hamis negatív eredmény elkerülésére).

Az ajánlott terápiás adagok túllépése tilos!

Túladagolás. Súlyos, életveszélyes cardialis tüneteket okozhat (l. Mellékhatások). Kezelése: 24 órás EKG monitorozást, valamint az aktuálisan szokásos eljárásokat (hánytatók, gyomormosás), ill. tüneti kezelést kell alkalmazni. Haemodialysis vagy haemoperfusio nem távolítja el teljesen a terfenadin aktív metabolitját a vérből.

Eltartása: szobahőmérsékleten 15—30 °C között.

A felbontott szuszpenzió szobahőmérsékleten 15—30 °C között tárolva, 2 hétig használható fel.

Megjegyzés: ✠Csak vényre adható ki.

Csomagolás: 10 tabl., 30 tabl. (60 mg); szirup 120 ml.

Betaloc 50 mg, ill. 100 mg tabletta

A metoprolol cardioselectiv β_1 receptor blockoló, mely intrinsic sympathomimetikus és membránstabilizáló hatással nem rendelkezik.

Gátolja az emelkedett sympathikus aktivitás által okozott cardialis hatásokat. Hypertoniás betegek vérnyomását csökkenti mind álló, mind fekvő testhelyzetben. Angina pectorisban csökkenti a rohamok számát és növeli a beteg fizikai teljesítőképességét.

Szívinfarctust követően alkalmazva csökkenti a reinfarctus veszélyét.

Terápiás dózisban alkalmazva a metoprolol perifériás ereket, ill. bronchiolusokat szűkítő hatása kevésbé kifejezett, mint a nem selectiv β-blockolók alkalmazása esetén.

A metoprolol kevésbé befolyásolja az inzulintermelést és a szénhidrát-anyagcserét, mint a nem selectiv β-blockolók.

Nem befolyásolja jelentősen a hypoglycaemiára adott cardiovascularis válaszreakciót és nem nyújtja meg szignifikánsan a hypoglykaemiás roham idejét.

A metoprolol gyorsan és teljes mértékben felszívódik a gyomor-bél rendszerből. A legmagasabb plazmaszint 1,5 órával a beadás után mérhető. Az eliminációs felezési idő átlag 3,5 óra (1—9 óra között változhat).

A metoprolol a májban metabolizálódik. A metabolitoknak klinikai hatás szempontjából nincs jelentőségük.

A bevett adag kb. 5%-a ürül ki változatlan formában a vesén át. Csökkent veseműködés esetén a metoprolol biztonságosan adható, nem szükséges az adag módosítása.

Májműködés zavara befolyásolja a metoprolol eliminációját, súlyos májkárosodás esetén az adagokat csökkenteni kell.

Hatóanyag: 50 mg, ill. 100 mg metoprololium tartaricum tablettánként.

Javallatok: Hypertonia. Angina pectoris. Szívritmuszavarok (sinus tachycardia, supraventricularis tachycardia, kamrai ES, mitralis prolapsus okozta ritmuszavarok). Szívinfarctus utáni állapotban fenntartó kezelésre. Palpitatióval járó funkcionális szívpanaszok. Hyperthyreosis. Migraine prophylaxis.

Ellenjavallatok: Másod- vagy harmadfokú atrioventricularis block, decompenzált szívelégtelenség, klinikailag jelentős mértékű sinus bradycardia, sick-sinus syndroma, cardiogen shock, súlyos perifériás artériás keringési zavar.

Túlérzékenység metoprolollal és származékaival szemben.

A kisszámú, rendelkezésre álló tapasztalat szerint metoprolol nem adható szívinfarctusban, ha a pulzusszám kisebb 45/percnél, a P-Q idő hosszabb, mint 0,24 sec, valamint, ha a systolés vérnyomás értéke alacsonyabb 100 Hgmm-nél és/vagy súlyos szívelégtelenség esetén.

Adagolás: Az adagolást egyénileg kell beállítani, a szokásos adagok a következők:

Hypertonia: Enyhe és középsúlyos hypertoniában 50 mg naponta egyszer, vagy két részletben (reggel és este). Azoknak a betegeknek, akik az 50 mg dózisra nem reagálnak, a napi adagot 100 vagy 200 mg-ra lehet emelni, vagy egyéb antihypertenzív gyógyszerrel kombinálni.

A napi maximális adag a 400 mg-ot ne haladja meg.

Angina pectoris: napi 100—200 mg 2 részre osztva (reggel és este). Súlyos esetben a dózis napi max. 400 mg-ra növelhető.

Szívritmuszavarok: napi 100—200 mg 2 részre osztva (reggel és este). Szükség esetén a dózis napi max. 400 mg-ra növelhető.

Szívinfarctus utáni állapot, fenntartó kezelés: Szokásos adagja napi 200 mg 2 részre osztva (reggel és este).

Palpitatióval járó funkcionális szívpanaszok, hyperthyreosis: napi 100 mg 2 részre osztva (reggel és este). Szükség esetén a dózis napi max 400 mg-ra növelhető.

Migraine prophylaxis: 100—200 mg 2 részre osztva (reggel és este).

Mellékhatások: Idegrendszer: Fáradtság, szédülés, fejfájás, ritkábban paraesthesia és izomgörcsök. Ritkán depresszió, figyelemzavarok, aluszékonyság, álmatlanság, rémálmok. Egyes esetekben személyiségzavarok.

Keringés: Bradycardia, posturalis hypotonia (esetenként syncopéval).

Szívelégtelenség, palpitatio, szívritmuszavarok, Raynaud-syndroma, oedema, szívtáji fájdalom.

Igen ritkán ingerületvezetési zavarok, korábban fennálló perifériás keringési zavarok esetén gangraena.

Gyomor-bél rendszer: Ritkán hányinger, hányás, hasi fájdalom, hasmenés, székrekedés. Egyes esetekben szájszárazság, májfunkció-eltérések.

Bőr: Ritkán bőrpír, urticaria, psoriasiform és dystrophiás bőrlaesiók. Fényérzékenység, fokozott verejtékezés, hajhullás.

Légzőszervek: Ritkán effort dyspnoe, még ritkábban bronchospasmus (ismert obstructiv tüdőbetegség nélkül is!) és rhinitis.

Érzékszervek: Ritkán látászavarok, szemszárazság, kötőhártyagyulladás, fülzúgás.

Anyagcsere: Ritkán súlygyarapodás.

Vérkép: Ritkán thrombocytopenia.

Gyógyszerkölcsönhatások: *Nem adható együtt:*
— iv. verapamillal, ill. egyéb verapamil típusú iv. antiarrhythmicumokkal (asystolia veszélye),
— MAO inhibitorokkal.

Óvatosan adható:
— antiarrhythmicumokkal, verapamil és diltiazem típusú kalcium-antagonistákkal, parasympathomimeticumokkal (hypotonia, bradycardia, AV-block veszélye),
— digitáliszglikozidokkal (bradycardia, ingervezetési zavar veszélye; a digitálisz pozitív inotrop hatását nem befolyásolja),
— nitrátokkal, egyéb antihypertensiv szerekkel (főleg guanethidin, reserpin, α-metildopa, clonidin, guanfacin típusúak) (hypotonia és/vagy bradycardia veszélye),
— központi idegrendszerre ható szerekkel (pl. hypnoticumok, tranquillansok, tri- és tetraciklikus antidepresszansok, neurolepticumok) és alkohollal (hypotonia veszélye),
— narkoticumokkal (cardiodepressiv hatás),
— α és β mimetikus hatással rendelkező sympathomimeticumokkal (hypertonia, kifejezett bradycardia, esetleges szívmegállás veszélye),
— clonidinnel (hypertoniás krízis léphet fel a clonidin elhagyása után; ha a két szert együtt adják, a metoprolol elhagyása után a clonidint még néhány napig feltétlenül szedni kell),
— ergotaminnal (érszűkítő hatás fokozódása),
— β_2-sympathomimeticumokkal (β-blockoló hatás antagonizálása),
— nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (pl. indometacin),
— ösztrogénnel (metoprolol antihypertensiv hatása gyengülhet),
— oralis antidiabeticumokkal, inzulinnal (hypoglykaemiás hatásukat fokozhatja, továbbá a hypoglykaemia tüneteit elfedheti),
— kurare-típusú izomrelaxansokkal (neuromuscularis blokád fokozódása),
— H_2-blockolókkal (főleg cimetidin) (metoprolol hatása fokozódik a magasabb plazmaszint miatt),
— rifampicinnel, barbiturátokkal (metoprolol hatása csökkenhet a hepatikus metabolizáció fokozódása miatt).

Ganglionbénítókkal, egyéb β-blockolóval (pl. szemcsepp) történő egyidejű kezelés csak fokozott ellenőrzés mellett végezhető.

Figyelmeztetés: Amennyiben a metoprololt asthma bronchialéban szenvedő betegnek kell alkalmazni, β_2-agonista alkalmazása (tabletta és/vagy aerosol) vagy a már korábban szedett β_2-stimuláns gyógyszerek dózisának módosítása válhat szükségessé.

Diabetes mellitusban szenvedő betegeknél alkalmazva a szénhidrát-anyagcserét gyakrabban kell ellenőrizni, szükség esetén az inzulin, ill. oralis antidiabeticumok adagját módosítani kell.

Szívelégtelenség esetén csak előzetes kompenzálás után kezdhető a metoprolol terápia, s a kompenzált állapotot a kezelés időtartama alatt is fenn kell tartani. Nagyon ritkán a fennálló enyhe AV vezetési zavar súlyosbodhat, AV block alakulhat ki. A metoprolol a perifériás artériás keringési zavarok tüneteit fokozhatja.

Phaeochromocytomában szenvedő beteg kezelése során csak α-blockolóval együtt adható.

Májcirrhosis esetén biohasznosulása nőhet.

Sebészi beavatkozás előtt az anaesthesiologust tájékoztatni kell a metoprolol alkalmazásáról (l. Gyógyszerkölcsönhatások).

A metoprololt fokozatosan, egyre csökkenő dózisok alkalmazásával vonjuk el, mintegy 10 napon keresztül. Coronaria betegek kezelése esetén a terápia megszüntetése fokozott ellenőrzést igényel.

Metoprolol terápiában részesülő betegek esetén az anaphylaxiás shock súlyosabb formában jelentkezhet.

Terhesség: csak az előny/kockázat szigorú mérlegelése után adható. Ha elkerülhetetlen adása terhességben, a magzatot, ill. a szülést követő néhány napig az újszülöttet igen gondosan kell obszerválni, mert az uteroplacentáris keringés csökkenése befolyásolhatja a magzat fejlődését, bradycardiát, légzésdepressiót, hypotoniát, hypoglykaemiát válthat ki.

Szoptatás: Bár terápiás adagban történő szedés esetén a metoprolol csak igen kis mennyiségben jut át az anyatejbe, a csecsemőt fokozottan kell ellenőrizni (bradycardia léphet fel).

A járművezető képességet és a baleseti veszéllyel járó munka végzését befolyásolhatja, ezért egyénileg kell meghatározni, hogy a gyógyszer milyen mennyisége mellett szabad járművet vezetni, vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni.

Túladagolás tünetei: hypotensio, sinus bradycardia, atrioventricularis block, szívelégtelenség, cardiogen shock, szívmegállás, bronchospasmus, eszméletvesztés, coma, émelygés, hányás, cyanosis.

Alkohol, antihypertensivumok, kinidin, ill. barbiturátok együttes fogyasztása esetén a felsorolt tünetek fokozódhatnak.

Kezelése: Hánytatás, gyomormosás. Súlyos hypotensio, bradycardia, valamint fenyegető szívelégtelenség esetén β_1-stimuláns vagy atropin iv. adása szükséges. Amennyiben a hatás nem kielégítő, dopamin, dobutamin, ill. noradrenalin adható. Glukagon 1—10 mg-os adagban szintén hatásos lehet. Esetleg pacemaker bevezetése válhat szükségessé. A bronchospasmust iv. β_2-stimulánssal lehet megszüntetni. Az antidotumok a szokásos terápiás adagjuknál nagyobb dózisban lehetnek szükségesek.

Eltartása: szobahőmérsékleten, 25 °C alatt.

Megjegyzés: ✠Csak vényre adható ki.

Csomagolás: 30 db, ill. 100 db 50 mg tabl.; 20 db 100 mg tabl.

Meronem 500 mg iv., ill. 1000 mg iv. injekció

A meropenem parenterális használatra kifejlesztett olyan carbapenem antibiotikum, amely a human dehydropeptidase-I-gyel szemben megőrzi stabilitását. A meropenem azáltal fejt ki bactericid hatást, hogy gátolja a baktérium sejtfalának szintézisét. Könnyű áthatolása a baktérium sejtfalain, nagyfokú stabilitása a β-laktamázok nagy többségével szemben, valamint a penicillinhez kötődő fehérjékhez való különleges affinitása magyarázza a meropenem erős bactericid hatását az aerob és anaerob baktériumok széles spektrumára. Bactericid hatása gyakorlatilag már a minimális gátló koncentrációban érvényesül.

Egészséges önkénteseknek egyszeri, 30 perc alatt beadott infúzió után a plazmacsúcsérték 250 mg-os adagnál megközelítően 11 μg/ml, 500 mg-os adagnál 23 μg/ml és 1 g-os adagnál 49 μg/ml. Azonban sem C_{max}, sem AUC tekintetében nem mutatható ki abszolút farmakokinetikai arányosság a beadott mennyiséggel. Továbbá a 250 mg és 2 g közötti beadott mennyiségnél a plazmaclearance 287 ml/min-ről 205 ml/min-ra történő csökkenését figyelték meg.

Egészséges önkénteseknek 5 perc alatt beadott iv. bolus injekció 500 mg-os adagja megközelítően 52 μg/ml, 1 g-os adag 112 μg/ml plazma-csúcsértéket eredményez. 6 órával az 500 mg iv. beadása után a meropenem szintje a plazmában 1 μg/ml-re vagy ennél alacsonyabb értékre csökken. A 8 óránként ismételt adagoláskor normális veseműködésű betegekben a meropenem nem akkumulálódik.

Normális veseműködés mellett a kiürülés felezési ideje kb. 1 óra. A plazmaproteinhez való kötődés kb. 2%.

Az iv. beadott adag 70%-a 12 óra elteltével a vizeletben változatlan formában megjelenik, majd további lassú, vizelettel való kiválasztódása észlelhető. Az 500 mg-os adag beadása után a meropenem koncentrációja a vizeletben meghaladja a 10 μg/ml-es szintet akár 5 óra hosszat is. Normális veseműködés mellett sem a 8 óránkénti 500 mg-os, sem a 6 óránkénti 1 g-os adag után a plazmában vagy a vizeletben meropenem akkumulálódás nem volt kimutatható.

A meropenem egyetlen bomlásterméke mikrobiológiailag inaktív.

A meropenem jól hatol be a testnedvekbe és szövetekbe, valamint a bacterialis meningitisben szenvedő beteg cerebrospinalis liquorjába, és az ott elért koncentrációban a legtöbb baktérium gátlására alkalmas.

A meropenem az érzékenységi tesztekben stabil, ezek a tesztek a szokásos módon végezhetők. In vitro tesztek kimutatják a meropenem szinergikus hatását különböző antibiotikumokkal. In vitro és in vivo tesztek tanúsága szerint a meropenem hatása az alkalmazás után is kimutatható („postantibiotic effect").

A meropenem antibakteriális spektruma felöleli in vitro a klinikailag szignifikáns Gram-pozitív és Gram-negatív, aerob és anaerob baktériumtenyészetek nagy részét. Ezek a következők:

Gram-pozitív aerobok: Bacillus spp., Corynebacterium diphtheriae, Enterococcus liquifaciens, Enterococcus avium, Listeria monocytogenes, Lactobacillus spp., Nocardia asteroides, Sta-

phylococcus aureus (penicillinase-negatív és -pozitív), Staphylococci-coagulase-negatív, beleértve Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus capitis, Staphylococcus cohnii, Staphylococcus xylosus, Staphylococcus warneri, Staphylococcus hominis, Staphylococcus simulans, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus sciuri, Staphylococcus lugdenensis, Streptococcus pneumoniae (penicillinérzékeny és rezisztens), Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus equi, Streptococcus bovi, Streptococcus mitis, Streptococcus mitior, Streptococcus milleri, Streptococcus sanguis, Streptococcus viridans, Streptococcus salivarius, Streptococcus morbillorum, Streptococcus Group G, Streptococcus Group F, Rhodococcus equi.

Gram-negatív aerobok: Achromobacter xylosoxidans, Acinetobacter anitratus, Acinetobacter lwoffi, Acinetobacter baumannii, Aeromonas hydrophila, Aeromonas sorbria, Aeromonas caviae, Alcaligenes faecalis, Bordatella bronchiseptica, Brucella melitensis, Campylobacter coli, Campylobacter jejuni, Citrobacter freundii, Citrobacter diversus, Citrobacter koseri, Citrobacter amalonaticus, Enterobacter aerogenes, Enterobacter agglomerans, Enterobacter cloacae, Enterobacter sakazakii, Escherichia coli, Escherichia hermanii, Gardnerella vaginalis, Haemophilus influenza (beleértve β-laktamáz pozitív és ampicillin rezisztens törzseket), Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus ducreyi, Helicobacter pylori, Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae (beleértve β-laktamáz pozitív, penicillin rezisztens és spectinomycin rezisztens törzseket). Hafnia alvei, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella aerogenes, Klebsiella ozaenae, Klebsiella oxytoca, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus penneri, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Providencia alcalifaciens, Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas putida, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas cepacia, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas stutzeri, Pseudomonas pseudomallei, Pseudomonas acidovorans, Salmonella spp. beleértve Salmonella enteritidis/typhi, Serratia marcescens, Serratia liquefaciens, Serratia rubidaea, Shigella sonnei, Shigella flexneri, Shigella boydii, Shigella dysenteriae, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Vibrio vulnificus, Yersinia enterocolitica.

Anaerob baktériumok: Actinomyces odontolyticus, Actinomyces meyeri, Bacteriodes-Prevotella-Porhyromonas spp., Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides variabilis, Bacteroides pneumosintes, Bacteroides coagulans, Bacteroides uniformis, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides eggerthii, Bacteroides capsillosis, Bacteroides buccalis, Bacteroides corporis, Bacteroides gracilis, Prevotella melaninogenica, Prevotella intermedia, Prevotella bivia, Prevotella splanchnicus, Prevotella oralis, Prevotella disiens, Prevotella rumenicola, Prevotella ureolyticus, Prevotella oris, Prevotella buccae, Prevotella denticola, Prevotella levii, Porphyromonas asaccharolyticus, Bifidobacterium spp., Bilophilia wadsworthia, Clostridium perfringens, Clostridium bifermentans, Clostridium ramosum, Clostridium sporogenes, Clostridium cadaveris, Clostridium sordellii, Clostridium butyricum, Clostridium clostridiiformis, Clostridium innocuum, Clostridium subterminale, Clostridium tertium, Eubacterium lentum, Eubacterium aerofaciens, Fusobacterium mortiferum, Fusobacterium necrophorum, Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium varium, Mobiluncus curtisii, Mobiluncus mulieris, Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus saccharolyticus, Peptococcus saccharolyticus, Peptococcus asaccharolyticus, Peptococcus magnus, Peptococcus prevotii, Propionibacterium acnes, Propionibacterium avidium, Propionibacterium granulosum.

Hatóanyag: 500 mg, ill. 1000 mg meropenemum (570 mg, ill. 1140 mg meropenemum trihydricum formájában) porüvegenként.

Javallatok: Felnőttek és gyermekek olyan fertőzéseinek kezelése, melyeket egy vagy több, meropenemre érzékeny baktérium okozott. Így pl. pneumonia, beleértve nosocomialis pneumoniát is. Húgyúti fertőzések. Intraabdominalis fertőzések.

Nőgyógyászati fertőzések (pl. endometritis és kismedencei gyulladások). Bőr- és lágyrész-fertőzések.

Meningitis. Septicaemia.

Febrilis neutropeniában felnőtt betegek feltételezhető fertőzésének empirikus kezelése monoterápiában vagy kombinációban antiviralis, ill. antifungalis szerekkel.

A Meronem hatásosnak bizonyult egymagában, vagy más antimikrobás szerekkel kombinálva a polymicrobialis fertőzések eseteiben.

Ellenjavallatok: Ismert meropenem-túlérzékenység.

Relatív ellenjavallatok:

Terhesség és szoptatás időszaka.

3 hónap alatti csecsemőknek (hatásossága és tolerabilitása ez ideig nem bizonyított).

Károsodott vese- vagy májfunkciójú gyermekeknek (kellő tapasztalatok hiányában). Carbapenemekre, penicillinekre vagy más β-laktám antibiotikumokra túlérzékeny betegek Meronemre is túlérzékenyek lehetnek.

A Xanthomonas maltophilia, Enterococcus faecium és a meticillin-rezisztens staphylococcusok meropenemre rezisztensek.

Adagolás: Az adagolást és a kezelés időtartamát a beteg állapota és a fertőzés súlyossága alapján kell megállapítani.

Felnőttek:

Az ajánlott napi adagolás:

— 500 mg iv. 8 óránként: pneumonia, húgyúti fertőzések, nőgyógyászati fertőzések (endometritis és kismedencei gyulladások), bőr- és lágyrész-fertőzés esetén.

— 1 g iv. 8 óránként: nosocomialis pneumonia, peritonitis, neutropeniás betegek feltételezett fertőzései, valamint septicaemia esetén.

— Meningitis esetén az ajánlott adag 8 óránként 2 g.

Veseelégtelenség esetén a meropenem plazma-clearance arányos a kreatinin-clearance-szel. Veseelégtelenség esetén az adagolás korrekciója szükséges. Amennyiben a kreatinin-clearance alacsonyabb mint 51 ml/min, az adagot az alábbi táblázat szerint csökkenteni kell.

Kreatinin-clearance (ml/min)	*Adag* (500 mg, 1 g, 2 g 1 egységadag = az ajánlott napi adag)	*Adagolás gyakorisága*
26—50	1 egységadag	12 óránként
10—25	$^1/_2$ egységadag	12 óránként
<10	$^1/_2$ egységadag	24 óránként

A meropenemet a hemodialysis eltávolítja. Ha hemodializált beteg folyamatos Meronem-kezelése szükséges, ajánlott a fertőzés fajtája és súlyossága alapján megállapított egyszeri adagot a hemodialysis után beadni, hogy a kezeléshez szükséges plazmakoncentráció helyreálljon.

Nem áll rendelkezésre kellő tapasztalat peritonealis dialysissel kezelt betegek Meronem-kezeléséről.

Májelégtelenség esetén nem szükséges az adagolás módosítása (l. Figyelmeztetés).

Idős embereken végzett farmakokinetikai vizsgálatok a meropenem plazma-clearance csökkenését mutatják, ami összefüggésben van a kreatinin-clearance korral járó csökkenésével.

Idősebb betegek kezelésekor nem szükséges az adagolás módosítása normális vesefunkció, ill. 50 ml/min feletti kreatinin-clearance esetén.

Gyermekekben a Meronem farmakokinetikája a felnőttekéhez hasonló. Kétéves korig a meropenem kiürülésének felezési ideje 1,5—2,3 óra. Farmakokinetikája lineáris 10—40 mg/ttkg között.

3 hónapostól 12 éves korú csecsemők, ill. gyermekek esetében az ajánlott iv. adag 10—20 mg/ttkg 8 óránként, a fertőzés súlyosságától és fajtájától, valamint a kórokozó(k) érzékenységétől, ill. a beteg állapotától függően. 50 kg testsúly feletti gyermekeknek felnőtt adag adható.

Meningitisben az ajánlott adag 40 mg/ttkg 8 óránként.

Alkalmazása vagy iv. bolus injekcióként min 5 perc alatt, vagy infúzióként kb. 15—30 perc alatt adandó be.

A Meronem feloldása bolus-injekciókénti alkalmazásakor steril, desztillált vízzel történik (5 ml/250 mg meropenem). Ez kb. 50 mg/ml koncentrációt biztosít.

A Meronem infúzióként történő alkalmazás céljára vagy steril desztillált vízzel vagy a gyógyszerrel kompatibilis infúziós folyadékkal készítendő el és a továbbiakban 50—200 ml kompatibilis infúziós folyadékkal tovább hígítható.

Ajánlatos a Meronem-oldatot frissen készíteni, jóllehet az elkészített oldat — az alábbi kompatibilis infúziós oldatokkal — szobahőmérsékleten (max. 25 °C) vagy 4 °C-ig lehűtve az alábbi táblázatban jelzett ideig megtartja a hatékonyságát.

	max. 25 °C *óra*	4 °C *óra*
Oldószer		
Desztillált vízzel bólus-injekció	8	48
0,9% NaCl-dal hígított 1—20 mg/ml-es oldat	8	48
5%-os glükóz	3	14
5%-os glükóz + 0,225%-os NaCl	3	14
5%-os glükóz + 0,9%-os NaCl	3	14
5%-os glükóz + 0,15% KCl	3	14
2,5 vagy 10%-os mannitol infúzió	3	14
10%-os glükóz	2	8
5%-os glükóz + 0,02% Na-bikarbonát infúzió	2	8

A kész oldat nem fagyasztható.

A Meronem nem keverhető más gyógyszeroldatokkal.

Az oldat elkészítése és beadása aszeptikus körülmények között történjék.

Mellékhatások: Súlyos mellékhatás ritkán figyelhető meg. Előfordulhat lokális reakció az iv. injekció beadása helyén: gyulladás, thrombophlebitis, fájdalom.

Bőr: bőrpír, viszketés, urticaria.

Gastrointestinalis tünet: hasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés.

Vér: reverzíbilis thrombocythaemia, eosinophilia, thrombocytopenia és neutropenia. Pizitív dierekt vagy indirekt Coombs-reakció alakulhat ki esetenként.

Beszámoltak részleges thromboplastinidő-csökkenésről is.

Májfunkció: bilirubin, transzaminláz, alkalikus foszfatáz és laktát-dehidrogenáz szérumkoncentrációja egyikének vagy többjének reverzíbilis növekedése.

Központi idegrendszer: fejfájás, paraesthesia.

Egyéb: oralis és vaginalis candidosis.

Gyógyszerkölcsönhatások: A probenecid competitive gátolja a meropenem aktív tubularis szekrécióját, ily módon gátolja a kiválasztást, aminek következtében a Meronem kiürülésének felezési ideje, valamint koncentrációja megnő.

Mivel a Meronem működésének hatása és időtartama probenecid nélkül is megfelelő, ezért együtt adagolása probeneciddel nem ajánlott.

A Meronem potenciális hatását más gyógyszerek fehérjemegkötő képességére és az anyagcserére még nem vizsgálták. Azonban fehérjéhez való kötődése alacsony (kb. 2%), ennek következtében más vegyületekkel való kölcsönhatás nem várható. Együttes alkalmazása más gyógyszerekkel nem jár káros gyógyszerkölcsönhatással, jóllehet, a lehetséges gyógyszerkölcsönhatásokról specifikus adatok nem állnak rendelkezésre.

Figyelmeztetés: Felbontott ampulla tartalmát eltenni és később felhasználni tilos.

Májbetegek kezelését a transzaminláz- és a bilirubinszint gondos megfigyelése mellett kell végezni.

Más antibiotikumokhoz hasonlóan a nem érzékeny organizmusok elszaporodhatnak, ezért minden egyes beteg folyamatos megfigyelése szükséges.

Meticillinrezisztens staphylococcus-fertőzés esetén nem ajánlott.

Pseudomembranosus colitis gyakorlatilag minden antibiotikum használatakor felléphet, az enyhe fokútól az életveszélyesig. Ezért antibiotikumok csak nagy elővigyázattal alkalmazhatók olyan betegeknek, akiknek az anamnesisében gastrointestinalis panaszok, különösképpen colitis szerepel. Abban az esetben, ha a beteg az antibiotikumra hasmenéssel reagál, fontolóra kell venni a pseudomembranosus colitis diagnózist. Noha a vizsgálatok azt mutatják, hogy az antibiotikus kezeléshez társuló colitis fő oka általában a Clostridium difficile által termelt toxin, azonban a tünetek kialakulásában egyéb okok is szerepet játszhatnak. Elővigyázatosság szükséges — csakúgy, mint egyéb antibiotikum használatakor — a Meronem monoterápiás alkalmazásakor kritikus állapotban levő olyan betegeknél, akik ismert vagy feltételezett alsó légúti Pseudomonas aeruginosa fertőzésben szenvednek.

Pseudomonas aeruginosa fertőzés kezelésekor rendszeres érzékenységi teszt elvégzése ajánlott.

A Meronem nephrotoxikus gyógyszerrel történő egyidejű adagolása gondos megfontolást igényel.

Terhesség: A Meronem alkalmazásának biztonságosságát még nem értékelték ki. Állatkísérletekben a magzat fejlődésére káros hatással nem volt. A Meronem ezért nem alkalmazható terhesség idején, hacsak a beteg érdeke nem igazolja a magzat potenciális veszélyeztetését. Minden esetben csak az orvos közvetlen felügyelete mellett alkalmazható.

Szoptatás: A Meronem az állati tejben igen alacsony koncentrációban kimutatható. A Meronem ezért nem alkalmazható szoptató anyáknak, hacsak a beteg érdeke nem igazolja a csecsemő potenciális veszélyeztetését.

Túladagolás esetleg előfordulhat a kezelés folyamán, különösen veseelégtelenség esetében. Ilyenkor tüneti kezelést kell alkalmazni. Normális esetben a vesén keresztül gyors kiürülés következik be. Veseelégtelenség esetén a meropenemet és anyagcseretermékeit haemodialysissel lehet eltávolítani.

Eltartása 25 °C alatt. Elkészített oldata az Adagolás fejezet végén közölt időtartamon belül használható fel.

A Meronem oldatot fagyasztani nem szabad.

Megjegyzés: ✠ Kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézeti felhasználásra.

Csomagolás: 10 porüveg 500 mg; 10 porüveg 1000 mg.

Dr. Hardy Gézáné — OGYI Törzskönyvező Osztály

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 1995. október 1-jétől 1995. október 31-ig törzskönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Előállító	Hatóanyag(ok) neve	Hatóanyag(ok) tart.	Hatástani besorolás
CARADONEL 60 mg tabletta	EGIS	terfenadinum micronisatum	60 mg	allergiaellenes szer
CARADONEL szuszpenzió	EGIS	terfenadinum micronisatum	0,72 g/ 120 ml	allergiaellenes szer
BETALOC 50 mg tabletta	EGIS	metoprololium tartaricum	50 mg	béta-receptor-blokkoló
MERONEM 500 mg iv. inj.	ZENECA	meropenemum	500 mg	béta-laktam baktériumellenes szer

Készítmény neve	Előállító	Hatóanyag(ok)		Hatástani besorolás
		neve	tart.	
MERONEM 1000 mg iv. inj.	ZENECA	meropenemum	1000 mg	béta-laktam baktériumellenes szer
MERONEM 500 mg im. inj.	ZENECA	meropenemum	500 mg	béta-laktam baktériumellenes szer
PENTOXIFYLLIN-CHINOIN injekció	CHINOIN	pentoxifyllinum	100 mg	perifériás értágító
PENTOXIFYLLIN-CHINOIN drazsé	CHINOIN	pentoxifyllinum	400 mg	perifériás értágító
CEDAX Baby por orális szuszpenzióhoz	SCHERING PLOUGH/ESSEX CHEMIE	ceftibutenum	1080 mg/ 7500 mg	béta-laktám baktériumellenes szer
IMMUNINE 600 NE Human IX. Faktor-koncentrátum	IMMUNO	IX. Faktor	600 NE	vérzéscsillapító szer
IMMUNINE 1200 NE Human IX. Faktor-koncentrátum	IMMUNO	IX. Faktor	1200 NE	vérzéscsillapító szer
CECLORETTA 125 mg/5 ml granulatum szuszpenzióhoz	LILLY	cefaclorum	1,875 g/ 75 ml	béta-laktam baktérium ellenes szer
CECLOR 250 mg/5 ml granulatum 75 ml szuszpenzióhoz	LILLY	cefaclorum	3,75 g/ 75 ml	béta-laktam baktérium ellenes szer
CECLOR forte 375 mg/5 ml granulatum 75 ml szuszpenzióhoz	LILLY	cefaclorum	5,625 g/ 75 ml	béta-laktam baktérium ellenes szer
NITRODERM TTS 15 tapasz	CIBA	nitroglycerinum	75 mg	szívbetegségben használt vazodilatator
CAPOTEN 12,5 mg tabletta	BMS	captoprilum	12,5 mg	renin-angiotensin rendszerre ható készítmény
CAPOTEN 25 mg tabletta	BMS	captoprilum	25 mg	renin-angiotensin rendszerre ható készítmény
CAPOTEN 50 mg tabletta	BMS	captoprilum	50 mg	renin-agiotensin rendszerre ható készítmény
REGLA pH FORTE rágótabletta	UCB	alumínium hydroxydatum magnesium hydroxydatum magnesium carbonicum	460 mg 220 mg 360 mg	antacidum
ATROVENT inhalációs kapszula	BOEHRINGER INGELHEIM	ipratropium bromatum	0,2 mg	asthmaellenes szer
BERODUAL inhalációs kapszula	BOEHRINGER INGELHEIM	ipratropium bromatum, fenoterolium bromatum	0,04 mg 0,1 mg	asthmaellenes szer
BEROTEC inhalációs kapszula	BOEHRINGER INGELHEIM	fenoterolium bromatum	0,2 mg	asthmaellenes szer
SPERSALLERG szemcsepp	CIBA VISION	antazolinium chloratum tetryzolinium chloratum	5,0 mg 4,0 mg	allergiaellenes szer
DONA 200 S kapszula	ROTTAPHARM	glucosaminium sulfuricum	250 mg	gyulladásgátló és rheumaellenes szer
DONA 200 S por oldat készítéséhez	ROTTAPHARM	glucosaminium sulfuricum	1500 mg	gyulladásgátló és rheumaellenes szer
ISDN-AL 10 tabletta	ALIUD Pharma	isosorbidum dinitricum	10 mg	szívbetegségben használt vasodilatator
ISDN-AL 20 retard kapszula	ALIUD Pharma	isosorbidum dinitricum	20 mg	szívbetegségben használt vasodilatator
ISDN-AL 40 retard kapszula	ALIUD Pharma	isosorbidum dinitricum	40 mg	szívbetegségben használt vasodilatator
ISDN-AL 60 retard kapszula	ALIUD Pharma	isosorbidum dinitricum	60 mg	szívbetegségben használt vasodilatator
ISDN-AL 80 retard kapszula	ALIUD Pharma	isosorbidum dinitricum	80 mg	szívbetegségben használt vasodilatator

Készítmény neve	Előállító	Hatóanyag(ok) neve	Hatóanyag(ok) tart.	Hatástani besorolás
OLYNTH 0,05% orrcsepp	GÖDECKE PARKE DAVIS	xylometazolinium chloratum	5 mg/10 ml	orr-oedema csökkentő és lokális nazalis készítmény
OLYNTH 0,05% orrspray	GÖDECKE PARKE DAVIS	xylometazolinium chloratum	5 mg/10 ml	orr-oedema csökkentő és lokális nazalis készítmény
OLYNTH 0,1% orrcsepp	GÖDECKE PARKE DAVIS	xylometazolinium chloratum	10 mg/10 ml	orr-oedema csökkentő és lokális nazalis készítmény
OLYNTH 0,1% orrcsepp utántöltő oldat	GÖDECKE PARKE DAVIS	xylometazolinium chloratum	10 mg/10 ml	orr-oedema csökkentő és lokális nazalis készítmény
OLYNTH 0,1% adagolópumpás orrspray	GÖDECKE PARKE DAVIS	xylometazolinium chloratum	10 mg/10 ml	orr-oedema csökkentő és lokális nazalis készítmény
OLYNTH 0,1% orrspray	GÖDECKE PARKE DAVIS	xylometazolinium chloratum	10 mg/10 ml	orr-oedema csökkentő és lokális nazalis készítmény
OLYNTH 0,1% orrgél	GÖDECKE PARKE DAVIS	xylometazolinium chloratum	10 mg/10 ml	orr-oedema csökkentő és lokális nazalis készítmény
OLYNTH 0,1% adagolópumpás orrgél	GÖDECKE PARKE DAVIS	xylometazolinium chloratum	10 mg/10 ml	orr-oedema csökkentő és lokális nazalis készítmény
GENTAMYTREX szemcsepp	Dr. MANN	gentamicinum sulfuricum	5 mg	gyulladásgátló szer
LIPOSTAT 10 mg tabletta	BMS	pravastatinum	10 mg	szérum-lipidszint csökkentő
LIPOSTAT 20 mg tabletta	BMS	pravastatinum	20 mg	szérum-lipidszint csökkentő
DOXYCYCLIN AL 100 kapszula	ALIUD Pharma	doxycyclinum	100 mg	systemás baktérium-ellenes szer
DOXYCYCLIN AL 200 kapszula	ALIUD PHARMA	doxycyclinum	200 mg	systemás baktérium-ellenes szer
NAVELBIN 10 mg/1 ml injekció	PIERRE FABRE	vinorelbinum	10 mg/1 ml	növényi alkaloida készítmény
NAVELBIN 50 mg/5 ml injekció	PIERRE FABRE	vinorelbinum	50 mg/5 ml	növényi alkaloida készítmény
LAEVOLAC LAKTULÓZ 200 ml szirup	LAEVOSAN	lactulosum (50%)	268 g	hashajtó készítmény
PULMICORT 50 μg/adag inhalációs aerosol, adapteres	ASTRA	budesonidum	50 μg/adag	asthmaellenes szer
PULMICORT 200 μg/adag inhalációs aerosol, adapteres	ASTRA	budesonidum	200 μg/adag	asthmaellenes szer
SEDERGINE pezsgőtabletta	BMS	ascorbic acid acetylsalicylic acid	200 mg 330 mg	láz- és fájdalom-csökkentő
METHOTREXATE-TEVA 5 mg/2 ml injekció	TEVA	methotrexatum	5 mg	antimetabolit (citosztatikum)
METHOTREXATE-TEVA 50 mg/2 ml injekció	TEVA	methotrexatum	50 mg	antimetabolit (citosztatikum)
METHOTREXATE-TEVA 100 mg/4 ml injekció	TEVA	methotrexatum	100 mg	antimetabolit (citosztatikum)
METHOTREXATE-TEVA 200 mg/8 ml injekció	TEVA	methotrexatum	200 mg	antimetabolit (citosztatikum)
METHOTREXATE-TEVA 500 mg/20 ml injekció	TEVA	methotrexatum	500 mg	antimetabolit (citosztatikum)
METHOTREXATE-TEVA 1000 mg/40 ml injekció	TEVA	methotrexatum	1000 mg	antimetabolit (citosztatikum)
METHOTREXATE-TEVA 1000 mg/10 ml injekció	TEVA	methotrexatum	1000 mg	antimetabolit (citosztatikum)
METHOTREXATE-TEVA 5000 mg/50 ml injekció	TEVA	methotrexatum	5000 mg	antimetabolit (citosztatikum)
LEUKERAN 2 mg tabletta	WELLCOME	chlorambucilum	2 mg	alkylező-szer (citosztatikum)
CONTROLOC intesztinoszolvens tabletta	BYK GULDEN	pantoprazolum	40 mg	peptikus fekély kezelésére szolgáló gyógyszer
ANDREWS ANTACID tabletta	STERLING HEALTH	calcium carbonicum magnesium carbonicum		antacidum

Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Országos Gyógyszerészeti Intézet forgalomba hozatali engedélyével — a Népjóléti Közlönyben történő kihirdetés után — kerülhetnek forgalomba.

Dr. Hardy Gézéné — OGYI Törzskönyvező Osztály
(1051 *Budapest,* Zrínyi utca 3.)

90 Ft

Orvosi Hetilap

1995. december 24. 136. évfolyam — 52. szám

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1099 Budapest Nagyvárad tér 4.

A zsíranyagcsere-zavarok gyógyszeres kezelésének gazdasági vonatkozásai (Költség-hatásosság elemzés)
Reiber István dr., Gógl Árpád dr. 2827

KLINIKOPATOLÓGIAI TANULMÁNYOK

Rosszindulatúságot utánzó hámatípiák cytologiai jellegzetességei bronchus kefebiopsziás anyagon
Zsiray Miklós dr., Appel Judit dr. 2833

DIAGNOSZTIKAI PROBLÉMÁK

A congenitalis adrenalis hyperplasia gyakoribb nem klasszikus formáinak diagnosztikája
Sólyom János dr., Halász Zita dr., Hosszú Éva dr., György István dr., Niederland Tamás dr., Reijo Vihko dr., Homoki János dr. 2837

TERÁPIÁS KÉRDÉSEK

Egy hatásos antiemetikum (ondansetron) jelentősége a malignus hematológiai betegségek szupportív kezelésében
Iványi János László dr. 2843

KAZUISZTIKA

Cutan melanoma malignum gastrointestinalis metastasisaiból származó életet fenyegető vérzés
Sebesi Judit dr., Kuklis Balázs dr., Iliás Lajos dr. 2849

HORUS

Philippe Pinel: a modern psychiatriai szemlélet megalapítója (1745—1826)
Walsa Róbert dr. 2853

Franklin Delano Roosevelt kórrajza (1882—1945)
Pék László dr. 2855

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2859

ELŐFIZETÉSI FELHÍVÁS 1996-RA 2847

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2852

MEGJELENT 2873

GYÓGYSZER HÍRADÓ 2874

Kellemes karácsonyi ünnepeket és boldog új évet kívánunk Kedves Olvasóinknak

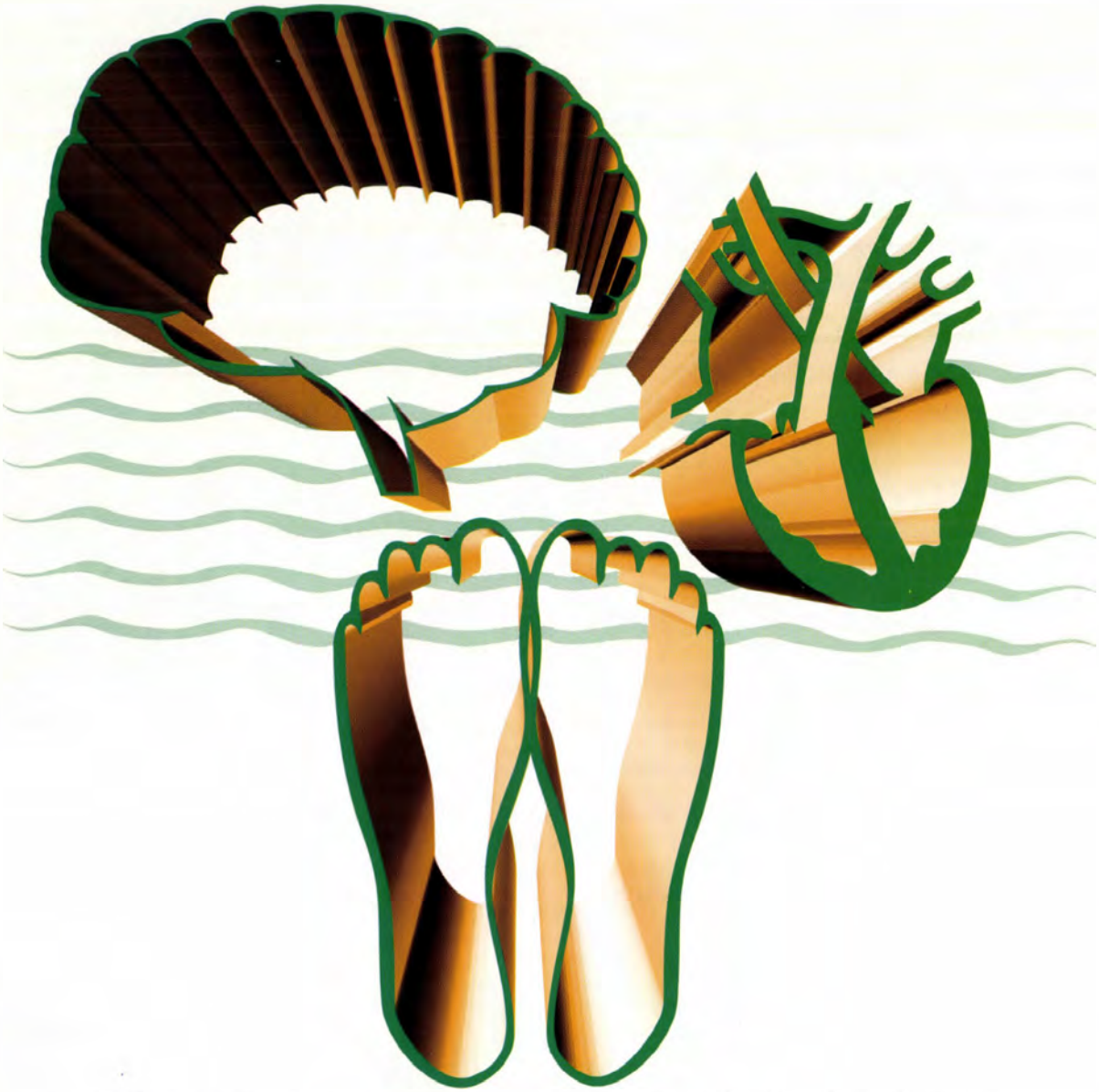
Springer

Markusovszky Alapítvány

ORV. HETIL. HU ISSN 0030-6002 — 136 (1995) 52 — 2825—2880 — Printed on acid-free paper

TICLID®

250 mg filmtabletta



Vezető szerep a trombózis és a vaszkuláris kórképek kezelésében

A gyógyszeralkalmazási előirat teljes szövegét az "Útmutató a gyógyszerkészítmények rendelésére" c. kiadvány tartalmazza.

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.
H-1045 Budapest, Tó u. 1-5. Telefon: 169-0900 Fax: 169-0282

sanofi WINTHROP

Hungarian Medical Journal

December 24, 1995. Volume 136. No. 52.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Economic aspects of drug treatment of dyslipoproteinemia (A cost-effectiveness analysis)
Reiber, I., Gógl, Á. 2827

CLINICOPATHOLOGICAL STUDIES
Cytological characteristics of atypical epithelial abnormalities imitating malignancy, in a material obtained by bronchial brush biopsy
Zsiray, M., Appel, J. 2833

PROBLEMS OF DIAGNOSTICS
Diagnosis of non-classical congenital adrenal hyperplasia
Sólyom, J., Halász, Z., Hosszú, É., György, I., Niederland, T., Reijo, V., Homoki, J. 2837

THERAPEUTIC QUESTIONS
Impact of an antiemetic drug (ondansetron) on the supportive treatment of haematological malignancies
Iványi, J. L. 2843

CASE REPORTS
Life-threatening bleeding originating from gastrointestinal metastases of cutaneous melanoma malignum
Sebesi, J., Kuklis, B., Iliás, L. 2849

HORUS
Philippe Pinel have established the modern psychiatrical aspect
Walsa, R. 2853

Franklin Delano Roosevelt's pathography (1882—1945)
Pék, L. 2855

FROM THE LITERATURE 2859

PUBLISHED PAPERS 2873

DRUG NEWS 2874

Előfizetésben terjeszti a Magyar Posta Rt.
Előfizethető a hírlapkézbesítőknél és a Hírlapelőfizetési Irodában (Budapest, XIII., Lehel u. 10/a., levélcím: HELIR, Budapest 1900 tel.: 270-2229), ezen kívül Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapüzletági Igazgatósága kerületi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban vagy postautalványon, valamint átutalással a HELIR 215—96162 pénzforgalmi jelzőszámra.
Előfizetési díj egy évre 4704,— Ft, félévre 2352,— Ft, negyedévre 1176,— Ft, 1 hónapra 392,— Ft, egyes szám ára 90,— Ft

Orvosi Hetilap

136. évfolyam 52. szám — 1995. december 24.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Elemzett Szerkesztő KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

Alapította — Established by

MARKUSOVSZKY LAJOS
1857

Főszerkesztő — Editor in Chief

FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes — Deputy Editor

KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság — Editorial Board

Árky István dr., Boda Domokos dr., Braun Pál dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztők — Editors

Betkó János dr., Btage Zsuzsanna dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézáné dr., Hidvégi Jenő, Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Papp Miklós dr. (fmts), Pár Alajos dr., Regöly-Mérei János dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület — Advisory Board

Brooser Gábor dr., de Châtel Rudolf dr., Forgács Iván dr. és Lépes Péter dr.

Nemzetközi tanácsadó testület — International Advisory Board

Elnök — President

G. CSOMÓS (Hamburg)

G. Ács (New York), R. Berensmann (Stuttgart), M. Classen (München), P. Ferenci (Wien), M. Hahn (Erlangen), L. Iffy (New Jersey), N. J. Lygidakis (Amsterdam), N. McIntyre (London), K. Meyer zum Büschenfelde (Mainz), G. Nagy (Sidney), L. Okolicsanyi (Padova), J. Reichen (Bern), H. Thaler (Wien), K. Tsuji (Tokyo), G. Weber (Indianapolis)

Kiadja a Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest, VII., Wesselényi u. 28. 1075. Levélcím: Budapest 7., Pf.: 142. 1410.
Telefon: (361) 2510-099. Telefax: (361) 2515-973
A kiadásért felel: Prof. Dr. Árky István ügyvezető igazgató
Szerkesztőség: Budapest, VII., Wesselényi u. 28. 1075. Levélcím: Budapest 7., Pf. 142. 1410. Telefon: (361) 2515-892. Telefax: (361) 2515-973
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr 95.26245.
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 ISSN 0030—6002

biovital®

VITAMINOK
- a szervezete erősítésére
- a sejtek védelmére
- a bőre egészsége érdekében

- antioxidáns
- alkalmazása ajánlott időskorban, terhesség ill. klimaktérium idején
- az ellenállóképesség fokozására
- fertőző betegségek megelőzésére
- vitaminok a bőr, a haj és a körmök számára

A **BIOVITAL® VITAMIN E** kapszula közgyógyellátottak részére térítésmentesen felírható!

A **BIOVITAL®** vitaminok a gyógyszertárakban vény nélkül kaphatók.

Részletes információ a betegtájékoztatóban található.
Amennyiben kérdése van, forduljon bizalommal gyógyszerészéhez vagy irodánkhoz!

RHÔNE-POULENC RORER
A. NATTERMANN & CIE. GMBH

RHÔNE-POULENC HUNGÁRIA Kft.
1012 Budapest, Pálya u. 9. Tel.: 201-55-99

A zsíranyagcsere-zavarok gyógyszeres kezelésének gazdasági vonatkozásai (Költség-hatásosság elemzés)

Reiber István dr. és Gógl Árpád dr.

Szent György Kórház, Székesfehérvár, I. Belgyógyászat (osztályvezető főorvos: Gógl Árpád dr.)

A szerzők a különböző lipidcsökkentő gyógyszerek éves költségét hasonlították össze különös tekintettel azok LDL-cholesterin (LDL-C) csökkentő hatására. Az egyes lipidcsökkentő gyógyszerek 1 évre vetített fogyasztói árát, TB-támogatási költségét és az 1%-os low density lipoprotein-cholesterin-csökkentés éves költségét számították ki és vetették össze egymással. Az alacsony dózisban (10—20 mg) adott hydroxy-methylglutaryl-koenzim A reduktáz gátlók éves költsége alig magasabb a fibrátokénál, ugyanakkor LDL-C csökkentő hatásuk 1,5—2-szeres. Az 1% LDL-C csökkentés költsége alapján a statinokat még a jelenlegi rendszerben is kedvező költség-hatásosság jellemzi. A nemzetközi útmutatókban elfogadott primer és szekunder prevenciós kritériumok alapján a statinok jelentik a legmegfelelőbb gyógyszert mind a gazdasági, mind a cholesterincsökkentés szempontjából.

Kulcsszavak: dyslipoproteinaemia, low density lipoprotein-cholesterin, lipidcsökkentő kezelés, költség-hatásosság

Economic aspects of drug treatment of dyslipoproteinemia. A cost-effectiveness analysis. The aim of the study was to compare the cost of one year treatment of various lipid lowering drugs with respect to their low density lipoprotein-cholesterol lowering effect. The yearly costs of each drug are compared to the success rate, whereby an index of yearly therapy costs and 1% change per low density lipoprotein-cholesterin was calculated. The cost of lipid lowering treatment with low dosages (10—20 mg) of hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors is scarcely higher than with fibrate, but they have 1.5—2-fold low density lipoprotein-cholesterol lowering effect. Our analysis revealed a favourable cost-effectiveness profile of statins with respects to cost of 1% decreas of low density lipoprotein-cholesterol. To meet the criteria of international guidelines in primary and secundary prevention statins are the best drug of choice both economic and cholesterol lowery point of view.

Key words: dyslipoproteinemia, low density lipoprotein-cholesterol, lipid lowering therapy, cost-effectiveness

Magyarországon is a vezető halálokok a szív- és érrendszeri betegségek és azok szövődményei. A lakosság több mint 50%-a az atherosclerosis talaján kialakult valamilyen betegség következtében hal meg. A serum emelkedett LDL-cholesterin koncentrációja jelentős rizikótényezője a korai és progrediáló atherosclerosis kialakulásának. A nagy epidemiológiai és intervenciós vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy az 5,2 mmol/l feletti össz-cholesterin, illetve a 4,0 mmol/l feletti LDL-cholesterin-szint fokozott coronariabetegség-rizikót jelent (6). Számos tanulmány bizonyítja, hogy a lipid status rendezésével kedvezően befolyásolható az érrendszer atheroscleroticus folyamata, és ezáltal szignifikánsan csökkenthető az ISZB és az egyéb vaszkuláris betegség okozta halálozás, mind a primer, mind a szekunder prevenció keretében (7, 9).

A kardiovaszkuláris megbetegedések morbiditásának és mortalitásának csökkentéséhez hozzájáruló intézkedések nem csak egyszerűen orvosi problémát, de az egészségügy financiális kihívását is jelentik (11). Az ismert gazdasági környezet miatt teljesen indokoltan és szükségszerűen reformálódó magyar egészségügyi támogatási rendszerben az ISZB szempontjából kitüntetett szereppel bíró dyslipoproteinaemia típus, a hypercholesterinaemia kezelésének gyógyszerei sajnos hatékonyságuknak nem megfelelően támogatottak.

Ez ideig hiányoznak hazánkban a különböző lipidparaméter (cholesterin, triglycerid) változásokon alapuló költség-hatásosság számítások, ezért e munka célja az egyes lipidcsökkentő gyógyszerek éves költségeinek elemzése azok LDL-cholesterin csökkentő hatása alapján. A triglycerid változásának értékelésével a továbbiakban nem foglalkozunk, mivel a hypertriglyceridaemia hatásos gyógyszerei továbbra is vitathatatlanul a fibrátok, illetve a nikotinsav derivátum acipimox, melyek vagy az alaplistán,

Rövidítések: ISZB = ischaemiás szívbetegség; RF = rizikófaktor; T-C = összcholesterin; LDL-C = low density lipoprotein-cholesterin; HDL-C = high density lipoprotein-cholesterin; HMG-CoA = 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A; TB = Társadalombiztosítás, PTCA = percutan transluminalis angioplasitca; F = fibrát; A = acipimox; C = colestipol; FL = fluvastatin; L = lovastatin; S = simvastatin

vagy a közgyógyellátási listán (vagy mindkettőn!) szerepelnek, így ezek a betegek széles köre számára kedvező áron elérhetőek (4).

Módszer

A különböző kezelési eljárások gazdaságossági elemzéséhez alapvetően 3 lehetőség adódik: 1. Bizonyos időtartam költségének számítása (napi, havi, évi költség). 2. Valamilyen hatásra vonatkoztatott költség (pl. LDL-cholesterin). 3. Bizonyos beavatkozásra vonatkoztatott költség-hatásosság elemzés (pl. YOLS = Costs per Year of Live Saved vagy QUALYS = Quality Adjusted Live Years) (11).

E dolgozatban összevetjük az egyes lipidcsökkentő gyógyszerek:

a) éves költségét fogyasztói áruk (1995. május végén) és támogatottságuk alapján azok LDL-cholesterin csökkentő hatása tükrében;

b) az 1% LDL-cholesterin csökkentésre vetített éves költségét;

c) LDL-cholesterin csökkentő hatását a különböző célértékeket figyelembe véve a három indikációs csoport: A) tünetmentes egyén (rizikófaktor és ISZB nélkül), B) 2 vagy több rizikófaktor (RF), de ISZB nélküli, és C) igazolt ISZB-vel rendelkező [enyhe hypercholesterinaemiás (EHC), ill. közepesen hypercholesterinaemiás (KHC)] beteg esetén.

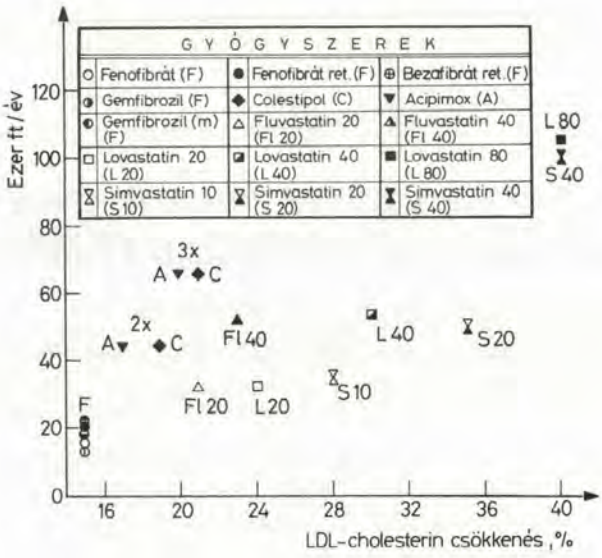
Az elemzésbe az összes Magyarországon elérhető és bejegyzett lipidcsökkentő gyógyszert bevontuk: fenofibrát (Lipanthyl, Lipidil), bezafibrát (Bezalip retard), gemfibrozil (Gevilon, Innogem), colestipol (Colestid), acipimox (Olbetam), fluvastatin (Lescol), lovastatin (Mevacor), simvastatin (Zocor).

Az LDL-cholesterin csökkentésre vonatkozó adatokat nagy nemzetközi és különböző multicentrikus vizsgálatokból, valamint Lipid Szakrendelésünk tapasztalataiból vettük (1).

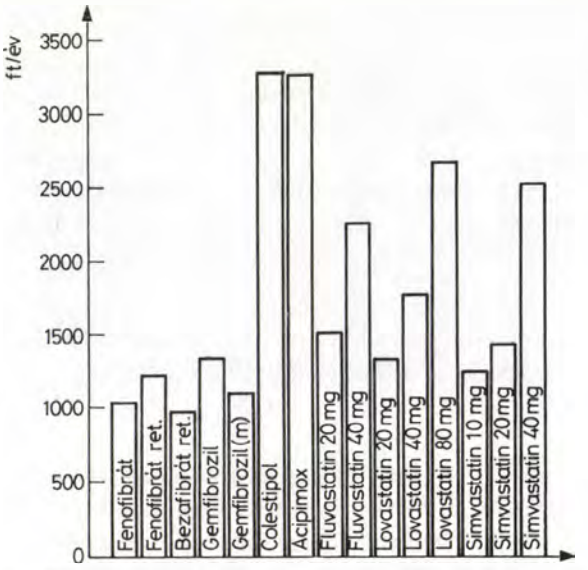
Eredmények

Az *1. ábrán* láthatóan az elsősorban triglycerid-csökkentő tulajdonságú fibrátok 15—20 ezer Ft/éves költséggel csak mérsékelt (max. 15—20%) LDL-C csökkenést eredményeznek. A még elviselhető, komolyabb mellékhatásokat nem okozó dózisban adott epesavkötő gyanta (colestipol) és a nikotinsav derivátum (acipimox) ára közel azonos, amely azonban 2—3-szorosa a fibrátokénak, és LDL-C csökkentő hatásuk 18—23%-os. Sajnos a napi dózisok további emelése a szerényen fokozódó hatáshoz viszonyítva aránytalanul megemeli a költségeket és a fellépő mellékhatások valószínűségét is. Az alacsony dózisú (10—20 mg) HMG-CoA reduktáz gátlók évi 30—35 ezer Ft-ért 24—28%-os LDL-C csökkentést biztosítanak tartósan, szinte mellékhatásmentesen. Kiemelendő, hogy a legkisebb dózisú (10 mg) simvastatin a leghatásosabb e csoportban. A kétszeres dózisú statinok (20—40 mg) 50—52 ezer Ft/év költséggel az LDL-C-t 29—35%-kal csökkentik. Az ajánlások szerinti maximális dózisú statin (80 mg lovastatin vagy 40 mg simvastatin) adásának éves költsége 100 ezer Ft körüli, de 40%-os vagy e feletti csökkenést más lipidcsökkentő gyógyszerrel nem lehet elérni. A fogyasztói árak ismeretében a beteg által fizetendő éves költség könnyen kiszámítható.

Ha az éves kezelési költséget az 1% LDL-cholesterin csökkentésre számítjuk ki, akkor egyértelműbben látható, hogy a kis dózisú statinok a fogyasztói áruk alapján sem-



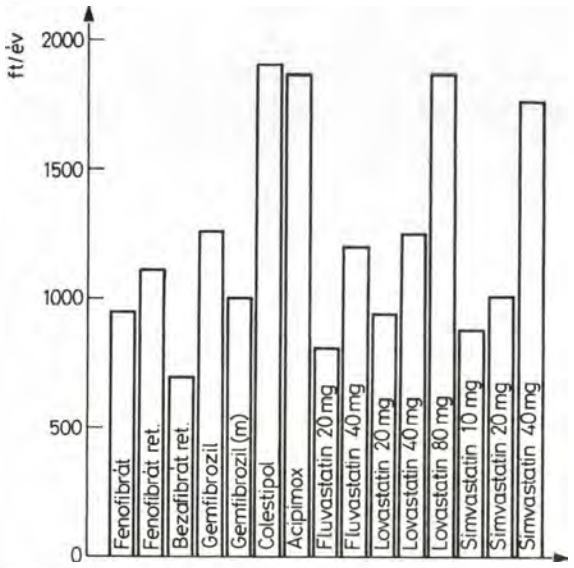
1. ábra: A lipidcsökkentő gyógyszerek éves költségének (fogyasztói ár) és LDL-C-csökkentő hatásának viszonya



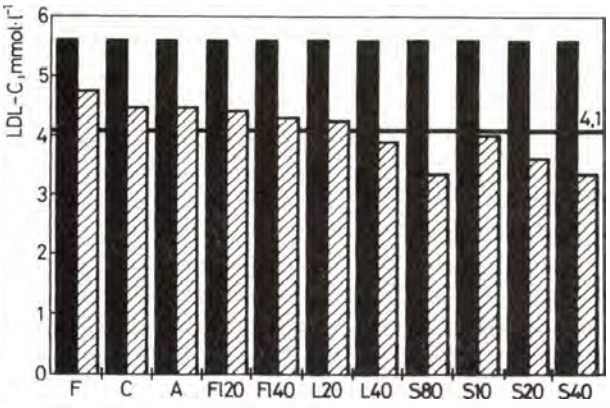
2. ábra: Az 1% LDL-C-csökkentés évi költsége a fogyasztói ár alapján

mivel sem drágábbak a fibrátoknál *(2. ábra)*, ugyanakkor a TB általi támogatottságuk több száz forinttal szerényebb a triglycerid-csökkentő gyógyszereknél *(3. ábra)*. A fogyasztói ár és a támogatás különbözete az az összeg, amelyet a beteg a patikában fizet, így érthetővé válik a cholesterin-csökkentő gyógyszerek drágaságának oka. Az eddigiekből az is látható, hogy a statinok dózisának emelésével a költségek fokozódása kisebb mértékű a hatás növekedéséhez képest.

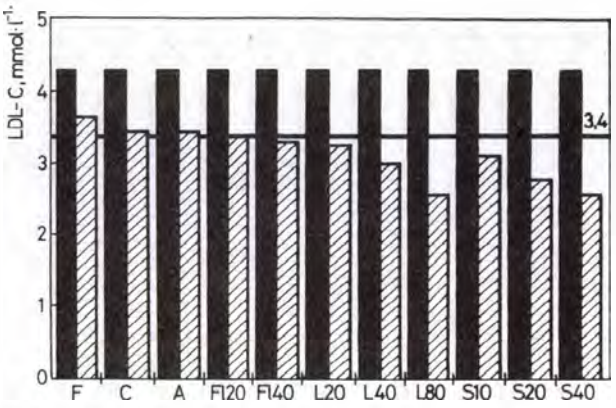
A különböző hatástani csoportú lipidcsökkentő gyógyszer terápiás eredményének eltéréseire akkor világíthatunk rá igazán, ha az LDL-C csökkenéseket a nemzetközi állásfoglalások szerinti célértékek viszonylatában is összehasonlítjuk (16).



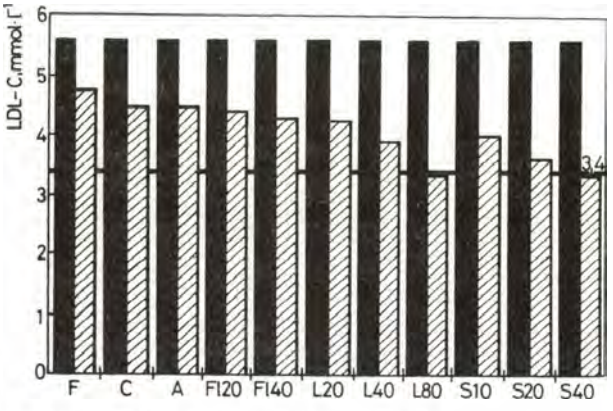
3. ábra: Az 1% LDL-C-csökkentés évi támogatottsága



4. ábra: A gyógyszerek hatása egy tünetmentes, hypercholesterinaemiás (T-C = 7,8 mmol/l) egyénnél



5. ábra: Kettő vagy több rizikófaktor és mérsékelten emelkedett cholesterin (T-C = 6,5 mmol/l)



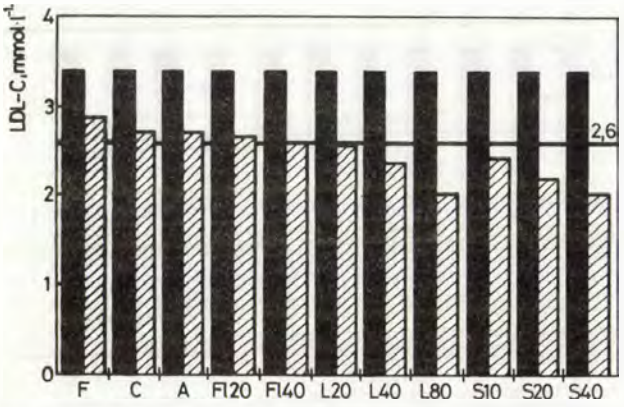
6. ábra: Több rizikótényezővel rendelkező hypercholesterinaemiás (T-C = 7,8 mmol/l) egyén

A) Ha egy egészségesnek tartott, panasz- és tünetmentes középkorú egyént veszünk, akinek az össz-cholesterin (T-C) szintje 7,8 mmol/l (HDL-C: 1,2 mmol/l; TG: <2,3 mmol/l; tehát az LDL-C a Friedewald-képlet alapján: 5,6 mmol/l) és a cholesterin-/zsírszegény diétával további javulás a lipid statusban nem érhető el, a *4. ábrán* láthatóan fibráttal, gyantával vagy acipimoxszal a kívánatos 4,1 mmol/l alatti LDL-C szint nem érhető el, míg kis, ill. középdózisú HMG-CoA reduktáz gátlóval az optimális tartományba csökkenthető az LDL-C. Míg a lovastatin 40 mg napi adaggal, addig a simvastatin már 10 mg napi egyszeri adásával eléri a szükséges csökkenést.

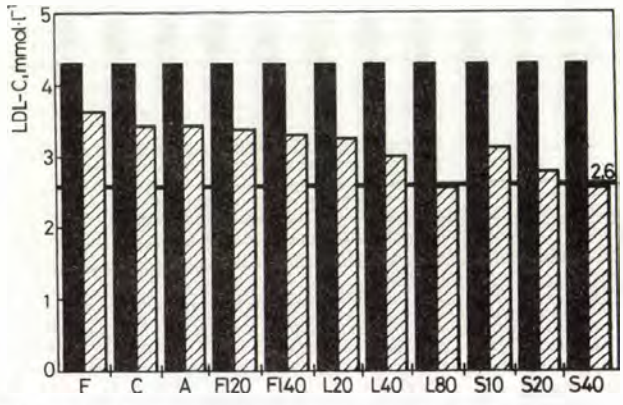
B) A következő esetben az össz-cholesterin szintje: 6,5 mmol/l (HDL-C: 1,2 mmol/l; TG: <2,3 mmol/l; tehát LDL-C: 4,3 mol/l), emellett 2 vagy több ún. kardiovaszkuláris rizikótényezője (pl. férfinem, hypertonia, szülőknél korai myocardialis infarctus...) van, de nincs kimutatható érbetegsége és nincs arra jellemző panasza (pl. angina pectoris) sem. A kívánatos LDL-C határérték (3,4 mmol/l) alá itt is csak a különböző statinok adásával juthatunk *(5. ábra)*. Ebben az esetben már a 20 mg fluvastatin, ill. lovastatin vagy a 10 mg simvastatin elégséges lehet a kívánt hatáshoz. Természetesen ha a kezdeti LDL-C érték 4,3 mmol/l-nél magasabb, akkor kizárólag csak magasabb dózisú statinok jelenthetnek hatásos megoldást, mint ahogy az a *6. ábrán* látható, ahol csak a 80 mg lovastatin, ill. a 40 mg simvastatin tudja 3,4 mmol/l alá csökkenteni az LDL-C szintet.

Ha a rizikótényezők között diabetes mellitus és szekunder vagy primer hypertriglyceridaemia, ill. kevert hyperlipidaemia szerepel (TG>2,3 mmol/l), és az emelkedett triglycerid érték a domináló, ilyenkor egy fibrát az első választandó lipidcsökkentő gyógyszer (2). A triglycerid csökkenése maga is eredményezhet további T-C csökkenést és HDL-C emelkedést.

C) A *7. ábrán* egy myocardialis infarctuson átesett enyhe hypercholesterinaemiásnak (EHC) tekintett egyén szerepel (T-C: 5,6 mmol/l; HDL-C: 1,2 mmol/l; TG: <2,3 mmol/l; tehát LDL-C: 3,4 mmol/l). Az utóbbi évek regressziós vizsgálatai alapján ily esetben a szekunder prevenciós cél a 2,6 mmol/l alatti LDL-C szint (13). Tehát esetünkben a „jónak" tűnő kiindulási érték is már a gyógyszeres kezelés indikációját jelenti. Az ábrán látható, hogy a statinok különböző dózisokban (40 mg fluvastatin,



7. ábra: Myocardialis infarctus után enyhe hypercholesterinaemia (T-C = 5,6 mmol/l) esetén



8. ábra: Közepesen hypercholesterinaemiás (T-C = 6,5 mmol/l) myocardialis infarctuson átesett egyén

ill. 20 mg lovastatin vagy 10 mg simvastatin) a kívánt tartományba csökkentik az LDL-C szintjét, a fibrátok LDL-C csökkentő hatása itt is elégtelennek bizonyul.

A *8. ábra* egy közepesen hypercholesterinaemiás (KHC) (T-C: 6,5 mmol/l; HDL-C: 1,2 mmol/l; TG: <2,3 mmol/l; tehát LDL-C: 4,3 mmol/l!) myocardialis infarctuson átesett egyént mutat, ahol a 2,6 mmol/l alatti LDL-C szint egyértelműen csak a nagy dózisú statinokkal (80 mg lovastatin, ill. 40 mg simvastatin) érhető el és tartható tartósan ezen a kedvező szinten.

Megbeszélés

Általánosan ismert tény, hogy az egészségügy finanszírozására egyre korlátozottabb lehetőségek állnak rendelkezésre. Ugyanakkor aggasztóak a magyar lakosság egészségi állapotának egyre romló mutatói, ahogyan azt a morbiditási és mortalitási statisztikák adatai is mutatják. A halaszthatatlan egészségpolitikai és gazdasági döntések között elsődlegességet kell élveznie a kardiovaszkuláris megbetegedések előfordulását és halálozását visszaszorító primer és szekunder prevenciónak.

Természetesen tisztában kell lenni azzal is, hogy a lakosság kellő felvilágosítása, nevelése, a megelőzés fontosságának tudatosítása nélkül jelentős eredmény, javulás nem várható és ebben a média szerepe nem hangsúlyozható eléggé. Mindenki számára egyértelmű kell hogy legyen az a tény, hogy bizonyos életmód-változtatással (rendszeres mozgás, egészséges étkezés...), káros szokások elhagyásával (dohányzás, alkohol) lehetséges a legolcsóbb, legbiztonságosabb és leghatásosabb prevenció. Külföldi tanulmányokból tudjuk, hogy az egészségesebb, azaz zsír- és cholesterin-szegény táplálkozás nemhogy költségesebb lenne, de az egyes háztartások számára megtakarítást is hozhat (nem beszélve a cigaretta és az alkohol elhagyásából származó megtakarításról!).

Persze az idő előtti atherogenesis kedvező befolyásolásához szükséges lipid status változáshoz gyakran gyógyszeres kezelés válik szükségessé, mégpedig évekig, évtizedekig. A hyperlipidaemiák hatásos kezelésének alapvető szempontja, hogy a megfelelő diagnosztikán alapuló adekvát gyógyszerrel történjen a terápia.

Nyilvánvaló, hogy a tiszta hypertriglyceridaemiánál és a kevert hyperlipidaemiák nagy részénél a fibrátok mutatják a legkedvezőbb költség-hatásosság profilt. Ugyanez már nem mondható el az LDL-C szint emelkedettsége esetén. A hypercholesterinaemiában ez ideig a HMG-CoA reduktáz gátlók rendelkeznek magasabb áruk ellenére a legkedvezőbb költség-hatásosság aránnyal. Az atherogenesis prevenciója szempontjából további fontos tulajdonsága a statinoknak, hogy egyidejűleg a HDL-C szintet is emelik (10% körül).

Nemzetközi és szakmailag széles körű (kardiológusok, epidemiológusok, lipidológusok) konszenzus van kialakulóban arról, hogy a cholesterincsökkentés körül időnként felbukkanó kétkedő hangoknak egy jól definiált betegcsoportban semmi helye nincs: a már kialakult érbetegségben szenvedő vagy myocardialis infarctuson átesett egyének jelentős száma ez (12). Az utóbbi években lezáródott és publikált különböző szekunder prevenciós (intervenciós) vizsgálatok eredményei nem hagynak kétséget afelől, hogy az infarctuson átesett betegeknél az LDL-C csökkentése kedvezően befolyásolja a kardiovaszkuláris események és az összhalálozás alakulását is (3).

Az angiográfiás kontrollal végzett vizsgálatok [MARS, CCAIT (lovastatin) (17), MAAS (simvastatin) (8), REGRESS (pravastatin) (5)] sora azt mutatja, hogy a 30—40% körüli LDL-C csökkentés lassíthatja az atherogenesis progresszióját, sőt fokozott regresszió mutatható ki a nem kezelt egyénekhez képest. A korrekt, komputervezérelt mérések tükrében ez a stenosisok csökkenését, a meglévő plakkok visszafejlődését, ill. kevesebb új plakk képződését, azaz összességében az áramlási mutatók javulását jelenti (15). Ami ezen vizsgálatok még fontosabb tanulsága, hogy a pár tized, ill. század mm átmérő növekedés következtében jelentős javulás figyelhető meg a klinikumban (csökken az angina pectoris, a reinfarctus; csökkenő PTCA, ill. bypass igény).

Az eddigi legnagyobb szekunder prevenciós vizsgálatban (Scandinavian Simvastatin Survival Study) (4S) a maga 35%-os LDL-C csökkenésével az 5,4 év követés alatt 30%-kal kevesebb összhalál és 42%-kal kevesebb koszo-

rúérhalál jelentkezett (14). Ugyanakkor a nem kardiovaszkuláris halálesetek száma nem nőtt. Az utóbbi adat jelentősége abban áll, hogy ez az első olyan intervenciós vizsgálat, ahol már előre célként szerepelt az összhalálozás alakulásának figyelése (primer végpont). A placebo csoportban 28%-ban jelentkezett újabb érrendszeri esemény, a simvastatin csoportban ez 19% volt (a további éresemény veszélyének 34%-os csökkenése!).

Az atherosclerosis talaján kialakuló kardiovaszkuláris szövődménybetegségek megelőzésében, kezelésében számtalan közvetlen és közvetett tényező játszik szerepet és ezeket figyelembe is kell venni e krónikus betegségcsoport kezelésköltségének elemzésében.

A jelen munka az atherogenesis kulcstényezőjének az LDL-C szint változása tükrében vizsgálta a különböző hatástani csoportba tartozó lipidcsökkentő gyógyszerekkel végzett kezelés költségeit. A bemutatott összefüggések alapján kijelenthető, hogy a jelenleg is formálódó gyógyszer-támogatási rendszernek lehetővé kell tennie, hogy a dyslipoproteinaemiák minden formájának a kezelése árban egyformán elérhető legyen az érintettek számára. Különösképpen a szekunder prevenció gyógyszereinek, a statinoknak a támogatását kell újragondolni és szerepüket újraértékelni. Hozzávetőleges adataink vannak arról, hogy a lipidcsökkentő gyógyszerre szorulóknak csak elenyésző hányada (10% alatt)!) részesül ilyen kezelésben. Ebből 1992-ben a triglycerid-csökkentők részesedése 80% feletti volt (10). Igaz, hogy azóta több statin is megjelent a hazai választékban, de az ismert árviszonyok miatt az arány jelentősen nem változhatott. Szakmailag megengedhetetlen, hogy ezen alternatíva nélkül álló gyógyszerek valamelyike ne szerepeljen az alaplistán.

IRODALOM: 1. *Blum, C. B.:* Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. Am. J. Cardiol., 1994, *73,* 3D-11D. — 2. *Frick, M. H., Elo, O., Haapa, K. és mtsai:* Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. N. Engl. J. Med., 1987, *317,* 1237—1245. — 3. *Gould, A. L., Rossouw, J. E., Santanello, N. c. és mtsai:* Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. Circulation, 1995, *91,* 2274—2282. — 4. *Hunninghake, D. B., Peters, J. R.:* Effects if fibric acid derivates on blood lipid and lipoprotein levels. The American J. Med., 1987, *83,* 44—49. — 5. *Jukema, J. W., Bruschke, A. V. G., van Boven, A. J. és mtsai:* Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin study (REGRESS). Circulation, 1995, *91,* 2528—2540. — 6. *Law, M. R. Wald, N. J., Wu, T. és mtsai:* Systematic under-estimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. BMJ, 1994, *308,* 363—366. — 7. *Law, M. R., Wald, N. J., Thompson, S. G.:* By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? BMJ, 1994, *308,* 367—373. — 8. *MAAS Investigators:* Effect of simvastatin on coronary atheroma: a multicentre antiatheroma study. Lancet, 1994, *344,* 633—638. — 9. *Oliver, M., Poole-Wilson, P., Sheperd, J. és mtsa:* Lower patients' cholesterol now. BMJ, 1995, *310,* 1280—1281. — 10. *Pados Gy.:* A hyperlipoproteinaemiák gyógyszeres kezelésének indikációi és lehetőségei. Gyógyszerpiac, 1994, *2,* 22—26. — 11. *Pirich, Ch., Bisovsky, S., Sinzinger, H.:* Ökonomische Aspekte der Therapie von Fettstoffwechselstörungen. Wien Klin. Wochenschr., 1992, *104,* 401—408. — 12. *Pyörälä, K., De Backer, G., Poole-Wilson, P. és mtsa:* Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the task force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur. Heart J., 1994, *15,* 1300—1331. — 13. *Rossouw, J. E.,, Lewis, B., Rifkind, B. M.:* The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. N. Engl. J. Med., 1990, *323,* 1112—1119. — 14. *Scandinavian Simvastatin Survival Study Group:* Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Lancet, 1994, *344,* 1383—1389. — 15. *Sniderman, A. D., Ghezzo, R. H.:* Meta-analysis of the clinical outcomes of recent quantitative angiographic trials to lower plasma LDL in patients with CAD. Can. J. Cardiol., 1994, *Suppl. B,* 10—16. — 16. Summary of the NCEP Adult Treatment Panel II Report. JAMA, 1993, *269,* 3015—3023. — 17. *Waters, D., Higginson, L., Gladstone, P. és mtsai:* Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography: the Canadian coronary atherosclerosis intervention trial. Circulation, 1994, *89,* 959—968.

(Reiber István dr., *Székesfehérvár,* Seregélyesi u. 3. 8000)

HA A FINN MINŐSÉGEN KÍVÜL AZ OLCSÓ ÁR IS ÉRDEKLI...

RETAFYLLIN

200 mg és 300 mg retard tabletta

	Fogy. ár	Támogatás	Fizetendő
200 mg retard tabl. 30x	390,- Ft	338,- Ft	**52,- Ft**
300 mg retard tabl. 30x	525,- Ft	453,- Ft	**72,- Ft**

ORION

Útmutató az Orvosi Hetilap szerzői számára

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetéseket közöl a klinikai kutatás bármely területéről. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a mindennapos klinikai orvosi gyakorlattal szoros kapcsolatban vannak.

Közlünk még folyóiratreferátumokat, leveleket a Szerkesztőhöz, beszámolókat, könyvismertetéseket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti. Az útmutató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

Kéziratok. A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne.

A kézirat tartalmazza: 1. címoldal; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrajegyzék; 9. ábrák, külön mellékletként.

Az oldalszámozást a címoldaltól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címoldalon sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, mely rövidítést nem tartalmazhat, a szerzők neve — az utolsó szerző neve előtt „és" —, a szerzők munkahelye (feltüntetve a várost is), pontos utalással arra, hogy mely szerző mely munkahelyen dolgozik.

2—3. Az összefoglalást magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön lapon. Nem tartalmazhat rövidítéseket. Megszerkesztésénél az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

Célkitűzés, módszer, eredmények és következtetés(ek) lényegre törő megfogalmazása történjék oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt — külön-külön — ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

Az Index Medicusban használt **kulcs**szavakat kell alkalmazni. Ha ilyen nincs (pl. új gyógyszer esetén), akkor az Index Medicus alapelvei az irányadók.

4. A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni.

5. A kézirat világos szerkesztése különösen fontos az olvasó számára. Az eredeti közleménynél a bevezetőben néhány mondatban meg kell jelölni a kérdésfelvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímet nem kap.

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a módszereket már közölték, csak a metodika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

A kézirathoz csatolni kell klinikofarmakológiai vizsgálatok esetén az illetékes etikai bizottság állásfoglalását, és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia — Egészségügyi Tudományos Tanács állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes. A metodikai részben erre utalni kell.

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámnál az értékek törtként való megadását és a százalék érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

A megbeszélés rész legyen kapcsolatban az ide vonatkozó legújabb ismeretanyaggal, valamint azokkal a megállapításokkal, amelyekből a szerzők a következtetéseket levonták. Az eredmények újszerűsége világosan tűnjön ki.

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A közlemény hossza. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál a 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (30 sor, 60 leütés) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat abc sorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellel elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai" (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsa") írandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

Példák:

Bajusz, S.: Interaction of trypsin like enzymes with small inhibitors. In Proteinase action. Szerk.: Elődi Pál. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1984, 277-298. old.

Casolaro, M. A. Fells, G., Wewers, M. és mtsai: Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-1-antitrypsin. J. Appl. Physiol., 1987, *63,* 2015—2023.

Rónai P., Daubner K.: A Dixon műtéttel szerzett tapasztalataink. Orv. Hetil., 1982, *123,* 2293—2298.

Az idézett hivatkozások száma maximálisan 50 lehet. A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának zárójelben való megadásával történjék.

Az irodalomjegyzék végén meg kell adni a levelező szerző nevét és pontos címét.

7. A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen.

8. Valamennyi ábra címét és a hozzá tartozó esetleges rövidítések magyarázatát egy közös lapon kell megadni.

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

9. A fotók mérete lehetőleg 8 vagy 17 cm széles legyen. Színes ábrák közlésére jelenleg nem tudunk vállalkozni. Korábban már közölt ábra csak a szerző és a kiadó engedélyével közölhető.

Kémiai nevek és rövidítések. Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Ha márkanév említésre kerül, meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

Ortográfia. A köznyelvben meghonosodott idegen szavak írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimologikus írásmód követendő.

A kézirat beküldési helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége Budapest 7, Pf.: 142. 1410.

A közlemények végső elfogadása csak abban az esetben történik meg, ha azok formailag teljes egészében megfelelnek ezen útmutatásnak.

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

Rosszindulatúságot utánzó hámatípiák cytologiai jellegzetességei bronchus kefebiopsziás anyagon

Zsiray Miklós dr. és Appel Judit dr.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, Pulmonológiai Klinika (igazgató: Magyar Pál dr.)

A dolgozat szerzői 2775 bronchofiberoscopos kefebiopsziából 204 betegen csak Papanicolau III-as, malignitásra gyanús cytologiai diagnózist kaptak. Utóbbiaknak mintegy egyötödében a minta sejtszegény vagy degeneratív jelek stb. miatt alkalmatlan volt, egyharmadában atípusos laphám-metaplasia, másik harmadában pedig bronchushámsejt-hyperplasia volt látható. Mindkét hámatípia esetében a betegek közel negyven százalékának végül is malignus betegsége volt. A közlemény a cytomorphologiai differenciáldiagnosztika buktatóit elemzi.

Kulcsszavak: bronchuscarcinoma, citodiagnosztika, metaplasia, hörgőkefe

Cytological characteristics of atypical epithelial abnormalities, imitating malignancy, in a material obtained by bronchial brush biopsy. In 204 out 2775 bronchofiberoscopic brush biopsies merely inconclusive diagnosis (Papanicolau III.) i. e. „suspicious for malignancy" could be given. In about one fifth of the above cases the sample proved to be inappropriate due to insufficient number of cells or degenerative signs. In one third atypical planocellular metaplasia, while in another third of the cases bronchocellular hyperplasia was found. In nearly 40% of the patients with either of the above mentioned atypical epithelial abnormalities, finally malignancy developed. Attention is called to possible traps in cytomorphological differential diagnosis.

Key words: bronchial cancer, cytodiagnostics, metaplasia, bronchial brush

A bronchushámot fertőzés, allergének, környezeti tényezők, eszközös vizsgálatok, tehát sokféle behatás érheti. Mindezekre egy-két jól ismert, ún. reaktív eltéréssel válaszol. Ezen elváltozások (hyperplasia, metaplasia stb.), ill. kombinációik olyan változatos cytomorphologiai rendellenességekhez vezethetnek, amelyeket a citodiagnosztikai gyakorlatban gyakran malignus eltérésekkel is összetéveszthetünk. Dolgozatunkban ezen mindennapos, ún. jóindulatú hámatípiák határeseteivel foglalkozunk. Az olyan szerencsére ritkább esetekkel, amikor a cytologiai kép alapján csak a malignitás gyanújának feltételezéséig voltunk képesek eljutni, ill. amikor adott esetben nem tudtuk eldönteni, hogy jó- vagy rosszindulatú betegségről van-e szó. Úgy gondoltuk ugyanis, hogy diagnosztikus munkánk során a cytologiai módszer korlátait, ugyanúgy mint előnyeit, figyelembe kell vennünk: a dolgozat célja az ilyenfajta bizonytalanságok részletesebb vizsgálata.

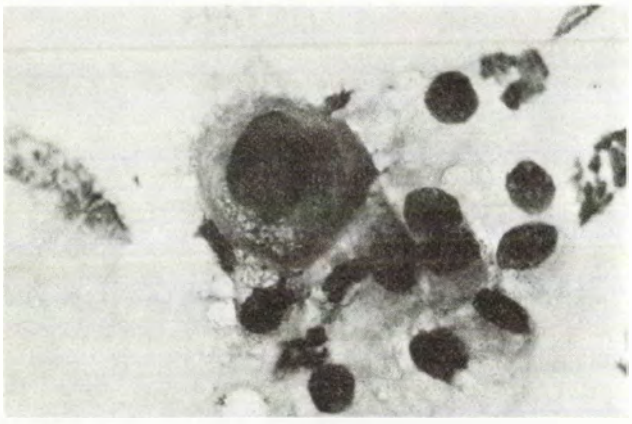
Beteganyag

Klinikánk cytologiai laboratóriumában 8 év alatt (1987 és 1994 között) 2775 bronchofiberoscoppal vett kefebiopsziás mintát vizsgáltunk. A leletezés során — tradicionális és kényelmi szempontok miatt — a szöveges leírás és vélemény mellett a Papanicolau-féle (I—V-ig terjedő) klasszifikációt (10) is fel szoktuk tüntetni. P. III-as, azaz malignitásra gyanús eredményt 204 betegnél, a vizsgált kefebiopsziás minták mintegy 7%-ában adtunk. Ez az arány egyébként minden évben körülbelül ugyanennyi volt, 6 és 9% között mozgott. Feldolgozásunk során ezeket az eseteinket ismét áttekintettük, a cytologiai vélemények megoszlását táblázatban részletezzük *(l. táblázat)*.

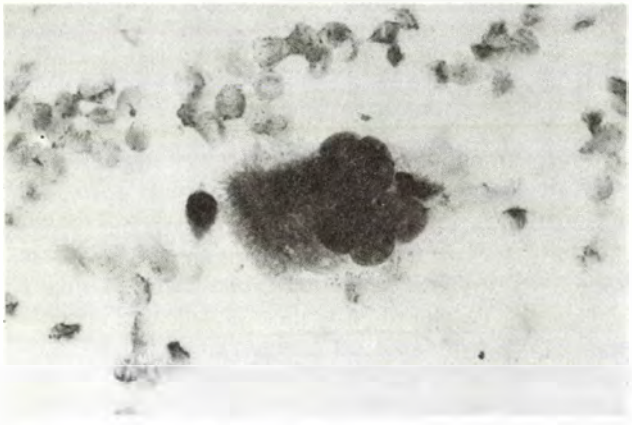
Egyszerű laphám-metaplasia esetén a sejtek elrendeződése kockakőszerű, a fragmentumon belül a sejtek egyformák, magjuk kerekded, érettségi fokuktól függően cytoplasmájuk keratinisatiót mutat. Kifejezett atypia esetén viszont bizarr mageltéréseket látunk, megnő a mag-plasma arány, feltűnő a magok

1. táblázat: Tumorgyanús (P. III.) bronchuskefe-minták cytologiai diagnózisai

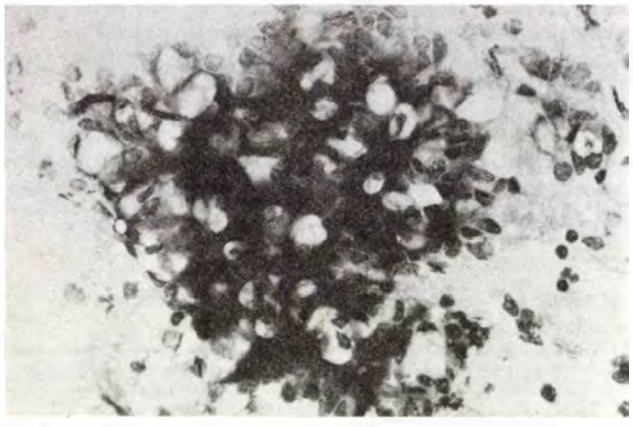
	Esetszám	Százalék
Laphám-metaplasia kifejezett atípiával	65	32
Atípusos bronchushámsejt hyperplasia	72	35
Tartaléksejtes hyperplasia	12	6
Bronchiolushám hyperplasia	7	3
Irradiatio utáni atípia	3	1
Sejtszegény anyagban 1—2 tu. gyanús sejt	19	22
Degeneratív eltérések	10	
Hyperkeratotikus massza, detritus, esetleg idegentest-óriássejtek	8	
Véres anyag	8	
Összesen:	204	100



1. ábra: Atípusos laphámmetaplasia



2. ábra: Többmagvú csillószőrös bronchushámsejt

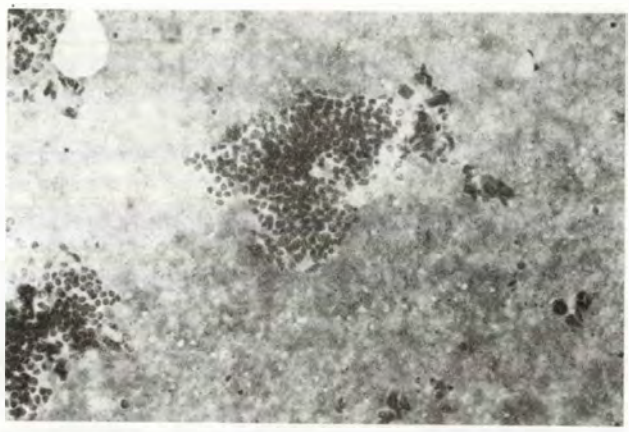


3. ábra: Bronchushámsejt hyperplasia

hyperchromasiája és nucleolusok is megjelennek *(1. ábra)*. (Nehézséget a laphámcarcinomától való elkülönítés jelent.)

A csillószőrös hengerhámsejtek reaktív eltérései közül gyakori, hogy a sejt és magja egyaránt jelentősen megnagyobbodnak, a chromatin durvább és 1—2 kisebb nucleolust is észlelünk. Előfordul többmagvúság is, de ezek a magok kicsinyek, tükörképszerűek *(2. ábra)*.

Bronchushámsejt-hyperplasia esetén papilláris, szoros kötelékekben szabályos hengerhámsejteket (valamint gyakran ke-



4. ábra: Tartaléksejtes hyperplasia

helysejteket) találunk, gyakori az anisokaryosis, ill. a magok ízesülése *(3. ábra)*. Elsősorban az adenocarcinomától való elkülönítés jelent problémát.

Ha a basalis membrán és a hengerhámsejtek között az ún. tartaléksejtek felszaporodnak, majd a hengerhámsejtréteg sérülését követően exfoliálnak, egyforma kicsiny sejtekből álló, szoros sejtkötelékeket látunk. A sejteknek éles szélük, vékony cytoplasmaszegélyük és sötéten festődő, esetenként ízesülő, kerekded magjuk van *(4. ábra)*. Ritkább az alveoláris (bronchioláris) sejtek hyperplasiája. Itt is tömött, papilláris szövetfragmentumokat látunk, amelyek ovoid sejteket tartalmaznak centrális maggal, 1—1 szolid nukleolusszal, finoman vacuolisált cytoplasmával. (Utóbbi esetekben a kissejtes és az alveolarsejtes carcinomától való elkülönítés lehet nehéz.)

Eredmények

A rendelkezésünkre álló klinikai, műtéti, ill. esetenként sectiós stb. adatok szerint laphám-metaplasiás betegeinkből 24-nek volt bronchuscarcinomája (37%). A fennmaradó 63%-nak krónikus bronchitise, tbc-je, ill. pneumoniája volt. Cytologiai diagnózisaink egy részéről csak feltételezhetjük hamis negatív voltukat, mivel másik részükről pedig azt gondoljuk, hogy a metaplasia a daganat mellett (azt kísérve) fordult elő. Bronchushámsejt-hyperplasiás betegeinkből a későbbiekben 27-ben (38%) találtunk bronchuscarcinomát, míg a legtöbbnek krónikus bronchitise volt. A bronchiolus-hyperplasiás betegekből hétből ötnek volt malignus daganata (ebből négynek adenocc.-ja vagy alveolarsejtes carcinomája, egynek pedig vesecarcinoma áttétje). A tartaléksejtes hyperplasiás esetek egyharmadának volt malignus betegsége — 3 kissejtes carcinoma és egy malignus lymphoma. Ezen esetekben a látottakat alulértékeltük.

A minták jelentős hányada (több mint egyötöde) volt utólag — erősen véres vagy éppen sejtszegény volta stb. miatt — alkalmatlannak tartható.

Megbeszélés

Irodalmi adatok szerint atípusos laphám-metaplasia cytologiai diagnózisa esetén a betegek 40%-ában a háttérben rosszindulatú betegség áll, és ez csak az esetek egy részében laphámcarcinoma. A betegek 60%-ának pneumoniája, krónikus obstructiv légúti betegsége vagy granulomato-

sisa van (8). Saját adataink hasonló arányokat mutatnak. A buccalis nyálkahártya krónikus irritatiója, leukoplakia, pemphigus, tracheostoma atípusos tumorsejtekkel könnyen összetéveszthető laphámsejtek exfoliatiójához vezethetnek (7, 11). Bleomycin adagolás, irradiatio esetén is észleltek hasonló metaplasiás laphámsejteket (1).

A mycetomák üregét borító hám extrém metaplasiát mutathat, az üreg tartalma pedig szétesö tumorhoz hasonló necrotikus masszát alkot (13). Ilyen — utólag inadequatnak minősített — necrotikus mintákat anyagunkban mi is szép számmal találtunk. A laphámcarcinoma diagnózisát önmagában tömött, atípusos sejtfürtökből (amelyeket pl. bronchitises betegeinken is láttunk), vagy a sejtek erősen keratinizált cytoplasmájából (— lásd az inadequatnak tartott necrotikus minták egy részében —) nem szabad felállítanunk. Malignitás mellett döntenünk csak a különálló sejtek magjellegzetességei alapján lehet.

Atípusos bronchushámsejt hyperplasia hátterében szintén gyakran találtunk malignitást. Tüdőinfarctusban, chr. obstructív tüdőbetegségben szintén gyakori a bronchushámsejt-hyperplasia. A gyulladásos háttér, a csillók, ill. a cuticulamembrán megléte segít az adenocarcinomától való elkülönítésében. Bronchitisben egyébként gyakori volt a kehelysejtes hyperplasia is, ilyenkor a sejtkötelék „lyukacsossága" fokozódik a habos plasmájú sejtek felszaporodása nyomán. A degenerált sejteket igen óvatosan kell megítélnünk, hiszen ilyenkor a magchromatin durvulását észlelhetjük. Többmagvú hengerhámsejtek eszközös beavatkozás, vírusinfekciók, sőt extrathoracalis carcinomák esetén is gyakoriak, de irradiatio, chemotherapia, oxygenadagolás szintén hasonló eltérésekhez vezetnek (2—4, 9, 10).

A klinikai és a bronchoscopos kép ismerete az ilyen bizonytalan esetekben elengedhetetlen. Tudnunk kell pl. hogy a betegnek asthmája van, ha cytostatikus kezelést kap stb. A chemotherapia okozta eltérések a kezelés kezdete után néhány héttel kezdődnek és kb. 1 hónappal annak befejezése után tűnnek el (12). Benignitásra utalhat, ha a keneten az atípusos sejteken ugyanolyan abnormitásokat észlelünk, mint a biztosan jóindulatú, csillós sejteken. Ugyanígy benignitást jelez, ha eltérések egész spektrumát, azaz különböző súlyossági fokát észleljük (és nem két élesen elkülönülő sejtpopulatiót látunk, vagyis normális sejteket és tumorsejteket). Fontos, bár esetenként megterhelő a többszöri, ismételt bronchoscopos mintavétel. Ha ugyanis a rtg-árnyék felszívódása után is megmarad a súlyos atípia, úgy malignitásra kell gondolnunk. A röntgenvizsgálat elől rejtve maradó, ún. korai carcinomaformák endoszkópos észlelésében pedig újabban hematoporphyrin-derivátumok fluorescaló tulajdonságát is felhasználják (6).

A cytologiai mintavétel diagnosztikus pontosságának értékelése a cytologiai vizsgálattal párhuzamosan vagy azt követően (gyakran műtét során) végzett szövettani vizsgálat eredményének, ill. a beteg további sorsának ismeretében lehetséges. A szerencsére ritka tévesen pozitív leletek leginkább a tárgyalt jóindulatú állapotokhoz társuló sejtatípiák helytelen megítéléséből származnak.

Diagnosztikus munkánk során legnehezebb feladatunk talán akkor van, amikor malignitásra gyanús, atípusos sejteket látunk, de ezek nem teljesítik a malignitási kritériumokat teljes egészében. Ilyen esetben csak bizonytalanságunkat kifejező, határozatlan véleményt szabad adnunk. Érdekes, hogy ezekről a kérdést el nem döntő (az angol nyelvű irodalomban inconclusivnek nevezett) diagnózisokról a közlések csak ritkán szólnak, és ezeket vagy a pozitív diagnózisokhoz sorolják, vagy pedig az esetek elemzésekor egész egyszerűen kihagyják (5). A klinikus teendője egyébként véleményünk szerint egy cytologiai diagnózis után az ismételt cytologiai mintavétel és a különböző biopsziás (hisztológiai) anyagvételi módszerek teljes skálájának igénybevétele kell hogy legyen.

IRODALOM: 1. *Bedrossian, C. W., Corey, B. J.:* Abnormal Sputum Cytopathology During Chemotherapy with Bleomycin. Acta Cytol., 1978, *22*, 202—207. — 2. *Bewtra, C., Dewan, N., O'Donahue, W. J.:* Exfoliative Sputum Cytology in Pulmonary Embolism. Acta Cytol., 1983, *27*, 489—496. — 3. *Cagle, P. T., Kovach, M., Ramzy, I.:* Causes of False Results in Transthoracic Fine Needle Lung Aspirates. Acta Cytol., 1993, *37*, 16—20. — 4. *Chalon, J., Tang, C.-K., Gorstein, F. és mtsai:* Diagnostic and Prognostic Significance of Tracheobronchial Epithelial Multinucleation. Acta Cytol., 1978, *22*, 316—320. — 5. *Coogan, A. C., Wax, T. D., Johnston, W. W.:* Clinical Significance of an Inconclusive Cytopathologic Diagnosis. Acta Cytol., 1994, *38*, 193—200. — 6. *Edell, E. S., Cortese, D. A.:* Bronchoscopic Localisation and Therapy of Occult Lung Cancer. (In: Prakash U. B. S. ed. Bronchoscopy.) Raven Press, N. Y., 1994, 199—206. old. — 7. *Johnston, W. W., Frable, W. J.:* Diagnostic Respiratory Cytopathology. Masson, USA, 1979, 19—95. old. — 8. *Johnston, W. W.:* Ten Years of Respiratory Cytopathology at Duke University Medical Center. Acta Cytol., 1982, *26*, 759—766. — 9. *Johnston, W. W., Elsion, C. E.:* Respiratory Tract. (in: Bibbo, M. ed. Comprehensive Cytopathology) Saunders, Philadelphia, 1991, 320—339. old. — 10. *Lukács J.:* A légutak citodiagnosztikája (in: Bodó M. szerk. Citodiagnosztika) Jegyzet. Budapest, 1991, 202—204. old. — 11. *Naryshkin, S., Young, N. A.:* Respiratory Cytology: A Rewiew of Non-Neoplastic Mimics of Malignancy. Diagn. Cytopath., 1993, *9*, 89—97. — 12. *Rosenthal, D. L.:* Cytopathology of Pulmonary Disease. Karger, Basel, 1988, 23—41. old. — 13. *Zsiray M., Lukács J., Lantos Á. és mtsai:* A transthoracalis tűbiopsziák cytopathológiai jellegzetességei. Med. Thoracalis, 1993, *46*, 429—433.

(Zsiray Miklós dr., *Budapest*, 114, Pf. 250. 1536)

A rendezvények és a kongresszusi híranyagok *leadásának határideje a lap megjelenése előtt* **40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.**

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Springer Hungarica Kiadó Kft.

MEDICAL INTELLIGENCE UNIT

A sorozat már kapható, és előkészületben lévő kötetei:

- ☐ **Hyperacute Xenograft Rejection**
  Jeffrey Platt, Duke University
- ☐ **Chimerism and Tolerance**
  Suzanne Ildstad, University of Pittsburgh
- ☐ **Birth Control Vaccines**
  G. P. Talwar and Raj Raghupathy, National Institute of Immunology — New Delhi and University of Kuwait
- ☐ **Monoclonal Antibodies in Transplantation**
  Lucienne Chatenoud, Hôpital Necker — Paris
- ☐ **Therapeutic Applications of Oligonucleotides**
  Stanley Crooke, ISIS Pharmaceuticals
- ☐ **Cryopreserved Venous Allografts**
  Kelvin G. M., Brockbank, CryoLife, Inc.
- ☐ **Clinical Benefits of Leukpodepleted Blood Products**
  Joseph Sweeney and Andrew Heaton, Miriam and Roger Williams Hospitals—Providence and Irwin Memorial Blood Center — San Francisco
- ☐ **Delta Hepatitis Virus**
  M. Dinter-Gottlieb, Drexel University
- ☐ **Intima Formation in Blood Vessels: Spontaneous and Induced**
  Mark M. Kockx, Algemeen Ziekenhuis Middelheim-Antwerpen
- ☐ **Adult T Cell Leukemia and Related Diseases**
  Takashi Uchiyama and Jungi Yodoi, University of Kyoto
- ☐ **Development of Epstein—Barr Virus Vaccines**
  Andrew Morgan, University of Bristol
- ☐ **p53 Suppressor Gene**
  Tapas Mukhopadhyay, Steven Maxwell and Jack A. Roth, University of Texas—MD Anderson Cancer Center
- ☐ **Retinal Pigment Epithelium Transplantation**
  Devjani Lahiri-Munir, University of Texas—Houston
- ☐ **Minor Histocompatibility Antigens and Transplantation**
  Craig V. Smith, University of Pittsburgh
- ☐ **Familial Adenomatous Polyposis Coli and the APC Gene**
  Joanna Groden, University of Cincinnati
- ☐ **Cancer Cell Adhesion and Tumor Invasion**
  Pnina Brodt, McGill University
- ☐ **Constitutional Immunity to Infection**
  Cees M. Verduin, David A. Watson, Jan Verhoef, Hans Van Dijk, University of Utrecht and North Dakota State University
- ☐ **Nutritional and Metabolic Support in Critically III Patients**
  Rifat Latifi, Yale University
- ☐ **Nutritional Support in Gastrointestinal Failure**
  Rifat Latifi and Stanley Dudrick, Yale University and University of Texas — Houston
- ☐ **Septic Myocardiopathy: Molecular Mechanisms**
  Karl Werdan and Günther Schlag, Ludwig-Maximilians-Universität-München and Ludwig-Boltzmann — Instituts für Experimentelle und Klinische Traumatologie
- ☐ **The Molecular Genetics of Wilms Tumor**
  Bryan R. G. Williams, Max Coppes and Christine Campbell, Cleveland Clinic and University of Calgary
- ☐ **Endothelins**
  David J. Webb and Gillian Gray, University of Edinburgh
- ☐ **Nutritional and Metabolic Support in Cancer, Transplant and Immunocompromised Patients**
  Rifat Latifi, Yale University
- ☐ **Antibody-Mediated Graft Rejection**
  J. Andrew Bradley and Eleanor Bolton, University of Glasgow
- ☐ **Liposomes in Cancer Chemotherapy**
  Steven Sugarman, University of Texas — MD Anderson
- ☐ **Molecular Basis of Human Hypertension**
  Florent Soubrier, Collége de France — Paris
- ☐ **Endocardial Endothelium: Control of Cardiac Performance**
  Stanislas U. Sys and Dirk L. Brutsaert, Unversiteit Antwerpen
- ☐ **Endoluminal Stent Grafts of the Treatment of Vascular Diseases**
  Michael L. Marin, Albert Einstein College of Medicine
- ☐ **B Cells and Autoimmunity**
  Christian Boitard, Hôpital Necker — Paris
- ☐ **Immunity to Mycobacteria**
  Ian Orme, Colorado State University
- ☐ **Hepatic Stem Cells and the Origin of Hepatic Carcinoma**
  Stewart Sell, University of Texas-Houston
- ☐ **HLA and Maternal-Fetal Recognition**
  Joan S. Hunt, University of Kansas
- ☐ **Molecular Mechanisms of Alloreactivity**
  Robert L. Kirkman, Harvard University
- ☐ **Ovarian Autoimmunity**
  Roy Moncayo and Helga E. Moncayo, University of Innsbruck
- ☐ **Immunology of Pregnancy Maintenance**
  Joe Hill and Peter Johnson, Harvard University and University of Liverpool
- ☐ **Protein and Amino Acid Metabolism in Cancer**
  Peter W. T. Pisters and Murray Brennan, Sloan-Kettering Memorial Cancer Center
- ☐ **Cytokines and Hemorrhagic Shock**
  Eric J. DeMaria, Medical College of Virginia
- ☐ **Cytokines in Inflammatory Bowel Disease**
  Claudio Fiocchi, Case Western Reserve University
- ☐ **T Cell Vaccination and Autoimmune Disease**
  Jingwu Zhang, Willems Institut — Belgium
- ☐ **Immune Priuvilege**
  J. Wayne Streilein, Luke Jiang and Bruce Ksander, Schepens Eye Researcn Institute — Boston
- ☐ **The Pathophysiology of Sepsis and Multi-Organ Failure'**
  Mitchell Fink, Harvard University
- ☐ **Bone Metastasis**
  F. William Orr, McMaster University
- ☐ **Novel Regional Therapies for Liver Tumors**
  Seiji Kawasaki and Masatoshi Makuuchi Shinshu University
- ☐ **Molecular Basis of the Action of Somatostatin**
  Miguel J. M. Lewin, INSERM — Paris
- ☐ **Growth Hormone in Critical Illness**
  Michael Torosian, University of Pennsylvania
- ☐ **Molecular Biology of Aneurysms**
  Richard R. Keen, Northwestern University
- ☐ **Strategies in Malaria Vaccine Design**
  F. E. G. Cox, King's College London
- ☐ **Chimeric Proteins and Fibrinolysis**
  Christoph Bode, Marschall Runge and Edgar Haber, University of Heidelberg, University of Texas — Galveston and Harvard University

A sorozat kötetei 154,— DM-nek megfelelő napi árfolyamon megrendelhetők: Springer Hungarica Kiadó (1075 Wesselényi u. 28.)

A congenitalis adrenalis hyperplasia gyakoribb nem klasszikus formáinak diagnosztikája

Sólyom János dr., Halász Zita dr., Hosszú Éva dr., György István dr., Niederland Tamás dr., Reijo Vihko dr. és Homoki János dr.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, II. Gyermekklinika (igazgató: Fekete György dr.)
Budai Gyermekkórház, Budapest (igazgató: Péter Ferenc dr.)
Petz Aladár Kórház, Gyermekosztály, Győr (osztályvezető főorvos: Horváth Imre dr.)
Klinikai Kémiai Intézet, Oulu (igazgató: R. Vihko dr.)
Egyetemi Gyermekklinika, Ulm (igazgató: W. Teller dr.)

Peripubertálisan manifesztálódó hyperandrogen jelek (korai szeméremszőrzet megjelenés, férfias típusú szőrösödés, cikluszavarok) miatt 96 leányt vizsgáltunk a congenitalis adrenalis hyperplasia nem klasszikus formáinak azonosítása céljából. Szérum és vizelet szteroid profil vizsgálatokra került sor. A klinikai tünetek és a laboratóriumi eredmények alapján 12 betegnél azonosítottunk enyhe 21-hidroxiláz defektust nemzetközileg elfogadott kritériumok alapján. Öt betegnél enyhe 3-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz elégtelenségnek megfelelő hormonális konstellációt találtunk, és a használt elvágási határokat a további betegek azonosításához diagnosztikus kritériumként ajánljuk.

Kulcsszavak: congenitalis adrenalis hyperplasia, nem klasszikus 21-hidroxiláz defektus, nem klasszikus 3-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz defektus, szteroid mérések

Diagnosis of non-classical congenital adrenal hyperplasia. To identify non-classical congenital adrenal hyperplasia serum and urinary steroid profiles have been investigated in 96 young female patients with clinical signs of peripubertal hyperandrogenism (precocious pubarche, hirsutism, menstrual disorders). Based on clinical symptomes and laboratory data 12 patients with late-onset 21-hydroxylase deficiency and 5 patients with mild 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency have been identified. Cut-off values of serum and urinary steroids for differentiating patients with and without enzyme deficiency are suggested.

Key words: congenital adrenal hyperplasia, non-classical 21-hydroxylase deficiency, non-classical 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency, steroid measurements

A congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH) a kortizol bioszintézishez szükséges öt enzim egyikének génhibájára vezethető vissza *(l. táblázat)* (19). Közülük a 21-hidroxiláz defektus (21-OH-d) és a 11-béta-hidroxiláz defektus (11b-OH-d) mindkét nemben kóros virilizációt okoz. A 3-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz defektus (3b-HSD-d) lányokban egyes esetekben enyhe virilizációra, fiúkban mindig elégtelen maszkulinizációra vezet. A többi két defektus (koleszterin oldallánc hasító enzim defektus és 17-alfa-hidroxiláz defektus) a maszkulinizáció hiányával jár (22, 34).

A CAH klasszikus klinikai megjelenési formáinak megismerése után derült fény az enyhe, „szerzett", későn manifesztálódó (late-onset, LO) formákra, amit az egyes enzimdefektusok nem klasszikus (NC) formáinak neveztek el (6, 7, 16, 25, 33, 36).

A súlyos enzimdefektusok által okozott klasszikus formák laboratóriumi diagnózisa megfelelő analitikai módszerek birtokában egyértelműen elvégezhető. Ezzel szemben az enyhe, nem klasszikus formába sorolható betegek, ill. a normál populációt alkotó kontrollok (köztük a betegségre heterozigóták) hormonértékei olyan közel vannak egymáshoz, hogy elkülönítésük nem egyszerű. Ezért a diagnózis felállításához nemzetközi konszenzussal kialakított határértékek használatát javasolják (3). Ez a NC-21-OH-d vonatkozásában megtörtént, a NC-3b-HSD-d-ra azonban nem. Tanulmányunk célja ezen határértékek vizsgálata és kialakítása volt.

Betegek és módszerek

Összesen 96 (4—18 éves) olyan leánybetegnél végeztünk szimultán szérum és vizelet szteroid profil vizsgálatokat, akiknél hyperandrogen állapotra utaló jelet észleltünk (pubarche praecox, hirsutismus, oligo/raromenorrhoea). Közülük 42 betegnél szérum 17-hidroxipregnenolon mérésre is sor került.

A 24 órás vizeletgyűjtés alaphelyzetben történt. Az ACTH stimulációs próbát szabályos ciklus esetén a follikuláris fázisban végeztük a reggeli órákban (egy ampulla Synacthen, 250 μg ACTH iv., vérvétel előtte és 60 perc múlva).

A szérum szteroidok meghatározása radioimmunoassay-vel történt, éspedig a 17-hidroxipregnenolon (17-OHPreg) és a 17-hidroxiprogeszteron (17-OHP) szimultán meghatározásakor előzetes kromatográfiás szeparáció után (12), egyébként anélkül (32). A vizelet szteroid profilt kapillár gázkromatográfiás elválasztással nyertük (15).

A normál tartomány felső határát egészséges lányok vizsgálatával, ill. irodalmi adatok felhasználásával állapítottuk meg (17, 35).

1. táblázat: A kortizol bioszintézisben szerepet játszó enzimek

Enzim neve, aktivitása	Biokémiai neve	Gén neve, kromoszomális lokalizációja	Enzimdefektus neve
Koleszterin oldallánc hasító enzim 20 hidroxiláz 22-hidroxiláz 20,22-dezmoláz	P450scc	CYP11A1 15q23-q24	lipoid adrenal hyperplasia
3b-hidroxiszteroid dehidorgenáz/ Δ 5—4 izomeráz	3b-HSD (2 izoenzim)	HSD-3B 1p13.1	3b-HSD-d
17a-hidroxiláz/17,20 liáz, 17-a hidroxiláz 17,20 liáz	P450c17	CYP17 10q24-q25	17a-OH-d 17,20-dezm-d
21-hidroxiláz	P450c21	CYP21B (=CYP21A2) 6p213	21-OH-d
		pseudogen CYP21A (=CYP21A1)	
11b-hidroxiláz	P450c11	CYP11B1 8q221	11b-OH-d

Eredmények

A klinikai tünetek és a laboratóriumi eredmények alapján 12 betegnél azonosítottunk nem klasszikus 21-OH-d-t (12/96≈12%) *(2. táblázat)*, 5 betegnél nem klasszikus 3b-HSD-d-t (5/42≈12%) *(3. táblázat)* a következő kritériumok alapján. 1. Intrauterin maszkulinizáció (labiális fúzió) hiánya. 2. A tünetek 4 éves kor felett jelentkeztek. 3. 21-OH-d-ban a post-ACTH szérum 17-OHP szint 10 ng/ml (= 30 nmol/l) felett volt, ugyanakkor a szérum 11-dezoxikortizol szint normális volt. 4. 3b-HSD-d-ban a post-ACTH szérum 17-OHPreg/17-OHP hányados, és a vizelet 5-en szteroid metabolitok összege a korspecifikus normál tartomány felett volt. Enyhe 11b-OH-d-nak megfelelő hormonális konstellációt nem találtunk egyik betegünknél sem.

2. táblázat: Szérum 17-hidroxiprogeszteron (17-OHP) koncentráció és a vizelet 17-hidroxiprogeszteron metabolitok összege/kortizol metabolitok összege hányados (OHP-M/C-M) nem-klasszikus 21-hidroxiláz defektusos betegekben

	Életkor (év)		Szérum 17-OHP (ng/ml)		Vizelet OHP-M
			alap	post-ACTH	C-M
21-OH-d	1	5	25	87	6,22
	2	5	9	23	4,57
	3	8	17	40	8,15
	4	8	9	20	1,06
	5	10	17	39	1,90
	6	11	6	27	2,66
	7	13	7	51	2,53
	8	13	58	77	11,04
	9	14	7	19	1,24
	10	15	12	23	2,11
	11	16	35	56	2,19
	12	17	4	23	2,07
Normál tartomány (felső határa)			—4	—10	—0,8

Megbeszélés

Peripubertalisan („későn") manifesztálódó női hyperandrogen állapotok között *(4. táblázat)* számolni kell a 21-OH-d, ill. a 3b-HSD-d enyhe, nem klasszikus formáival is (2, 4). Az irodalomban olvashatunk nem klasszikus 11b-OH-d esetekről is (1).

A CAH nem klasszikus formáira jellemző tünetek *(5. táblázat)* változó súlyosságúak lehetnek, sőt CAH-betegek rokonai között találtak jellegzetes hormonális konstellációt mutató, molekulár genetikailag igazoltan hibás génekkel rendelkező, mégis klinikailag tünetmentes eseteket is (ún. kriptogen forma, 18, 26, 32).

A betegek azonosítására kézenfekvő a blokk előtti és utáni szteroidok arányát felhasználni *(1. ábra)*. Számos tanulmányt közöltek a számszerű értékek elvágási határának megállapítása céljából. A NC-21-OH-d esetében konszenzus alakult ki, mivel genetikai vizsgálatokkal homogén csoportok kialakítására volt lehetőség (egészséges homozigóták, egészséges/hibás gén heterozigóták, compound — kétféle hibás génnel rendelkező — heterozigóták,

3. táblázat: Szérum 17-hidroxipregnenolon/17-hidroxiprogeszteron hányados (17-OHPreg/17-OHP) és vizelet Δ5-en szteroid metabolitok összege (5-en-M) nem-klasszikus 3b-hidroxiszteroid dehidrogenáz defektusos betegekben

Betegek sorszáma (zárójelben pubertas stadium		Életkor (év)	Szérum 17-OHPreg (ng/ml)		Szérum 17-OHPreg / 17-OHP		Vizelet 5-en-M (μg/nap)
			alap	post-ACTH	alap	post-ACTH	
3b-HSD-d	1 (a)	8	2,32	13,35	7,3	14,4	659
	2 (b)	13	7,40	16,40	14,5	18,4	7774
	3 (b)	16	1,48	14,03	2,1	13,0	3090
	4 (b)	17	0,72	11,33	2,8	14,0	5243
	5 (b)	17	4,89	14,93	5,7	13,5	9316
Normál tartomány (felső határa)							
a) lányok Tanner P2-3			—3,6	—8,7	—7,3	—6,7	—620
b) lányok Tanner P4-5			—5,3	—15,6	—12,0	—11,6	—2400

4. táblázat: Peripubertalisan manifesztálódó női hyperandrogen állapotok

— enzimdefektusok (CAH) nem-klasszikus formái:
  21-hidroxiláz defektus
  11b-hidroxiláz defektus
  3b-hidroxiszteroid dehidrogenáz defektus
— adrenalis tumorok
— ovarialis tumorok
— PCO-szindróma
— „idiopathiás hirsutismus" (fokozott androgen érzékenység)

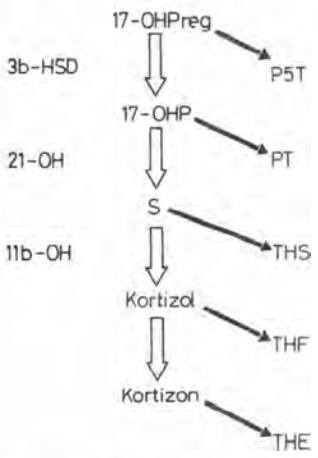
5. táblázat: A congenitalis adrenalis hyperplasia nemklasszikus (enyhe) formáinak prezentációs tünetei

Nők:

— pubarche praecox: a szeméremszőrzet megjelenése 8 éves kor előtt
— felgyorsult növekedés, előrehaladott csontkor, alacsony végső testmagasság
— clitoromegalia: glans clitoridis borsószemnél nagyobb (clitoralis index 35 felett) (27)
— hirsutismus: férfias típusú szőrösödés arcon, mellkason, hason (Ferriman-Gallwey score 7 felett) (9)
— seborrhoea, acne
— oligo/raromenorrhoea: a menstruációs ciklusok közti idő 2 évvel a menarche után 50 nap felett van, ill. 5 évvel a menarche után 40 nap felett van
— infertilitas

Férfiak:

— pubarche praecox: a szeméremszőrzet megjelenése 9 éves kor előtt
— oligo/azoospermia, infertilitas



1. ábra: A kortizol bioszintézis közti termékei és azok metabolitjai
17-OHPreg, 17-hidroxypregnenolon; 17-OHP, 17-hidroxiprogeszteron; S, 11-dezoxikortizol; P5T, pregnentriol; PT, pregnantriol; THS, tetrahidro-11-dezoxikortizol; THF, tetrahidrokortizol; THE, tetrahidrokortizon; 3b-HSD, 3beta-hidroxiszteroid dehidrogenáz; 21-OH, 21-hidroxiláz; 11b-OH, 11béta-hidroxiláz

súlyos génhibára homozigóták). Kiderült, hogy ezen alcsoportok post-ACTH szérum 17-OHP értékei jellegzetesen elkülönülnek egymástól (iv. ACTH-stimuláció, 60 perces mintavétel és kellően specifikus módszer alkalmazása

6. táblázat: A congenitalis adrenalis hyperplasia nemklasszikus (enyhe, későn manifesztálódó) formájának gyanúja esetén végzendő vizsgálatok

Vizelet szteroid porofil: 24 órás gyűjtés, kapillár-gázkromatográfiás elválasztás

— Δ5-en szteroid metabolitok (= 5-en-M): androszten-3b,17a- és 17b-diol, dehidroepiandroszteron, 16a-hidroxi-DHA, pregnendiol, androsztentriol-16a, pregnentriol
— 17-hidroxiprogeszteron metabolitok (= 0HP-M): 17-hidroxipregnanolon (5b és 5a), pregnantriol, 11-ketopregnantriol
— 11-dezoxikortizol metabolitok: tetrahidro-Compound S, allotetrahidro-Compound S, hexahidro-Compound S
— kortizol metabolitok (= C-M): tetrahidrokortizon, tetrahidrokortizol, allo-tetrahidrokortizol

Szérum szteroid profil: bazális minta reggel (b) és ACTH-stimulációs próba során (Synacthen iv., vérvétel 60 perc múlva; post-ACTH)

— 17-hidroxipregnenolon
— 17-hidroxprogeszteron
— 11-dezoxikortizol (Compound S)
— kortizol
— dehidroepiandroszteron
— dehidroepiandroszteron szulfát (csak b)
— androsztendion
— tesztoszteron (csak b)

esetén): egészségesekben 1—4 ng/ml, heterozigótákban 4—10 ng/ml, nem klasszikus 21-OH-d-ban 10 ng/ml felett (10). A legmagasabb érték, amit heterozigótában találtak 16,5 ng/ml volt, ugyanabban az anyagban a legalacsonyabb érték NC-21-OH-d-ban pedig 21,6 ng/ml volt (21). Így teljes a konszenzus arról, hogy a 10 ng/ml alatti érték kizárja a NC-21-OH-d-t, a 20 ng/ml feletti pedig kétséget kizáróan bizonyítja ezen defektus fennállását. Szimultán végzett vizelet és szérum szteroid méréseink alapján NC-21-OH-dnek minősített eseteinknél a legalacsonyabb post-ACTH szérum 17-OHP szint 19 ng/ml volt, ezért magunk a 10 ng/ml-es elvágási határ alkalmazásával értünk egyet. Reálisnak látszik az a javaslat, hogy nem szükséges minden hyperandrogén nőbetegnél az ACTH-stimulációs próba elvégzése (3). Ha a bazális (follikuláris fázisban, kora reggel, dexamethason előkezelés nélkül levett) szérumban a 17-OHP 2 ng/ml alatt van, akkor a NC-21-OH-d kizárható. Az ACTH és az adrenalis szteroid szekréció napszakos ritmusa miatt az optimális vérvételi időpont 06—08 h. A délelőtti (9 óra utáni) és délutáni vérvételek esetén csak a kórosan magas szint értékelhető, mivel ilyenkor az érintettek 17-OHP koncentrációja gyakran a normál tartományba süllyed (11).

Ezzel szemben a NC-3b-HSD-d diagnosztikai kritériumai nem egységesek (5, 13, 23, 24, 29). Ez alapvetően abból fakad, hogy — szemben a klasszikus 3b-HSD-d esetekkel (30) — enyhe 3b-HSD-d-nak megfelelő hormonális konstellációt mutató betegekben mindeddig nem tudtak génhibát kimutatni (38), így hiányzik a referencia betegcsoport. Még az is lehetséges, hogy az ebbe a csoportba sorolt betegekben az enyhe 3b-HSD-elégtelenség nem primer, hanem szekunder, azaz nem a HSD-3B gén mutációjáról van szó, hanem az ovariális és adrenalis androgen produkció egymást befolyásoló zavaráról (PCO-szindróma).

A NC-3b-HSD-d azonosítására általunk választott kritériumok önkényesek, amennyiben a normál tartomány felső határát tekintettük elvágási határnak, és csak a mindkét paraméterben kóros tartományba eső betegeket minősítettük 3b-HSD-d-osnak. Az így kiemelt betegek molekulár genetikai vizsgálata fogja csak eldönteni, hogy ugyanúgy entitásról van-e szó, mint az a NC-21-OH-d-ban igazolódott (20).

Ma még csak a hormonmérésérekre alapozhatjuk diagnózisunkat. A szérum és vizelet szteroid profilok vizsgálata kiegészíti egymást *(6. táblázat)* (33, 35). Megalapozottnak tartjuk, hogy a NC-21-OH-d diagnózisának kritériumaként a reggeli bazális vérmintában vagy a post-ACTH mintában a 10 ng/ml (= 30 nmol/l) feletti 17-OHP szintet jelöljük meg (előzetes kromatográfiás elválasztás nélkül végzett kommerciálisan elérhető direkt immunoassay-ben is). A 10—30 ng/ml közötti tartományba eső betegeknél azonban ezt 11-dezoxikortizol méréssel szükséges kiegészíteni a 11b-OH-d kizárása céljából. Alternatív módszer a vizeletben a PT/THE, ill. a 17-OHP metabolitok és kortizol metabolitok összege hányadosának vizsgálata (14). A szérum kortizol koncentráció nem diagnosztikus értékű az enyhe CAH esetek azonosításában, mivel az érintett és nem érintett csoport koncentráció tartománya átfedi egymást, bár kétségtelenül az érintettek post-ACTH kortizol értékeinek átlaga alacsonyabb a kontrollokénál (33, 35).

A NC-3b-HSD-d azonosítása technikailag nehezebb, mivel a 17-OHPreg meghatározás ma még csak kromatográfiás szeparálás után végzett immunoassayvel ad megbízható eredményt. A post-ACTH 17-OHPreg/17-OHP hányados kóros emelkedése (saját módszerünk esetében 13 vagy felette), ill. a vizelet 5-en szteroidok összegének a kórosan magas tartományba kerülése 3b-HSD elégtelenség fennállát valószínűsítik (37). A szérum DHA-S koncentráció nem tekinthető diagnosztikus értékűnek az enyhe 3b-HSD-d esetek azonosításához, mivel a specifikusnak tekintett paraméterek alapján érintettnek, illetve nem érintettnek minősített esetek koncentráció tartománya egybeesik (35). Figyelemre méltó a New munkacsoport (38) ajánlása, miszerint négy kritérium mindegyikének teljesülése esetén állítják csak fel a NC-3b-HSD-d diagnózisát (kórosan magas post-ACTH szérum értékek: 1. 17-OHPreg, 2. DHA, 3. 17-OHPreg/17-OHP, 4. 17-OHPreg/kortizol).

Korlátozott számú megfigyelésünk során a NC-21-OH-d és a NC-3b-HSD-d gyakoriságát peripubertalisan virilizálódó lányokban egyformának találtuk hasonlóan mások megfigyeléséhez (8). Glukokortikoid suppressiós kezelés indítását az enyhe 3b-HSD-d-os betegeknél csak a klinikai tünetek (elsősorban a hirsutismus) progressiója esetén látjuk indokoltnak, szemben a tisztázott genetikai hátterű NC-21-OH-d-os betegekkel, akiknél a tünetek enyhülése várható a tartós glukokortikoid suppressiós kezeléstől (3, 28).

Köszönetnyilvánítás: A tanulmány az ETT támogatásával készült (T-198/1990).

IRODALOM: 1. *Azziz, R., Boots, L. R., Parker, C. R. és mtsai:* 11β-hydroxylase deficiency in hyperandrogenism. Fertility and Sterility, 1991, *55,* 733—741. — 2. *Azziz, R., Bradley E. L., Potter, H. D. és mtsa:* 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in hyperandrogenism. Am. J. Obstet. Gynecol., 1993, *168,* 889—895. — 3. *Azziz, R., Dewailly, D., Owerbach, D.:* Nonclassic adrenal hiperplasia: current concepts. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1994, *78,* 810—815. — 4. *Balducci, R., Boscherini, B., Mangiantini, A. és mtsai:* Isolated precocious pubarche: an approach. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1994, *79,* 582—589. — 5. *delBalzo, P., Borrelli, P., Cambiaso, P. és mtsai:* Adrenal steroidogenic defects in children with precocious pubarche. Horm. Res., 1992, *37,* 180—184. — 6. *Bongiovanni, A. M.:* Acquired adrenal hyperplasia with special reference to 3β-hydroxysteroid dehydrogenase. Fertility and Sterility, 1981, *35,* 599—608. — 7. *Brodie, B. L., Wentz, A. C.:* Late onset congenital adrenal hyperplasia: a gynecologist's perspective. Fertility and Sterility, 1987, *48,* 175—188. — 8. *Cathro, D. M., Golombek, S. G.:* Nonclassical 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in children in Central Iowa. Difficulties in differentiating this entity from cases of precocious adrenarche without an adrenal enzyme defect. J. Pediatr. Endocrinol., 1994, *7,* 19—32. — 9. *Ferriman, D., Gallwey, J. D.:* Clinical assessment of body hair growth in women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1961, *21,* 1440—1447. — 10. *Fiet, J., Gueux, B., Gourmelen, M. és mtsai:* Comparison of basal and adrenocorticotropin-stimulated plasma 21-deoxycortisol and 17-hydroxyprogesterone values as biological markers of late-onset adrenal hyperplasia. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1988, *66,* 659—667. — 11. *Ghizzoni, L., Bernasconi, S., Virdis, R. és mtsai:* Dynamics of 24-hour pulsatile cortisol, 17-hydroxyprogesterone, and androstenedione release in prepubertal patients with non-classic 21-hydroxylase deficiency and normal prepubertal children. Metabolism., 1994, *43,* 372—377. — 12. *Hammond, G. L., Ruokonen, A., Kontturi, M. és mtsai:* Simultaneous radioimmunoassay of 7 steroids in human spermatic and peripheral venous blood. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1977, *45,* 16—24. — 13. *Hawkins, L. A., Chasalow, F. I., Blethen, S. L.:* The role of adrenocorticotropin testing in evaluating girls with premature adrenarche and hirsutism/oligomenorrhea. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1992, *74,* 248—253. — 14. *Homoki, J., Sólyom, J., Teller, W. M.:* Detection of late onset steroid 21-hydroxylase deficiency (LO-CAH) by capillary gas chromatographic profiling of urinary steroids in children and adolescents. Eur. J. Pediatr., 1988, *147, 257—262.* — *15. Homoki, J., Sólyom, J., Wachter, U. és mtsa:* Urinary excretion of 17-hydroxypregnanolones in patients with different forms of congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. Eur. J. Pediatr., 1992, *151,* 24—28. — 16. *Kohn, B., Levine, L. S., Pollack, M. S. és mtsai:* Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1982, *55,* 817—827. — 17. *Lashansky, G. Saenger, P., Fishman, K. és mtsai:* Normative data for adrenal steroidogenesis in a healthy pediatric population: age- and sex related changes after adrenocorticotropin stimulation. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1991, *73,* 674—686. — 18. *Levine, L. S., Dupont, B., Lorenzen, F. és mtsai:* Cryptic 21-hdroxylase deficiency in families of patients with classical congenital adrenal hyperplasia. J. Clin. Endocrinol. Metabl., 1980, *51,* 1316—1324. — 19. *Miller, W. L.:* Congenital adrenal hyperplasias. Endocrinol. Metab. Clinics of North Amer., 1991, *20,* 721—749. — 20. *Miller, W. L.:* Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1994, *78,* 241—246. — 21. *New, M. I., Lorenzen, F., Lerner, A. J. és mtsai:* Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1983, *57,* 320—326. — 22. *New, M. I., Pang, S., Levine, L. S.:* An update of congenital adrenal hyperplasia. In: Pediatric Endocrinology. Ed.: Lifshitz, F. M., Dekker, New York, Basel, 1985, 203—235. old. — 23. *Nishi, Y., Tezuka, T.:* Mild adrenal 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in children with accelerated growth, premature pubarche and/or hirsutism. Eur. J. Pediatr., 1992, *151,* 19—23. — 24. *Oberfield, S. E., Mayes, D. M., Levine, L. S.:* Adrenal steroidogenic function in a black and hispanic population with precocious pubarche. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1990, *70,* 76—82. — 25. *Pang, S., Lerner, A. J., Stoner, E. és mtsai:* Late-onset adrenal steroid 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficien-

cy. I. A cause of hirsutism in pubertal and postpubertal women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1985, *60*, 428—439. — 26. *Petersen, K. E., Svejgaard, A., Nielsen, M. D. és mtsa:* Heterozygotes and cryptic patients in families of patient with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). HLA and glyoxalase I typing and hormonal studies. Horm. Res., 1982, *16*, 151—159. — 27. *Sane, K., Pescovitz, O. H.:* The clitoral index: a determination of clitoral size in normal girls and in girls with abnormal sexual development. J. Pediatr., 1992, *120*, 264—266. — 28. *Schram, P., Zerah, M., Mani, P. és mtsai:* Nonclassical 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: a review of our experience with 25 female patients. Fertility and Sterility. 1992, *58*, 129—136. — 29. *Siegel, S. F., Finegold, D. N., Urban, M. D. és mtsai:* Premature pubarche. Etiological heterogeneity. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1992, *74*, 239—247. — 30. *Simard, J., Rhéaume, E., Sanchez, R. és mtsai:* Molecular basis of congenital adrenal hyperplasia due to 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. Molec. Endocrinol., 1993, *7*, 716—728. — 31. *Sólyom, J.:* Diurnal variation in blood 17-hydroxyprogesterone concentrations in untreated congenital adrenal hyperplasia. Arch. Dis. Childh., 1984, *59*, 743—747. — 32. *Sólyom J., Kürti K.:* Későn manifesztálódó és rejtett steroid-21-hydroxylase defektus egy-egy esete. Orv. Hetil., 1984, *125*, 1377—1381. — 33. *Sólyom J.:* Későn manifesztálódó szteroid-21-hidroxiláz defektus diagnosztikája. Magyar Belorvosi Archivum, 1988, *41*, 49—56. — 34. *Sólyom J.:* A congenitalis adrenalis hyperplasia kezeléséről. Orv. Hetil., 1992, *133*, 1539—1544. — 35. *Sólyom, J., Halász, Z., Hosszú, É. és mtsai:* Serum and urinary steroids in girls with precocious pubarche and/or hirsutism due to mild 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. Horm. Res., 1995, *44*, 133—141. — 36. *Temeck, J. W., Pang, S., Nelson, C. és mtsa:* Genetic defects of steroidogenesis in premature pubarche. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1987, *64*, 609—617. — 37. *Whorwood, C. B., Montalto, J., Sandars, S. R. és mtsa:* Urinary 5-ene-steroid excretion in non-classical congenital adrenal hyperplasia due to 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency (NC-3B HSD). J. Steroid Biochem., 1990, *35*, 735—739. — 38. *Zerah, M., Réaume, E, Mani, P. és mtsai:* No evidence of mutations in the genes for type I and type II 3β-hydroxysteroid dehydrogenase (3βHSD4 in nonclassical 3βHSD deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1994, *79*, 1811—1817.

(Sólyom János dr., *Budapest*, Pf. 83. 1450)

„A boldogság a boldogtalanságnak nem az ellenkezőjét jelenti, hanem hiányát, akárcsak az egészség, a betegség hiányát".

Petri Gábor

FELHÍVÁS

Tisztelt Háziorvosok !

A Summit Motors Hungary Rt - a Nissan magyarországi vezérképviselete szeretne segitséget nyújtani a praxis műszerezettségének fejlesztésében,ezért dolgozta ki speciális lízing ajánlatát Háziorvosok részére.
Az 1995. december 1-től 1996. február 29-ig tartó akció időtartamán belül egyes Nissan gépkocsik (Nissan Primera, Nissan Maxima és Nissan Terrano II) vásárlása esetén kedvezményes fizetési feltételek biztosítása mellett 1-1 db az INNOMED Medical Kft által forgalmazott nagyértékü - meghatározott - orvosi berendezést ad ajándékba a Háziorvosok részére.
Érdeklődjön a hivatalos Nissan márkakereskedőknél !

Nissan márkakereskedők: **Békéscsaba** Körös-Q1 Kft. Tel.: 66/449-934, **Budapest** Autó-Néró 2 Kft. Tel.:1/202-3455, Nissan Koko Kft. Tel.: 1/285-5078, Nissan Rapid Kft. Tel.: 1/168-6075, **Debrecen** OMP Kft. Tel.: 52/414-177, **Győr** Vektor Kft. Tel.: 96/319-853, **Kaposvár** Publicity Bt. Tel.. 82/416-111, **Kecskemét** Elit Motors Kft. Tel.: 76/480-592, **Miskolc** Allcar Kft. Tel.: 46/355-833, **Nyíregyháza** NIS-SUN Bt. Tel.: 42/411-275, **Pécs** South-Car Kft. Tel.:72/215-970, **Szeged** Gemmax Kft. Tel.: 62/474-433, **Székesfehérvár** Komprex-C Kft.Tel.: 22/310-208, **Szolnok** Omtec Kft. Tel.: 56/423-530, **Szombathely** Kő+Fa Bt. Tel.: 94/310-070, **Tata** ABB Kft. Tel.: 60/374-376.

Tájékoztató az SH atlasz sorozatról

SH atlasz

D. Heinrich–M. Hergt:

Ökológia

Az alapok, az elemi ökológiai folyamatok, az anyagkörforgalmak, a populáció ökológia és az ökoszisztémák ismertetése után a kötet a környezetre erősen ható emberi beavatkozásokat veszi sora (mezőgazdaság, bányászat, ipar, települések, szabadidő, közlekedés). A mű alaposan végig tárgyalja napjaink legfontosabb problémaköreit (zaj, lég- és vízszennyezés, kártevők elleni védekezés, energiagazdálkodás, hulladék). Könyvünk értékeli az ökoszisztémákat, megoldási javaslatokat ad, rámutat a globális problémákra is. A színes táblákon ábrák, vázlatok, térképek és táblázatok teszik könnyen érthetővé a szemközti tömör, igen alapos fogalmazású szövegoldalakat. A kötetet részletes név- és tárgymutató zárja.

SH atlasz

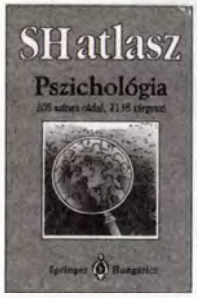
S. Silbernagl—A. Despopoulos:

Élettan

A kötet először megismerteti az olvasót az élettan alapfogalmaival, az ezzel összefüggő matematikai-fizikai-kémiai jellemzőkkel, a sejtélettannal. Ezután részletesen tárgyalja szervek, szervrendszerek és működési egységek szerint: az idegrendszer és a harántcsíkolt- és simaizomzat élettanát, a vegetatív idegrendszert, a vér, a légzés, a sav-bázis egyensúly és a vese, a só- és vízháztartás jellegzetességeit, majd bemutatja a szív és a vérkeringés, a hőmérséklet- és hőháztartás fiziológiai sajátságait, a táplálkozás és az endokrin rendszer élettanát, valamint a központi idegrendszer és az érzékszervek működését. A rendkívül tömör szöveganyagot igen jól oldják a kiválóan megalkotott, színes illusztrációk.

H. Benesch:

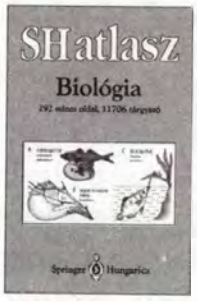
Pszichológia



E kötet valódi hiánypótló mű a magyar pszichológiai irodalomban. Az SH atlaszok már jól ismert formája mellett pszichológiai szakszótár teszi jól használhatóvá. 22 nagy fejezet tárgyalja a pszichológia ágazatait. A tartalomból: Szakszótár. Elmélettörténet. Metodika. Statisztika. Neuropszichológia. Észlelés. Emlékezet. Kommunikációelmélet. Aktivációs és érzelempszichológia. Személyiség-, fejlődés- és tömeglélektan. Környezet- és állatpszichológia. Pszichodiagnosztika. Klinikai, alkalmazott és kultúrpszichológia. Fogalomtár. Név- és tárgymutató segíti a kötetben való eligazodást. Megjelenik az ÜNNEPI KÖNYVHÉT alkalmából.

G. Vogel—H. Angermann:

Biológia (2. kiadás)



Németországban már több mint egymillió példány fogyott el a biológia egész területét felölelő kézikönyvből. Csaknem háromszáz színes ábra és szakszerű, mégis könnyen érthető kommentár segíti a tájékozódást. A kötet a legegyszerűbb sejtekből kiindulva a magasabb fokú szervezeteken át a legbonyolultabb organizmus, az ember biológiájáig, részletekbe menően tárgyalja az élőlények típusait, a biológiai idegrendszer élettanát, az élőlények mozgásának és viselkedésének sajátosságait, és betekintést nyújt az öröklestan, a molekuláris genetika és a génkutatás ma leginkább mozgásban lévő területeire. A kötet végén önálló fejezet ismertet meg az evolúcióval és az élővilág átfogó rendszertanával.

Megrendelőlap

Alulírott megrendelem az SH atlasz sorozat köteteit:

SH atlasz	Ökológia	..... pld.	1090,— Ft	SH atlasz	Élettan	..... pld.	1490,— Ft
SH atlasz	Pszichológia	..... pld.	1690,— Ft	SH atlasz	Biológia	..... pld.	1890,— Ft

Ha mind a négy kötetet megrendeli 15% kedvezményt kap!

Megrendelő neve, címe: .....

Egy hatásos antiemetikum (ondansetron) jelentősége a malignus hematológiai betegségek szupportív kezelésében

Iványi János László dr.

Vas Megyei Markusovszky Kórház, Haematologiai Osztály, Szombathely (főorvos: Iványi János László dr.)

1993 augusztusa és 1994 szeptembere között osztályukon 62 malignus hematológiai betegségben szenvedő beteget kezeltek különböző kemoterápiás protokollok alapján, közülük tizennégyen kobalt radioterápiában is részesültek. A betegek kúraszerű kezelésük alatt rendszeresen antiemetikumként napi 2 × 8 mg oralis ondansetront kaptak. A készítménynek a kezelések előtt 1 órával történt bevétele legtöbb betegükben tartós nausea- és hányásmentességet eredményezett (74%-, illetve 94%-ban), az antineoplasztikus kezeléseket e mellékhatások miatt nem kellett félbeszakítani. Irradiált betegeiknél pedig teljes nausea/emesis kontrollt értek el. Akut, kemoterápia indukálta hányást két Hodgkin-lymphomás betegnél észleltek, mindkettő agresszív polychemotherapiás kúrában részesült, tüneteik intenzitása dexamethasonnal kiegészítve enyhíthető volt. A megelőzött gastrointestinalis mellékhatások miatt több esetben a cytostatikumok adagját is növelhették. Adverz reakcióként leggyakrabban enyhe szedatív mellékhatást és néhány esetben rövid ideig tartó fejfájást észleltek. Egy betegnél allergiás panaszok miatt más antiemetikumra (tropisetron) tértek át. Prospektív felmérésük kedvező tapasztalatai alapján az ondansetront standard antiemetikus szerként ajánlják malignus hematológiai betegek szupportív kezelésében.

Kulcsszavak: ondansetron, malignus hematológiai betegségek, szupportív kezelés

Impact of an antiemetic drug (ondansetron) on the supportive treatment of haematological malignancies. Between Aug 1993 and Sept 1994 62 patients suffering from haematological malignancies were treated with several antineoplastic regimens and fourteen of them also with cobalt irradiation. During their cytostatic treatment patients regularly received oral ondansetron 8 mg b. i. d., as well. This drug taken one hour before the beginning of the cytostatic treatment caused in most of the patients an improved control of nausea and vomiting, with no need of cessation of anticancer treatment (an excellent efficacy rate of 74.2% and 93.6%, respectively). Moreover, a total control of nausea/emesis was observed in patients during cobalt irradiation. Severe acute, chemotherapy-induced emesis registered only in two patients with Hodgkin's disease receiving agressive chemotherapeutic protocols could be controled with a combination of ondansetron and dexamethasone. Because of lessened gastrointestinal side effects in many cases dose escalation of cytostatic drugs could also be achieved. Tolerable adverse reactions like mild sedation and brief headache were observed in a few cases. However, a patient with allergic symptoms caused by ondansetron was treated with an other antiemetic (tropisetron). Based upon beneficial experiences of their prospectie study oral ondansetron in this dosage is held to be an effective standard antiemetic drug in the supportive care of patients with haematological malignancies.

Key words: ondansetron, haematological malignancies, supportive treatment

Rövidítések: ABVD = adriamycin + bleomcin + vinblastin + dacarbazin; ALL = akut lymphoid leukaemia; AML = akut myeloid leukaemia; Ara-C = cytosin-arabinosid; BEA-COPP = bleomycin + etoposid + adriamycin + COPP; CEPP = cyclophosphamid + etoposid + procarbazin + prednisolon; CHOP = cyclophosphamid + doxorubicin+ vincristin + prednisolon; CML = krónikus myeloid leukaemia; COPP = cyclophosphamid + oncovin + procarbazin + prednisolon; COP/VEP = cyclophospamid (Endoxan) + oncovin (vincristin) + prednisolon; GIMEMA-ALL = itáliai multicentrikus ALL-protokoll; HNOP = ifosfamid + oncovin + prednisolon + mitoxantron; LNH-84 = doxorubicin + cyclophosphamid + vindesine + bleomycin + methylpredni solon + methotrexat; M2 = melphalan + cyclophosphamid + prednisolon; MCD = melphalan + cyclophosphamid + dexamethason; OPAL = oncovin + prednisolon + L-asparaginase + adriamycin; OPPA = oncorin + procorbarin + prednisolon + adrianycin; RAEB = refractaer anaemia blast-túlsúllyal; SCAB = streptozotocin + cyclophosphamid + adriamycin + bleomycin; TAD = thioguanin + cytosin-arabinosid + doxorubicin; TRAP = thioguanin + rubidomycin + Ara-C + prednisolon; VCAP = vincristin + cyclophosphamid + adriamycin + prednisolon; VIM-Bleo = vincristin + ifosfamid + mitoxantron + bleomycin; VMCP = vincristin + melphalan + cyclophosphamid + prednisolon

A malignus hematológiai betegségek kezelésében alkalmazott terápiás protokollok cytostatikus szerei különböző mértékű nauseát és elhúzódó, erőteljes hányást okozhatnak. A leggyakrabban használt nem-ciszplatin típusú antineoplasztikus szerek (antracyclinek, dacarbazin, cyclophosphamid, bleomycin stb.) emetogen mellékhatásuk miatt rendszerint nehezen tolerálhatók, s emiatt a kúra megszakítását eredményezhetik. A korábbi hányingerellenes készítmények (metoclopramid, pyridoxin, chlorpromazin, steroidok) mintegy 60—70%-os hatásfokú emesis-kontrollja miatt a 80-as években egy új szelektív szerotonin receptor antagonista (5-HT3, 5-hydroxytriptamin 3) antiemetikumot fejlesztettek ki. Az ondansetron hydrochloricum és derivátumai (granisetron, tropisetron) a IV. agykamra mélyén levő kémiai kemoreceptor trigger zóna kompetitív blokkolásával a tumorsejtek széteséséből (kemoterápia, sugárkezelés után) származó szerotoninszerű anyagok emetogen effektusát akadályozzák meg (5, 11). Randomizált, prospektív, kontrollált és összehasonlító tanulmányok az ondansetron hatásosságát igazolták szolid tumorok komplex kezeléséhez társuló akut és kései hányások kivédésében vagy csökkentésében (2, 4, 8, 15, 17, 20). Hasonlóan előnyös prophylaktikus antiemetikumként vonult be a gyermekgyógyászati onkológiába is (6, 16, 24). Az ondansetront hazai szerzők is sikerrel alkalmazták tumoros gyermekekben kemo- és radioterápia okozta hányások ellenszereként (10). Gyermekkori és felnőtt akut leukaemiák intenzív kemoterápiás kezelésekor kimagasló terápiás választ értek el, a jó eredményt egyebek mellett az emetogen hatás ondansetronnal történt blokkolásával hozzák összefüggésbe (3, 24).

Prospektív felmérésünkben malignus hematológiai kórképekben szenvedő betegeink kezelése (kemoterápia, megavoltos irradiatio) idején a komplex szupportív terápia részeként adott ondansetron hatását, mellékhatásait összegezzük. Mindezek mellett azt is vizsgáltuk, melyek azok a kemoterápiás protokollok, melyekben különösen szükséges hatásos antiemetikum adása.

Betegek és módszer

1993 augusztusa és 1994 szeptembere között osztályunkon 62, különböző malignus hematológiai betegségben szenvedő beteg (38 férfi és 24 nő; életkor: 16—82, medián: 55 év) kapott cytostatikus kezelése alatt rendszeresen ondansetront *(Zofran®*, Glaxo, napi 2 × 8 mg p. os). A betegeknek kórisme, alkalmazott kezelés és ondansetronnal történt hányinger-hányás gátlás szerinti megoszlását részletezi *1. táblázatunk*. A cytostatikus kezelések a rutin hematológiai gyakorlatban használt standard terápiás protokollok szerint történtek. Ezen időszak alatt tizennégy beteg kiegészítő kezelésként kiterjesztett mezős megavoltos sugárkezelést is kapott (összdózis 298 Gy).

Kontrollként a fenti időszak előtt kezelt malignus haematologiai betegségben szenvedő betegek kórlefolyása során regisztrált hányinger-hányásos eseményeket dolgoztuk fel. Retrospektív értékelésben (ún. historikus kontroll csoport) nyolc non-Hodgkin-lymphomás (CHOP-protokoll szerint kezelt), hat Hodgkin-lymphomás (2—2 COPP-, ill. OPPA-, 1—1 ABVD és SCAB-protokoll), négy-négy akut lymphoid és myeloid leukaemiás beteg (TAD és OPAL-kezelés) kezelése során adott más antiemetikumok (metoclopramid 2—3 × 1 amp., dexamethason 5 mg, pyridoxin 1—2 amp., chlorpromazin 25 mg/inj.) hányáscsillapító hatását vizsgáltuk.

Az ondansetron-hatás regisztrálása

A kemoterápiás kezelések tartama alatt betegeink naponta kétszer kaptak 8—8 mg ondansetront orálisan. A kúrák során rögzítettük az előforduló hányingerek intenzitását (0—4 skála szerint; azaz 0 = nincs, enyhe = mindennapi életvitelt nem zavarja, közepes = zavarja a mindennapi életvitelt, súlyos fokú = állandó hányinger miatt a beteg ágyhoz kötött), illetve a vomitusok gyakoriságát (0—4 skála szerint; 0 = nincs, 1-minor = egy-két hányás epizód/nap, 2-maior = 3—5 hányás naponta, 4-súlyos = >5 hányás epizód naponta) (12). Figyelmet fordítottunk a hányinger-hányás epizódok előfordulásának idejére, a kései hányás megjelenésére (a cytostatikus kúra 2—5. napján), valamint az ondansetronnak tulajdonítható mellékhatásokra is (fejfájás, szedatív hatás, szédülés, ataxia, hasmenés, obstipatio). Az alapbetegség kezelése alatt rendszeresen monitoroztuk a betegek máj- és vesefunkcióit.

Eredmények

13 hónap alatt 62, malignus hematológiai betegségben szenvedő beteget kezeltünk, legtöbb betegünk non-Hodgkin-lymphomás volt, mintegy egyharmaduk alacsony malignitású csoportba, nagyobb részük pedig progresszívebb csoportba tartozott, illetve a későbbiekben terápia-refracternek bizonyult. Ennek megfelelően a kezdetben kevésbé agresszív szereket tartalmazó cytostatikus protokollok (COP/VEP) mellett erőteljesebb antineoplasztikus hatású gyógyszer-kombinációk (CEPP, CHOP, LNH-84) adására is kényszerültünk. Ugyanezen csoport betegei kerültek a legtöbbször kiegészítő kobaltbesugárzásra (hét beteg, kiterjesztett mezős irradiatio, 220 Gy összdózisban).

A nyolc Hodgkin-lymphomásunk közül öt betegben alapbetegségük progressziója miatt agresszív polychemotherapiára volt szükség (ABVD, SCAB, BEA-COPP), két betegben pedig kombinált kezelést (cytostatikum + irradiatio) végeztünk (OPPA-protokoll és 42 Gy összdózisú sugárkezelés). Hat myelomás betegünkből három előrehaladott stádium miatt VCAP-kúrát és csontdestrukció miatt sugárkezelést is kapott (36 Gy összdózis). Akut myeloid leukaemiás betegeink kezelésében az Ara-C és az anthracyclin-származékok (doxorubicin, epirubicin), mitoxanthron domináltak. Kedvezőbb terápiás válasz elérésére törekedve négy akut myeloid és egy akut lymphoid leukaemiás beteg indukciós kezelése (ún. TAD- és CEPP-protokoll) a kúrák során tapasztalt jó tolerancia alapján az Ara-C eredeti adagját 30—40%-kal, illetve a VP-16 (etoposid, Vepesid) dózisát 25%-kal megemeltük (dózis eszkaláció). Preleukaemiás és CML-es betegeink (blastos fázis) myeloid sejtvonal-ellenes antileukaemiás szereket kaptak. Betegeinket összesen 273 terápiás ciklusban kezeltük, a megfigyelési időszak alatt 17 beteget (12 férfi, 5 nő) veszítettünk el (27,4%), elsősorban alapbetegségük progressziója (lymphomások), részben pedig pneumonia, sepsis miatt.

A retrospektív értékelésű kontroll csoportban preventíve vagy a tünetek megjelenésekor adott antiemetikumok (metoclopramid, pyridoxin, dexamethason) mellett CHOP-kúra alatt hét esetben észleltek közepes erejű nauseát, minor-maior hányást pedig három esetben figyeltek meg. Hodgkin-kórban (2 beteg), illetve akut leukae-

1. **táblázat:** Antineoplasztikus terápia emetogen mellékhatásainak megelőzése ondansetron-nal

Kórkép	Betegek (n)	Kemoterápia típusa (n = ciklusok száma)		Irradiatio (összdózis) (Gy)	Nausea				Emesis			
					nincs	enyhe	közepes	súlyos	nincs	min	mai	súlyos
					(n = betegek száma)							
Non-Hodgkin	4	CEPP	(11)				3			2		
lymphoma	13	CHOP	(79)				3		—			
(n = 33)	11	COP/VEP	(57)		—				—			
	4	LNH-84	(9)			1			—			
	1	VIM-Bleo	(2)	220	—				—			
Hodgkin-	2	ABVD	(9)				1			1**		
lymphoma	2	BEA-COPP	(4)		—				—			
(n = 8)	1	COPP	(6)			1			—			
	2	OPPA	(9)		—				—			
	1	SCAB	(6)	42	—							1**
Myeloma	1	M2	(6)		—				—			
multiplex	1	MCD	(6)		—				—			
(n = 6)	3	VCAP	(21)			2			—			
	1	VMCP	(5)	36	—				—			
Akut myelid	1	Ara-C+Doxorub.	(5)		—				—			
leukaemia	2	Mitox.+VP-16	(5)		—				—			
(n = 6)	4*	TAD	(11)			1			—			
	1	TRAP	(5)			1			—			
Akut lymphoid	1*	CEPP	(2)				1		—			
leukaemia	1	GIMEMA-ALL	(1)			1			—			
(n = 4)	1	HNOP	(5)		—				—			
	1	OPAL	(2)			1			—			
Chr. myeloid leuk. accel.-blastos fázis (n = 1)	1	Ara-C+ epirubicin	(1)		—				—			
Primaer myelo-dysplasia (RAEB) (n = 2)	2	Ara-C+ epirubicin	(6)		—				—			
Összes	62		(273)	298	16 (25,8%)				4 (6,45%)			

* = Dózis-eszkaláció ** = +dexamethason inj.

miákban (4—4 beteg) szintén adriamycint (≥50 mg/dosis) tartalmazó protokollok kapcsán (ABVD, SCAB, TAD, OPAL) láttak közepes-súlyos hányingert és maior/súlyos hányást.

Az ondansetron antiemetikus hatása

Az antineoplasztikus kúra, ill. az irradiatio első napjától és a kezelés alatt folyamatosan adagolt ondansetron (napi 2 × 1 tbl à 8 mg) betegeink közel $^3/_4$-ében teljes és tartós hányinger-hányás mentességet eredményezett. Tizenhat betegnél (25,8%) tapasztaltunk enyhe-közepes intenzitású hányingert, mely azonban átmeneti volt és a betegek egyéb antiemetikumokra nem szorultak.

Három non-Hodgkin-lymphomás és egy akut lymphoid leukaemiás betegben (CEPP-protokoll szerint kezeltek) azonban közepes erejű hányingert és közülük két betegben minor intenzitású hányást is regisztráltunk. Ez utóbbi során egyéb antiemetikum adására végül is nem volt szükség.

Öt betegnél történt dózis-eszkaláció, az Ara-C adagjának növelése két AML-s betegünkben enyhe, míg a VP-16-é ALL-s betegünkben közepes erősségű nauseát váltott ki. Két előkezelt, progressziót mutató, előrehaladott stádiumú Hodgkin-lymphomás betegünkben agresszív kemoterápiás protokollt alkalmaztunk (SCAB, ABVD), a kúrák minden egyes ciklusában ondansetronnal kezdetben befolyásolhatatlan, váltakozó erejű akut hányást tapasztaltunk, melyet közvetlenül dacarbazin és bleomycin-, illetve streptozotocin beadása után észleltünk. Későbbiekben az ondansetron mellé prophylaktikusan adott dexamethason (5—10 mg iv.) mindkét betegünkben a hányásos epizódok számának és erejének csökkenését eredményezte, de a ciklusok során teljes hányásmentességet egyik betegünknél sem értünk el. Egy másik, szintén ABVD-vel kezelt Hodgkin-lymphomás betegnél viszont csak közepes intenzitású hányingert tapasztaltunk, kizárólag a kezelési ciklus első napjaiban. A kezelések befejezése utáni napokban betegeink már semmiféle nausea/vomitus epizódot nem említettek, azaz kései hányás nem fordult elő. A sugárkezelések alatt adott ondansetron mellett teljes nausea-emesis-mentességet láttunk.

Ondansetronnak tulajdonítható mellékhatások közül egy lymphomás betegben urticariaszerű kiütéseket észleltünk, melyet ondansetron-allergiának tartottunk, a következő ciklusokban tropisetronra áttérve, a bőrreakciók a to-

vábbiakban nem fordultak elő. Mindössze három esetben láttunk rövid ideig tartó, tüneti szerekre múló fejfájást és egyéb okok híján ondansetronnal kapcsolatba hozható enyhe sedatiót. Extrapyramidalis tüneteket, a szernek betudható máj-, vesefunkcióbeli eltéréseket egy betegünkben sem tapasztaltunk, hasonlóan krónikus obstipatiót sem.

A kezelések alatt betegeink életminősége egyéb okok miatt változatos képet nyújtott, azonban az antineoplasztikus kezeléseket elviselhetetlen nausea/emesis miatt egyetlen betegben sem kellett félbeszakítanunk vagy felfüggesztenünk. Korábbi tapasztalataink alapján a kevésbé toxikus cytostatikus protokollok (COP/VEP, M2, MCD) emetikus mellékhatása csekélyebb, az alkylaló szerek nagyobb adagjaitól és az anthracyclinek (főként a doxorubicin), emelt adagú etoposid és cytosin-arabinosid szereket tartalmazó kombinációktól vártunk erőteljes emetogen effektust, azonban betegeink 93,6%-ában teljes emesis-kontrollt értünk el. Két Hodgkin-lymphomás betegünknél a ciklusok során tapasztalt vomitusok hátterében azonban már feltételes reflexhatások is állhatnak.

Megbeszélés

A daganatellenes kezelések során előforduló emesis mértéke függ a cytostatikum fajtájától, a szer adagjától, az alkalmazás módjától, a leadott sugárdózistól, a tumortömegtől, az életkortól és nemtől is (fiatalok és nőbetegek toleranciája kisebb) (13, 22). Az onkológiai szupportív kezelésekben az utóbbi évtizedekben bekövetkezett drámai változás az újonnan kifejlesztett 5-HT3-antagonistáknak köszönhető, melyek hatásosan blokkolják az area postrema kemoreceptor trigger zónáját, s a korábban használt antiemetikumokkal szemben tartósabb hányásmentességet eredményeznek (14, 15, 19). A tartós antiemetikus hatás alatt a cytostatikus szerek dózisa növelhető (dózis-eszkaláció), és így javulhat az antineoplasztikus kezelés hatásfoka is (18, 25). Ezen túl közvetve kihatással lehet a kezelés költségeire, a hospitalizáció idejére, s nem utolsósorban a betegek életminőségére is (9). Kiterjesztett mezős és teljes test besugárzás során >3 Gy dózistól már kumulatíve fellépő nausea/emesis eredményesen blokkolható ondansetronnal, dexamethasonnal kombinálva pedig teljes hányáskontroll érhető el (7, 21, 24). A granisetron hatását azonban dexamethason nem potenciálja (1). Az ondansetron toxicitása elhanyagolható, mellékhatásai csekélyek és könnyen tolerálhatók (23).

Malignus hematológiai betegségekben szenvedő betegeink antineoplasztikus kezelése során — a korábbi években tapasztalt változó súlyosságú emesissel szemben — az ondansetron bevezetése látványos hatásúnak bizonyult. A retrospektív kontrollt csoportban a metoclopramid-pyridoxin-dexamethason szerek és kombinációi csak a betegek 60—65%-ában nyújtottak antiemetikus védelmet. A korábban közepes-súlyos hányásokat kiváltó nagy dózisú cytostatikumok (cyclophosphamid, dacarbazin, doxorubicin, cytosin-arabinosid) jelenleg betegeink nagy részében semmiféle emetogen élménnyel nem jártak, s emiatt a kezeléseket nem kellett félbeszakítani vagy végleg felfüggeszteni. A kevésbé emetogen terápiás protokolloknál (COP/VEP, COPP, myelomaellenes kezelések) újabban csak kialakult hányinger esetén adunk ondansetront, de 50 mg-ot meghaladó adriamycinnél és 1000 mg fölötti cyclophosphamidnál (ABVD, CHOP, CEPP, antileukaemiás protokollok) preventíve adott ondansetronnal tartós antiemetikus hatást tapasztaltunk. Újabb szempont, hogy indokolt esetekben növelni lehetett a cytostatikumok dózisát vomitus provokálása nélkül. A több hónapig elhúzódó kezelések alatt a betegek életminőségét hányinger-hányás nem rontotta, s a szernek lényegesebb mellékhatását sem észleltük. Tapasztalataink szerint a nem ciszplatin típusú cytostatikumok túlnyomó részénél, valamint az irradiatiós kezelések alatt az ondansetron napi 2 × 8 mg per os adagja megbízható tartós emesis-kontrollt eredményez, s ezért standard antiemetikumként ajánljuk a hazai onkohematológiai gyakorlatban is.

IRODALOM: 1. *Aapro, M. S.:* Review of experience with ondansetron and granisetron. Ann. Oncol., 1993, *4,* (Suppl. 3), S9—14. — 2. *Baki M., Bíró K., Horváth Zs. és mtsa:* Ondansetron (Zofran) alkalmazása heredaganatos betegek citosztatikus kezelése során. Magyar Onkol., 1994, *38,* 59—64. — 3. *Braken, J. B., Raemaekers, J. M., Koopmans, P. P. és mtsa:* Control of nausea and vomiting with ondansetron in patients treated with intensive non-cisplatin chemotherapy for acute myeloid leukaemia. Eur. J. Cancer., 1993, *29A,* 515—518. — 4. *Buser, K. S, Joss, R. A., Piquet, D. és mtsai:* Oral ondansetron in the prophylaxis of nausea and vomiting induced by cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) in women with breast cancer. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ann. Oncol., 1993, *4,* 475—479. — 5. *Butcher, M. E.:* Global experience with ondansetron and future potential. Oncology, 1993, *50,* 191—197. — 6. *Carden, P. A., Mitchell, S. L., Waters, K. D. és mtsai:* Prevention of cyclophosphamide/cytarabine-induced emesis with ondansetron in children with leukemia. J. Clin. Oncol., 1990, *8,* 1531—1535. — 7. *Chaillet, M. P., Cosset, J. M., Socie, G. és mtsai:* Prospective study of the clinical symptoms of therapeutic whole body irradiation. Health Phys., 1993, *64,* 370—374. — 8. *Clavel, M., Soukop, M., Greenstreet, Y. L.:* Improved control of emesis and quality of life with ondansetron in breast cancer. Oncology, 1993, *50,* 180—185. — 9. *Cox, F., Hirsch, J.:* Ondansetron: a cost-effective advance in anti-emetic therapy. Oncology, 1993, *50,* 186—190. — 10. *Csáki C., Ferencz T., Koós R. és mtsai:* Egy új típusú antiemetikum, az 5-HT3 receptor antagonista ondansetron alkalmazása a gyermekonkológiában. Orv. Hetil., 1993, *134,* 1363—1367. — 11. *Figg, W. D., Graham, C. L., Hak, L. J. és mtsa:* Ondansetron: a novel antiemetic agent. South. Med. J., 1993, *86,* 497—502. — 12. *Gralla, R. J., Itri, L. M., Pisko, S. E. és mtsai:* Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: Randomised trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomitintg. N. Engl. J. Med., 1981, *305,* 905—909. — 13. *Grunberg, S. M., Hesketh, P. J.:* Control of chemotherapy-induced emesis. N. Engl. J. Med., 1993, *329,* 1790—1796. — 14. *Hainsworth, J. D.:* Development of serotonin antagonists for the control of chemotherapy-induced emesis. Semin. Surg. Oncol., 1993, *9,* 279—284. — 15. *Jantunen, I. T. Flander, M. K., Heikkinen, M. I. és mtsai:* Comparison of ondansetron with customary treatment in the prophylaxis of nausea and emesis induced by non-cisplatin containing chemotherapy. Acta. Oncol., 1993, *32,* 413—415. — 16. *Kolecki, P., Wachowiak, J., Beshari, S. E.:* Ondansetron as an effective drug in prophylaxis of chemotherapy-induced emesis in children. Acta Haematol. Pol., 1993, *24,* 115—122. — 17. *Liu, R. J.:* Chemotherapy outcomes in advanced non-small-cell lung carcinoma. Semin. Oncol., 1993, *20,* 296-301. — 18. *Marty, M.:* Future trends in cancer treatment and emesis control. Oncology, 1993, *50,* 159—162.

— 19. *Navari, R. M., Province, W. S., Perrine, G. M. és mtsa:* Comparison of intermittent ondansetron versus continuous infusion metoclopramide used with standard combination antiemetics in control of acute nausea induced by cisplatin chemotherapy. Cancer, 1993, *72*, 583—586. — 20. *Rath,U., Upadhyayaya, B. K., Arechavala, E. és mtsai:* Role of ondansetron plus dexamethasone in fractionated chemotherapy. Oncology, 1993, *50*, 168—172. — 21. *Roberts, J. T., Priestman, T. J.:* A review of ondansetron in the management of radiotherapy-induced emesis. Oncology, 1993, *50*, 173—179. — 22. *Schmoll, H. J.:* The role of ondansetron in the treatment of emesis induced by non-cisplatin-containing chemotherapy regimes. Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1989, *25* S 1, S35—39. — 23. *Smith, R. N.:* Safety of ondansetron. Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1989, *25* S 1, S47—50. — 24. *Sullivan, M. J., Abbott, G. D., Robinson, B. A.:* Ondansetron antiemetic therapy for chemotherapy and radiotherapy induced vomiting in children. N. Z. Med. J., 1992, *105*, 369—371. — 25. *Viner, C. V., Selby, P. J., Zulina, G. B. és mtsai:* Ondansetron-a new safe and effective antiemetic in patients receiving high-dose melphalan. Cancer Chemother. Pharmacol., 1990, *25*, 449—453.

(Iványi János László dr., *Szombathely*, Markusovszky utca 3. 9701)

A Pluss, HIV pozitívokat és AIDS betegeket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegséggel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák, rendelőintézetek és orvosi rendelők részére.

Telefon: 06-20-349-449

„A tudomány véges és bizonytalan... valójában az igazság aszimptótája. Folytonosan közeledik feléje, és sohasem éri el. Mindamellett nagy dolgokra képes...

Victor Hugo

Az Orvosi Hetilap előfizetési felhívása 1996-ra

A Springer Hungarica Kiadó szeretné bővíteni és egyszerűsíteni az Orvosi Hetilap előfizetési lehetőségeit az elkövetkező évre.

Minden igyekezetünkkel azon vagyunk, hogy az előfizetés megújítása, illetve az új előfizetők bekapcsolódása a lehető legkevesebb gondot jelentse.

Az éves előfizetési díj 1996-ra 5980,- Ft.
Így a példányonkénti 150,- Ft-os árhoz képest 115,- Ft-ért, több, mint 20 %-os kedvezménnyel, folyamatosan juthat az Orvosi Hetilaphoz.

Előfizetési lehetőségek:

1. **Springer Hungarica Kiadónál**
(1075 Budapest, Wesselényi u. 28. Telefon: 251-5676)
A Springer Hungarica Kiadó éves előfizetésre szóló csekket helyezett el a lap 46., 47., 48. számaiban. Kérésére számlát küldünk, igényét a csekk hátoldalán jelezze. Kérjük nyugdíjas és medikus előfizetőinket, hogy telefonon vagy levélben igényeljenek kiadónktól féláras csekket.

2. **Magyar Postánál**
Hírlapkézbesítőknél
Hírlapelőfizetési Irodában, Budapest, Lehel u. 10/a.
Levélcím: HELIR Budapest 1900. Telefon: 270-2229.
Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapüzletági Igazgatósága kerületi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban.

MOLECULAR BIOLOGY INTELLIGENCE UNIT

A sorozat már kapható, és előkészületben lévő kötetei:

- ☐ **Organellar Proton-ATPases**
  Nathan Nelson, Roche Institute of Molecular Biology
- ☐ **Interleukin-10**
  Jan DeVries and René de Waal Malefyt, DNAX
- ☐ **Collagen Gene Regulation in the Myocardium**
  M. Eghbali-Webb, Yale University
- ☐ **DNA and Nucleoprotein Structure In Vivo**
  Hanspter Saluz and Karin Wiebauer, HK Institut-Jena and GenZentrum-Martinsried/Munich
- ☐ **G Protein-Coupled Receptors**
  Tiina Iismaa, Trevor Biden, John Shine, Garvan Institute — Sydney
- ☐ **Viroceptors, Virokines and Related Immune Modulators Encoded by DNA Viruses**
  Grant McFadden, University of Alberta
- ☐ **Bispecific Antibodies**
  Michael W. Fanger, Dartmouth Medical School
- ☐ **Drosophila Retrotransposons**
  Irina Arkhipova, Harvard University and Nataliya V. Lyubomirskaya, Engelhardt Institute of Molecular Biology-Moscow
- ☐ **The Molecular Clock in Mammals**
  Simon Easteal, Chris Collet, David Betty, Australian National University an CSIRO Division of Wildlife an Ecology
- ☐ **Wound Repair, Regenarion and Artificial Tissues**
  David L. Stocum, Indiana University-Purdue University
- ☐ **Pre-mRNA Processing**
  Angus I. Lamond, European Molecular Biology Laboratory
- ☐ **Intermediate Filament Structure**
  David A. D. Parry and Peter M. Steinert, Massey University-New Zealand and National Institutes of Health
- ☐ **Fetuin**
  K. M. Dziegielewska and W. M. Brown, University of Tasmania
- ☐ **Drosophila Genome Map: A Practical Guide**
  Daniel Hartl and Elena R. Lozovskaya, Harvard University
- ☐ **Mammalian Sex Chromosomes and Sex-Determining Genes**
  Jennifer A. Marshall—Graves and Andrew Sinclair, La Trobe University—Melbourne and Royal Children's Hospital — Melbourne
- ☐ **Regulation of Gene Expression in E. coli**
  E. C. C. Lin, Harvard University
- ☐ **Muscarinic Acetylcholine Receptors**
  Jürgen Wess, National Institutes of Health
- ☐ **Regulation of Glucokinase in Liver Metabolism**
  Maria Luz Cardenas, CNRS-Laboratoire de Chimie Bactérienne — Marseille
- ☐ **Transcriptional Regulation of Interferon-γ**
  Ganes C. Sen and Richard Ransohoff, Cleveland Clinic
- ☐ **Fourier Transform Infared Spectroscopy and Protein Structure**
  P. I. Haris and D. Chapman, Royal Free Hospital — London
- ☐ **Bone Formation and Repair: Cellular and Molecular Basis**
  Vicki Rosen and R. Scott Thies, Genetics Institute, Inc. — Cambridge
- ☐ **Mechanisms of DNA Repair**
  Jean-Michel Vos, University of North Carolina
- ☐ **Short Interspersed Elements: Complex Potential and Impact on the Host Genome**
  Richard J. Maraia, National Institutes of Health
- ☐ **Artificial Intelligence for Predicting Secondary Structure of proteins**
  Xiru Zhang, Thinking Machines Corp-Cambridge
- ☐ **Growth Hormone, Prolactin and IGF-I as Lymphohemopoietic Cytokines**
  Elisabeth Hooghe—Peters and Robert Hooghe, Free University-Brussels
- ☐ **Human Hematopoiesis in SCID Mice**
  Maria-Grazia Roncarolo, Reiko Namikawa and Bruono Péault DNA Research Institute
- ☐ **Membrane Proteases in Tissue Remodeling**
  Wen-Tien Chen, Georgetown University
- ☐ **Annexins**
  Barbara Seaton, Boston University
- ☐ **Retrotransposon Gene Therapy**
  Clague P. Hodgson, Creighton University
- ☐ **Polyamine Metabolism**
  Robert Casero Jr, Johns Hopkins, University
- ☐ **Phosphatases in Cell Metababolism and Signal Transduction**
  Michael W. Crowder and John Vincent, Pennsylvania State University
- ☐ **Antifreeze Proteins: Properties and Functions**
  Boris Rubinsky, University of California — Berkeley
- ☐ **Intramolecular Chaperones and Protein Folding**
  Ujwal Shinde, UMDNJ
- ☐ **Thrombospondin**
  Jack Lawler and Jo Adams, Harvard University
- ☐ **Structure of Actin and Actin-Binding Proteins**
  Andreas Bremer, Duke University
- ☐ **Glucocorticoid Receptors in Leukemia Cells**
  Bahiru Gametchu, Medical College of Wisconsin
- ☐ **Signal Transduction Mechanisms in Cancer**
  Hans Grunicke, University of Innsbruck
- ☐ **Intracellular Protein Trafficking Defects in Human Disease**
  Nelson Yew, Genzyme Corporation
- ☐ **apoJ/Clusterin**
  Judith A. K. Harmony, University of Cincinnati
- ☐ **Phospholipid Transfer Proteins**
  Vytas Bankaitis, University of Alabama
- ☐ **Localized RNAs**
  Howard Lipschitz, California Institute of Technology
- ☐ **Modular Exchange Principles in Proteins**
  Laszlo Patthy, Institute of Enzymology — Budapest
- ☐ **Molecular Biology of Cardiac Development**
  Paul Barton, National Heart and Lung Institute — London
- ☐ **RANTES,**
  Alan M. Krenksy, Stanford University
- ☐ **New Aspects of V(D)J Recombination**
  Stacy Ferguson and Craig Thompson, University of Chicago

A sorozat kötetei 154,— DM-nek megfelelő napi árfolyamon megrendelhetők: Springer Hungarica Kiadó (1075 Wesselényi u. 28.)

Cutan melanoma malignum gastrointestinalis metastasisaiból származó életet fenyegető vérzés

Sebesi Judit dr., Kuklis Balázs dr. és Iliás Lajos dr.

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza II. Belgyógyászat (osztályvezető: Iliás Lajos dr.)

A szerzők középkorú férfi betegük kóresetét ismertetik, akit 11 hónappal korábban a háton elhelyezkedő cutan melanoma malignum miatt operálták axillaris nyirokcsomó dissectióval kiegészítve, és ezt követően cytostaticus kezelésben [DTIC; Dacarbazin; (3,3-dimethyl,1-triazeno)-5-imidazole-4 carboxamide] részesült. A beteget hetek óta meglévő étvágytalanság, fogyást követően fellépő, elvérzéssel fenyegető felső gastrointestinalis vérzés miatt vizsgálták. A gastroscopia során multiplex exulcerált tumormasszát találtak a gyomorban és a duodenumban, amely a vérzés forrása volt. A szövettani és hisztokémiai vizsgálatok cutan melanoma malignum gyomor metastasisát igazolták. Az esettel felhívják a figyelmet arra, hogy gyomorban nemcsak primaer daganatok, hanem tumor metastasisok is előfordulhatnak, amelyek a felső gastrointestinalis tractus életet fenyegető vérzésének a hátterében is állhatnak.

Kulcsszavak: malignus melanoma, gastrointestinalis vérzés, metastasis

Life-threatening bleeding originating from gastrointestinal metastases of cutaneous melanoma malignum. The authors reported the case of a young man (48 years old), who was operated with dorsal cutaneous malignant melanoma, he had axillar lymph-nodes dissection and cytostatic treatment (DTIC). His complaints were lack of appetite, epigastric pain, melena and loss of weight. Urgent gastroscopy showed multiplex, exulcerated tumour mass in the stomach and in the duodenum. Histological examination verified the metastases of malignant melanoma. The authors draw attention to the tumour metastases of the gastrointestinal tract, which can stay in the background of the life-threatening bleeding.

Key words: malignant melanoma, gastrointestinal bleeding, metastases

A primaer gyomortumorok a mindennapi gyakorlatban közismertek. Jóval ritkábban fordul elő tumor metastasis a gyomorban, ebből származó masszív felső gastrointestinalis vérzés pedig raritás (4, 10). Dolgozatunkban olyan cutan melanoma malignum gyomorba és duodenumba adott metastasisaiból származó gyomorvérzés esetét ismertetjük, amely a beteg életét veszélyeztette.

Esetismertetés

P. G. 48 éves ffi beteg kórtörténetében 1991 szeptemberében a hagyományos Breslow-beosztás szerint II. stádiumban lévőnek tartott melanoma malignum dorsi miatt excisio, majd a primaer beavatkozást követően kétoldali axillaris block dissectio történt, ezt követően 5 alkalommal részesült DTIC kezelésben, más intézetben.

Osztályunkra történő felvételét megelőzően kb. 6 héttel kezdődtek panaszai, amely epigastrialis fájdalom, étvágytalanság, testsúlycsökkenés voltak. Kb. 8 kg-ot fogyott a műtét óta. Három hete nausea, eructatio, majd felvétele napján masszív melaena lépett fel. Gravis anaemia miatt utalták osztályunkra. Felvételi statusából: 110/min szívműködés, 90/70 Hgmm (transfusio után 120/80 Hgmm) tensio, sápadt, hideg verítékes kültakaró, puha, sejtes alaplégzés, kellően ékelt szívhangok, puha, betapintható has, 3 h. u. hepar, epigastrialis nyomásérzékenység, rectalis vizsgálatnál melaenás széklet, negatív neurológiai status.

A sürgősséggel elvégzett gastroscopos vizsgálat során a cardiától az antrum kp. harmadáig terjedően, a nagygörbület és a hátsó falat magába foglaló, többszörösen exulcerálódott, barnás színű, polypoid idegen szövet volt látható *(1. ábra)*. Számos polypoid elváltozás került látótérbe a duodenumban is, ameddig az eszköz elért.

A masszív vérzés súlyos anaemiához vezetett, amely miatt 1600 ml választott, csoportazonos vvt. masszát kapott, ezt követően keringése rendeződött.

Leletek

Laboratóriumi leletek: Htk: 0,21, Hgb: 58 g/l, Fvs: 11 600/ml, We: 115 mm/ó. Thrombocyta: 344 000/ml, KN: 7,6 mmol/l, Se. Bi: 50,4 mmol/l (direkt negatív), Se. Öf: 55 g/l, Se. Na: 133 mmol/l, Se. K: 4,9 mmol/l, SGOT: 32 U/l, ALP: 360 U/l, vizelet negatív.

Mellkas rtg-vizsgálat: tiszta tüdőmezők.

Hasi CT: natív és posztkontrasztos felvételeket készítettünk a rekeszkupolától a máj alsó széléig. A máj össztömegében nem nagyobb, inhomogén densitás eloszlású. A máj gyakorlatilag minden segmentjében látható néhány 1—2 cm körüli hypodens képlet, mely kontrasztanyag alkalmazása után minimális, enyhén inhomogén halmozást mutat. Az elváltozások közül legnagyobb a VIII. segmentumban lévő, kb. 4 × 2,5 cm-es terime. Az epehólyag ábrázolt metszeteiben kóros képlet nincs. A lép nem nagyobb, homogén densitás eloszlású. A veséken alaki vagy szerkezeti elétérés nem látható, a pancreas szokványos helyzetű, szerkezetű.

1. ábra: Melanoticus, exulceralódott gyomormetastasis endoscopos képe

A normális lefutású, tágasságú nagyerek mentén patológiás nyirokcsomó nem igazolható, a mellékvesék épek. A leírt intrahepaticus elváltozások az alapbetegség multiplex manifestatióinak felelhetnek meg.

Gyomor és duodenum biopsia szövettani lelete: Szövettan: I. Mikroszkóp alatt duodenum részletek láthatók. A submucosát igen kiterjedten szűrik be egyes területeken szinte összefolyó hámjellegű daganatsejtfészkek, melyek sejtjei rendkívül atypusosak, polymorphak, magoszlási alakokat tartalmaznak, szabálytalan többmagvú oszlások és bizarr daganat-óriássejtek is megfigyelhetők. A daganat felszíne egy területen ki is fekélyesedett. A daganatból elvégzett S-100-as immunhisztokémiai reakció pozitív eredményt adott, tehát az anyagban melaninpigment mutatható ki.

Dg: Melanoma malignum metastasisa a duodenumban.

II. Kifekélyesedett felszínű nyálkahártyarészletek, melyek stromáját sűrűn szűrik be hámjellegű, de rendkívül polymorph, szabálytalan, többtengelyű oszlásokat tartalmazó daganatsejtfészkek. Nagy, bizarr daganat-óriássejtek is megfigyelhetők. A készítményből elvégzett S-100-as reakció pozitív eredményt adott.

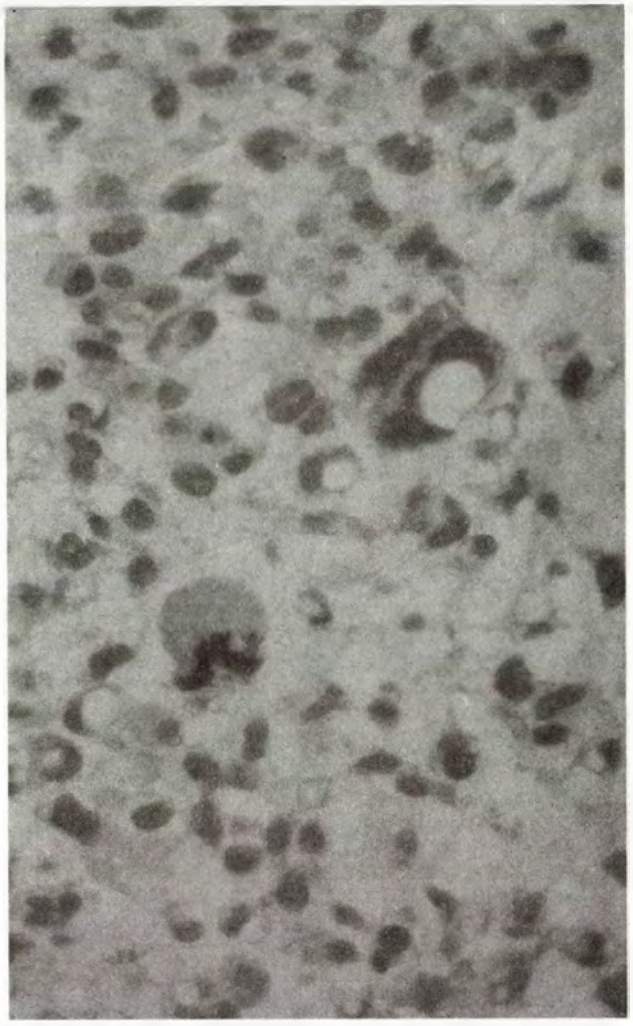
Dg: Melanoma malignum metastasisa az antrum-corpus határon *(2. ábra)*.

Újabb műtét a folyamat disseminatiója miatt nem jött szóba. Távozását követően 5 nappal b. o.-i hemiparesis, súlyos anaemia miatt ismét felvettük osztályunkra. A primaer műtét után 11 hónappal a beteg agynyomás-fokozódás tünetei között meghalt.

A boncolás a melanoma malignum disseminatióját mutatta a májban, a gyomorban, a duodenumban, az agyban, a belek subserosus zsírszövetében, a hasi nyirokcsomókban és a lépben.

Megbeszélés

A különböző tumorok gastrointestinalis metastasisai ritkák. A malignus melanoma a leggyakoribb tumor, amely metastasist ad a gastrointestinalis tractusba (13). A metastasisok leggyakrabban a vékonybélben fordulnak elő (1, 2, 7, 13).



2. ábra: A tumor anaplasticus része, melynek szerkezete fellazult. Felül, többmagvú daganat-óriássejt a cytoplsmában vakuolummal, lentebb atpyusos sejtosztódás (HE festés × 80)

Ennek magyarázatául szolgálhat a vékonybél jó vérellátása (haematogen szórás), az immunvédekezés gyengülése (mind az alapbetegség, mind a kezelés következtében), valamint e bélszakasz rendkívül nagy felülete (14). Ezeken kívül valószínűleg eddig még nem ismert más speciális okok is szerepet játszhatnak melanoma esetén a vékonybél metastasisok kialakulásában, hiszen más tumorok esetén ezek előfordulása igen ritka. A béltractus többi részén metastasis előfordulási valószínűsége jóval kisebb (6, 11, 13).

Das Gupta és *Brasfield* (2, 3) is malignus melanoma esetében a gastrointestinalis metastasisok előfordulását a legnagyobb gyakorisággal a vékonybélben (58%) találta. A gastrointestinalis metastasisok lehetnek submucosus, mucosus és legritkábban subserosus elhelyezkedésűek (11). Leggyakrabban polypoid laesiók, közepükön köldökszerű behúzódással vagy exulceratióval, amelyek a kontrasztanyagos vizsgálatok során „bull's eye" ökörszemtünetet adják. A laesiók lehetnek infiltratív jellegűek, általában nem okoznak excessiv fibrosist (7, 8, 11, 13, 14).

Esetünkben az endoscopos vizsgálat során a cardiától az antrum kp. harmadáig terjedően a nagygörbületet és a hátsó falat magába foglaló, többszörösen exulcerálódott, barnás

színű, polypoid idegen szövet volt látható, amely a felső gastrointestinalis vérzés forrása volt. Hasonló elváltozások kerültek látótérbe a duodenumban is, ameddig az eszköz leért.

Az endoscopos látótérbe nem hozható, mélyebben elhelyezkedő nyálkahártya érintettség igazolására elsősorban a selectiv enterographia, intramuralis és subserosus elváltozások esetén pedig a CT vizsgálat javasolt. Mindkét vizsgálati módszer specificitása és szelektivitása eléri a 90%-ot (11).

A gastrointestinalis metastasisoknak specificus klinikai tünetei nincsenek. Az anorexia, a testsúlycsökkenés általános tumortünetek. A hasi fájdalom, hányinger, hányás, rejtett vérzés a pepticus fekély tüneteihez hasonlóak. Obstructio, intussusceptio, perforatio, fistulaképződés is előfordulhat (1, 8, 13).

Masszív vérzést, mint amelyet betegünk esetében is észleltünk, rendkívül ritkán okoznak. Malabsorptiót és fehérjevesztő enteropathiát is leírtak (12). 48 éves férfi betegünk panaszai sem voltak specifikusak. Az étvágytalanság, a fogyás, gyengeség, fájdalom, eructatio általános tumor tüneteknek feleltek meg.

Rejtett vérzés mind a primaer, mind a secunder gastrointestinalis tumorokban gyakori.

Elvérzéssel fenyegető gyomorvérzés még primaer gyomortumor esetében is ritka. Metastasist, ill. metastasisból származó vérzést endoscopos laboratóriumunk elmúlt 10 éves anyagában (13 500 vizsgálat) nem találtunk.

Betegünk esetében a szövettani vizsgálat melanoma malignum gastrointestinalis metastasisát mutatta, amelyet az elvégzett immunhisztokémiai vizsgálat is igazolt.

A malignus melanoma viszonylag ritka, az összes malformatio kb. 1—3%-a, de a vékonybél metastasisok kb. 50—70%-át okozza (5, 13, 14). Az autopsia során a GI metastasisok gyakorisága melanoma malignumos betegekben több mint 60%, ugyanakkor praemortalisan mindössze 0,9—8,9%-ban igazolódnak (7, 8, 13).

A melanoma malignum disseminatiója során szinte valamennyi szervbe képes metastasist adni, így a gastrointestinalis tractusba is (1, 5, 9). Az occult vérzés ezen esetekben gyakori, de a maszív gastrointestinalis vérzés ritka (4, 10).

Az esetet ritkasága miatt tartottuk bemutatásra érdemesnek, felhíva a figyelmet arra, hogy a gastrointestinalis traktusban is előfordulhatnak tumor metastasisok, melyekből életet veszélyeztető vérzés is származhat.

IRODALOM: 1. *Caputy, G. G., Donohue, J. H., Goellner, J. R. és mtsai:* Metastatic melanoma of the gastrointestinal tract (Results of Surgical management). Arch. Surg., 1991, *126,* 1353—1358. — 2. *Das Gupta, T. K., Brasfield, R. D.:* Metastatic melanoma. A clinicopathological study. Cancer, 1964, *17,* 1324—1339. — 3. *Das Gupta, T. K., Brasfield, R. D.:* Metastatic melanoma of the gastrointestinal tract. Arch. Surg., 1964, *88,* 969—973. — 4. *Goodman, P. L., Karakousis, C. P.:* Symptomatic gastrointestinal metastasis from malignant melanoma. Cancer, 1981, *48,* 1058—1059. — 5. *Hévizi M., Jász N.:* Vastagbélileus melanoma áttét miatt. Orv. Hetil., 1988, *129,* 2411—2413. — 6. *Jubelirer, S. J.:* Multiple colonic polyps in the initial presentation of malignant melanoma. West Virginia Med. J., 1992, *88,* 279—280. — 7. *Kadivar, T. F., Vanek, V. W., Krishnan, E. U.:* Primary malignant melanoma of the small bowel (A case study). Amer. Surg., 1992, *58,* 418—422. — 8. *Klaase, J. M., Kroon, B. B. R.:* Surgery for melanome metastatic to the gastrointestinal tract. Br. J. Surg., 1990, *77,* 60—61. — 9. *Koh, H. K.:* Cutaneous melanoma. N. Engl. J. Med., 1991, *325,* 171—182. — 10. *Nelson, R. S., Lanza, F.:* Malignant melanoma of the gastrointestinal tract. Endoscopic and radiologic correlations, form and evolution of lesions and value of directed biopsy in diagnosis. Gastrointest. Endosc., 1978, *24,* 156—157. — 11. *Plavsic, B., Robinson, A. E.:* Variations in gastrointestinal melanoma metastases. Acta Radiologica, 1990, *31,* 493—495. — 12. *Raymond, A. R., Rorat, E., Goldstein, D. és mtsai:* An unusual case of malignant melanoma of the small intestine. Am. J. Gastroenterol., 1984, *79,* 689—692. — 13. *Reintgen, D. S., Thompson, W., Garbutt, J. és mtsai:* Radiologic, endoscopic and surgical considerations of melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. Surgery, 1984, *95,* 635—639. — 14. *Sroujieh, A. S.:* Spontaneous regression of intestinal malignant melanoma from an occult primary site. Cancer, 1988, *62,* 1247—1250.

(Sebesi Judit dr., *Budapest,* Uzsoki u. 29. 1145)

AVIV biomedical, inc. ZP Hematofluorometer Model 206D

Vas-anyagcsere rendellenességek, vashiány és ólommérgezés meghatározások teljes vérből...

Vizsgálat három lépésben: egyszerű, mint az ABC

Gyors, egyszerű, pontos, gazdaságos

Forgalmazza:

REAGENS Kft.

1135 Budapest, Reitter Ferenc u. 42. Tel./fax: 149-8775.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az **Országos Rendőr-főkapitányság Hivatala** pályázatot hirdet főállású bűnügyi főorvosi (szolgálati hely: ORFK Bp. I. ker. Somlói u. 51.) munkakör betöltésére.
A munkakör betöltésének feltételei:
— magyar állampolgárság
— büntetlen előélet
— általános orvosi diploma
— pathológia vagy/és igazságügyi orvostan szakvizsga
— egészségügyi alkalmasság.
A pályázat elbírálásánál előnyben részesülnek a rendőrorvosi tapasztalatokkal, illetve középfokú angol nyelvvizsgával rendelkező személyek.
Főállású munkaidejében egyéb kereső foglalkozást nem végezhet.
A bűnügyi orvos feladata:
A helyszíni halottszemléket és hatósági boncolásokat végző rendőrorvosok tevékenységének szakirányítása.
A pályázat tartalmazza:
— a pályázó nevét, személyi adatait, részletes szakmai tevékenységét is tükröző önéletrajzát,
— iskolai végzettségeit tanúsító okiratok másolatát, jelenlegi munkahelyét, fizetését (ezen adatokat külön, zárt borítékban kérjük elhelyezni),
— a beosztás betöltésével kapcsolatos feltételeit.
Illetmény és javadalmazás a vonatkozó jogszabályok szerint.
A pályázatokat a megjelenést követő 30 napon belül az alábbi címre várjuk: ORFK Hivatal Egészségügyi Osztály (1903 Budapest, Pf. 314/15.) vagy személyesen a Budapest, I. ker. Somlói u. 51. I. em. 116. sz. helyiségben.
A bizalmasan kezelt pályázatokat az erre felállított bizottság bírálja el, várhatóan *1996. február 29-ig*, és tesz javaslatot a jelölt személyére a munkáltatói jogkör gyakorlójának.
A pályázattal kapcsolatban dr. Farádi Ágnes rendőr orvos alezredes, az ORFK Egészségügyi Osztály vezetője (Bp. I. ker. Somlói u. 51.) ad felvilágosítást a 175-2002 városi, vagy a 11-592 belügyi telefonszámon.

Városi Kórház Kisvárda orvos igazgatója pályázatot hirdet: *Tüdőgondozó intézet intézetvezető főorvosi állás* betöltésére.
Pályázati feltétel: magyar egyetemen szerzett orvosi diploma, 10 év szakmai gyakorlat, szakorvosi képesítés.
A pályázat elbírálásánál előnyt jelent *anaesthesiológiai* szakvizsgával orvosházaspár.
A pályázathoz csatolandó: orvosi diploma, szakorvosi képesítésről a bizonyítvány másolata, önéletrajz, szakmai vezetői program, 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.
Bérezés: A Kjt. alapján, megegyezés szerint. Szolgálati lakás biztosított.
Az állás *1996. január 1-jétől* tölthető be.
A szabályosan felszerelt pályázati kérelmeket a kórház orvos igazgatójához lehet benyújtani a megjelenéstől számított 30 napon belül.

Molnár Károly dr.
orvos igazgató

A **Budapesti Igazságügyi Orvosszakértői Intézet** (Budapest, II., Gyorskocsi u. 25.) pályázatot hirdet *belgyógyász szakorvosi* (a belgyógyászati szakvizsga megszerzése óta legalább 5 év eltelte szükséges) tevékenység ellátására.
Bérezés megegyezés szerint. A munkaviszony közalkalmazotti.
Egyéb juttatások: havonta 1200,— Ft étkezési hozzájárulás, 50%-os kezdvezményt biztosító MÁV-igazolvány.
A pályázatot az Intézet igazgatójához lehet benyújtani.

A **Monori Önkormányzat Egészségügyi Intézményének** megbízott orvos igazgatója (2200 Monor, Balassa u. 1.) pályázatot hirdet:
1 fő szülész-nőgyógyász szakorvos állás betöltésére (lehetőség szerint ultrahang kezelési jártassággal).
Besorolás és bérezés az érvényes Kjt. szerint.
Pályázatok elfogadásának határideje: a hirdetés megjelenése után 15 napig.

Major Katalin dr.
mb. orvos igazgató

A **detroiti Henry Ford Kórház (USA)** a már meghirdetett belgyógyász rezidensi állások mellett *2-2 fő gyermekgyógyász, illetve aneszteziológus rezidensi* állásra is felvételt hirdet.
Feltétel: orvosi diploma és USMLE vagy ECFMG vizsga.
Személyes elbeszélgetés *1996. január 5-én* 14 órakor a budapesti Haynal Imre Egészségtudományi Egyetemen.
Jelentkezés a helyszínen, bővebb felvilágosítás dr. Szilágyi Géza professzor úrnál a HIETE I. Belklinikán, Tel.: 120-1077.

APÁTHY ISTVÁN
A TUDÓS ÉS A HAZAFI

Írta: DR. BENEDECZKY ISTVÁN

APÁTHY ISTVÁN (1863 Budapest — 1922 Szeged) világhírű zoológus, egyetemi tanár, kiváló tudományszervező, Erdély utolsó magyar kormánybiztosa, aki helytállása miatt másfél évet töltött román börtönökben. A kolozsvári egyetem Szegedre telepítése után a szegedi Állattani Tanszék első professzora.

A könyv szerzője, dr. Benedeczky István az Apáthy-tanszéknek volt tanszékvezető egyetemi tanára az 1980-as években.

Terjeszti a GONDOS könyvesbolt 1136 Budapest, Pannónia u. 22., Tel.: 11-15-460
Ára: 690,— Ft

Philippe Pinel: a modern psychiatriai szemlélet megalapítója (1745—1826)

250 éve, 1745. április 20-án született a dél-franciaországi *Albi* melletti St. André d'Alairacban Philippe *Pinel,* ahová anyja a szülés várható idejére rokoni látogatásra érkezett (6).

A fiú neveltetéséről, anyja halála után tanítója, *Gorsa* abbé gondoskodott. Minthogy jó szellemi képességekkel volt megáldva, a rokonság elhatározta, hogy az oratoriánusok iskolájába küldik Lavaurba. E rend 1601 óta kiváló nevelőket, lelkészeket, tudósokat adott Franciaországnak (3).

Pinel kezdetben engedelmeskedett annak a szándéknak, hogy papot neveljenek belőle, ezért négy éven át filozófiát és teológiát tanult, ami alatt felvette a kisebb papi rendeket is. Házitanítóként tartotta fenn magát, amint az az idő tájt a tehetséges ifjak között szokásos elfoglaltság volt. Közben gyakran tért haza testvérei közé St. Paulba, szabadidejét nevelésükkel és a latin auctorok tanulmányozásával töltötte (6).

22 éves korában *Toulouse*-ba ment, ahol akkoriban virágzott az egyetemi élet, itt folytatta filozófiai tanulmányait és azt a matematikával egészítette ki. 1772-ben filozófiai doktori címet nyert a „De la certitude, que l'étude des mathématiques imprime au jugement dans son application aux sciences" című és a matematikának a tudományokban való alkalmazásáról szóló tanulmányával, bizonyítván ezzel, hogy a *módszer* az erőssége.

Vonzották a természettudományok és a fiziológia is. A családban egyébként is tradíció volt az orvosi hivatás, orvos volt ugyanis nagyapja, két nagybátyja, később orvos lett testvérbátyja, unokaöccse és fia is (8). *Voltaire* és *Rousseau* hatására határozta el (8), hogy orvosi diplomát is szerez; orvosi diplomáját 1773. december 22-én *Toulouse*-ban kapta meg (6), amely azonban csak ebben a városban jogosította orvosi gyakorlatra. Ezt követően Montpellierbe ment, ahol akkoriban halt meg *Boissier de Sauvages,* az orvos és botanikus, aki munkájában megkísérelte „természetes rendbe" sorolni a betegségeket, amint azt Carl von *Linné* svéd biológus a növényekkel tette (3). Sauvages utóda *Barthez* lett, akit áthatott a vitalizmus eszméje és hajlamos volt a metafizikus spekulációkra, amit a dogmatikus gondolkodást elutasító Pinel igyekezett távol tartani magától és a későbbiekben, az elmebetegségek tanulmányozása folyamán sikerült is neki megszabadulnia ezektől a téves gondolatoktól (6).

1774 és 1778 között Pinel Montpellier-ben nemcsak kórházakat látogatott, de hallgatta a fiziológus *Lamure*-t, zoológusokat és a botanikus *de Gouam.* Érdeklődése, amely már Toulouse-ban felébredt G. *Dubernard* botanikai kirándulásai során a természet iránt (9), sokoldalúvá vált a montpellier-i, később a párizsi botanikai sétái nyomán. Eközben a montpellier-i királyi társaságban különböző zoológiai feladatokon munkálkodott, házitanítóskodott, szerkesztette kollégái doktori disszertációit, akik kevésbé voltak járatosak a latin nyelvben. Közben angolul is tanult (6).

Az orvosi gyakorlattal ezekben az években barátkozott. 1778-ban ment Párizsba, ott találkozott bátyjával, aki ugyancsak orvosnak tanult. Itt is a matematika és a latin nyelv tanításával kereste a kenyerét. Hiányos önbizalma miatt 40 éves koráig nem folytatott orvosi praxist: meggyőződése volt ugyanis, hogy az orvosi tevékenységhez bizonyos életkor és az abból fakadó tekintély is megkívántatik.

Ehhez járult még az a tény is, hogy a 18. sz. végén a vidéken végzett orvosoknak, ha Párizsban kívántak gyakorlatot folytatni, ismét vizsgát kellett tenniük. Pinel bátortalansága és verbális kifejezésbeli nehézségei miatt a vizsgát csak harmadjára tudta letenni (6).

Mme Helvétin szalonjában, *Auteuil*ben ismerkedett meg Pinel *Gabanis*-val, (1757—1808), akinek az asszony nevelőanyja volt. Nála ismerte meg *Lavoisier*-t (1743—1794) és *Condorcet*-t (1743—1794). Mme Helvétin segítette később Pinelt az elmegyógyintézetek reformjáért vívott harcában. Közben megismerkedett Cabanis és Condillac (1715—1780) eszméivel és filozófiájával.

1778-ban, a párizsi botanikus kert, ahol a tudósok többek között arról vitatkoztak, hogy a vízözön után keletkeztek-e új növény- és állatfajok, a tudósok menedékhelye lett, miután a radikális forradalmárok megszüntették a régi tudományos intézményeket, mint az elitizmus privilégiumait (9). Szerencsére a jó politikai összeköttetésekkel bíró természettudósok meggyőzték a jakobinusokat, hogy a természettudományokkal való foglalkozása demokratikus és közhasznú időtöltések közé tartozik. Ezt a védelmet kihasználva a *„Museum national d'histoire naturelle"*-t és a *Természettudományi Társulat*ot — amelynek Pinel is tagja volt — egyre több orvos látogatta, így Vicq *d'Azyr* és J. N. *Hallé* és más természettudósok is pl. J. B. *Lamarck,* E. G. St. *Hilaire,* G. *Cuvier,* tragikus halála bekövetkeztéig, A. L. *Lavoisier* és mások (9). A vitákba mindenki beleszólt, amint az a társasági jegyzőkönyvekből kitűnik. Ezeket a jegyzőkönyveket egy időben, mint titkár, maga Pinel szerkesztette (9). Ez idő tájt fordította franciára Pinel a skót orvos, William *Cullen* könyvét: *First Lines in the Practice of Physics*-t (3, 9).

Az elmebetegségek csak 1783 után kezdték érdekelni Pinelt, miután egy barátját, akit korábban huzamosan kezelt, zavart állapotában az erdőben kóborolván, farkasok támadtak meg és martak halálra (5, 8). 1786-ban konzultánsnak hívták meg Pinelt Jacques *Belhomme* magánszanatóriumába, ahol számos tehetős elmebeteget ápoltak. Itt öt éven át szerzett tapasztalatokat és kórtörténeteket gyűjtött. Felismerte a tünetek és a kórlefolyás gondos elemzésének jelentőségét elmebetegségekben. Ábrázolókészségét a leírásban is — bátyjához írott levelében írta le XVI. Lajos kivégzését (6) — jól érvényesítette kórtörténeteiben. Korábban senki nem írt olyan együttérző és plasztikus kórtörténeteket, mint Pinel, aki néhány betegéről beszámolt a Természettudományi Társulatban, így az órás esetéről, aki „örökmozgó"-nak, vagy a 70 éves ősz hajú férfiéről, aki fiatal nőnek képzelte magát, elutasítván minden nem-női ruházatot és közelgő házasságának kilátásait ecsetelte.

A kor születőben lévő divatjaival: a mesmerismussal és a frenológiával Pinel szkeptikusan szegült szembe. A forradalom előestéjén liberális beállítottságúnak bizonyult, később elítélte a forradalom túlkapásait.

A megújult párizsi *„Egészségügyi Főiskolá"*-n előbb — 1795-ben — a „Belső szervek pathologiája" professzorának nevezték ki. Később rábízták az „Orvosi fizika és hygiene" tanszékét is. Előadásait egyszerű és világos francia nyelven írta meg *„Philosophie nosographique"* (Paris 1798) címmel, amely alapvető tankönyv lett a francia orvostanhallgatók több generációja számára, amint azt az 1798 és 1818 között megjelent hat kiadás bizonyította. 1801-ben jelent meg nagy műve, a „Traité medico-philosophique sur l'aliénation mentale ou la manie", amelyben az elmegyógyászatban szerzett tapasztalatait írta meg, s amely rövidesen számos európai nyelven is megjelent, felkeltvén kollégái és kortársai figyelmét előadásai iránt is. Eredményeit hamarosan idézgetni kezdték a pszichiátria születőben lévő nyugati szakirodalmában (9). 1802-ben jelent meg *La médicine clinique* c. könyve, amelyben korábbi műveit már *salpêtrière*-beli tapasztalataival egészítette ki (6).

1792 szeptemberében a főápoló vezetésével a csőcselék lemészárolta a Bicêtre 162 betegét (1). Ez a gonosztett széles körben keltett felháborodást. 1793-ban *Pinelt* tisztelték meg a Bicêtre főorvosi hivatalával. Állását 1793. szeptember 11-én foglalta el és azt 1795-ig töltötte be.

Tanulmányai és saját tapasztalatai alapján egyre inkább megbizonyosodott afelől, hogy az elmebetegek nyugtalanságának fő oka szabadságuk korlátozottsága, ezért értesítette az *alkotmányozó gyűlést* az intézetben uralkodó állapotokról és javasolta az elmebetegek láncainak eltávolítását azzal az indokkal, hogy a *„testvériségnek mint emberi jognak a gyógyításban is érvényesülnie kell"* (7). — A képviselő-testület egyik tagja, az indulatos és szélsőséges Georges *Couthon,* (1755—1794) személyesen is meglátogatta a *Bicêtre-t,* hogy meggyőződjön róla, Pinel nem rejtegeti-e a forradalom ellenségeit, egyben figyelmeztette, hogy ha betegeit tévesen ítélné meg, maga is áldozatául eshet hiszékenységének. Miután az engedélyt megkapta betegei felszabadítására, Pinel 1793-ban előbb több súlyos elmebeteget tett szabaddá (4), majd további 12 betegről *távolította el a láncokat.* Pinel célkitűzésében *csak lassan haladt* előre és az évek óta láncon tartottak többségén előbb kényszerzubbonyt alkalmazott, miután hallgatott a főápolóra, Jean Baptiste *Pussin*re, aki *korábban betege* volt, de idővel leghívebb, leghasznosabb munkatársává vált és akivel megosztotta gondolatait és tapasztalatait (5). Sőt később dolgozatot is írt *„Pussin polgártárs megfigyelései elmebetegeken"* címmel, amelyben elhagyta „az orvos dogmatikus stílusát" (9). A láncok levételéről Pinel unokaöccse, R. *Semelaigne* rajzokban számolt be (5), majd híres képén Ch. Müller ábrázolta a XIX. sz. 40-es éveiben (3).

Röviddel a jakobinus diktatúra bukása után (1794. december 11-én) mondta el Pinel Párizsban a Természettudományi Társulatban nevezetes előadását *„Tanulmány az elmezavarról"* (9) címmel, amelyben leszögezi, hogy az elmebetegségek a természettudományokhoz tartoznak. A psychologiai problémákat el kell választanunk *a metafizikától,* le kell hántanunk minden hipotézist és felesleges spekulációt, helyettük a megfigyelhető tünetekre kell koncentrálnunk. Jellemző, hogy Pinel az elmebetegségeket *„mental alienation"*-nak, azaz *lelki elidegenedésnek* nevezte, minthogy az orvost elidegenítették az egészségesek társadalmától (1), jellemzőnek tartotta az elmebetegekre az egyes „hibás lelki funkciókat", egyik vagy másik „lelki készség" megszűnését. Ezzel megteremtette az elmebetegségek modern tanát, azaz a psychiatria alapjait, bár a psychiatria elnevezés kortársa, a hallei német Johann Christian *Reil* nevéhez fűződik (3).

Az elmebetegekkel kapcsolatban — hangoztatta — elsősorban a szemléletet kell megváltoztatni, és természettudományos nézőpontot érvényesíteni irányukban, minden előítéletet félretéve megfigyelni őket és tüneteik alapján következtetéseket levonni állapotukra és a várható kilátásokra. Az „őrültek" elsősorban betegek és nem bűnözők, akik tehát nem büntetést, testi fenyítéseket, megfélemlítést érdemelnek, hanem gyógykezelést, megértést és kíméletet. Ezért el kell hagyni a durva, életveszélyes fizikális kezeléseket, amilyenek a vérlebocsátások, mértéktelen gyógyszeradások pl. belladonna, morphium, hashajtások, hánytatások, hideg zuhanyok, vízbe merítések, amelyek nemritkán a beteg halálához is vezettek, így a forradalom előtti időszak feljegyzései szerint 1784-ben 110 elmebetegből 52, 1794-ben viszont „csupán" 28 halt meg (9).

Ehelyett be kell vezetni a *„traitement moral"*-t, ami nem valamilyen erkölcsnemesítő, -nevelő kezelést jelent, hanem „psychés" kezelést, amely a beteggel való erőszakmentes, megértő, gyengéd, szívélyes foglalkozás, bátorítás, értelmes, bizalommal teli foglalkoztatása, könnyű testi munka, kerti, mezei, akár földművesmunka, amit izoláltan, korábbi konfliktusokkal teli környezetétől végez, elkülönítve múltja megterhelő hatásaitól.

A betegeknek joguk van a megfelelő ápoláshoz, az azilumok nyomorúságos környezete helyett megfelelő intézményekben, hygienicus környezetben, jó táplálkozással, képzett, erkölcsös ápolóktól körülvéve. A psychiatriai ellátást az ápolás reformjával kell humanizálni, a körülményeket lakályossá téve, terápiás közösséget teremtve a családot, a szűkebb környezetet is bevonva a kezelésbe (2).

Mindezzel Pinel valójában a modern psychiatria ma is érvényes alapelveit fogalmazta meg. Az elmebetegek felszabadításában tudatosan és fokozatosan haladt előre, ahelyett, hogy az elmebetegeket — akiket addig az emberiség söpredékeként kezelték — hagyta volna kiszolgáltatni, hogy rajtuk próbálják ki a forradalom új, tömeges kivégzésekre alkalmasnak bizonyuló és „humánus"-nak tartott „halálgépezetét" a guillotine-t (5).

Kétéves sikeres munka után a *Bicêtre-ben* Pinelt 1795. május 13-án *a Salpêtrière*-be, a vagyontalan, nagyobbrészt elmebeteg nők kórházába nevezték ki főorvosnak (5), ahol hasonló eredményességgel működött. Ez az intézet Pinel idejében a *psychiatria és a psychoterápia világközpontjává vált* (3). A két kórházban tapasztaltakat hozta nyilvánosságra az 1801-ben megjelent és már említett nagy munkája, amely megjelenésének évében német nyelven is napvilágot látott. A 19. sz.-ban számos tankönyv követte, ezekben a psychiatriát mint új tudományt írták le és leszögezték, hogy minthogy az elmebetegség gyógyítható, a betegek részére az *új gyógyítási elvek szerint intézeteket* kell alapítani.

Pinel időközben ismert és elismert párizsi orvosi körökben nemcsak mint a *Gazette de Santé* szerkesztője, de munkatársa lett *a Journal de Physique*-nek. Rendszeresen írt cikkeket a *Journal de Médecine et de Chirurgie*-be, a *La Médecine éclairée par les Sciences Physique*-be.

Életének 50-es éveiben társadalmilag és szakmai tekintetben is nőtt a tekintélye, mint I. Napóleon császár tanácsadója és a Tudományos Akadémia tagja. Zoológiai ismereteit értékelendő 1803-ban az a megtiszteltetés érte, hogy a nagyra becsült paleontológust, Georges *Cuvier-t* követhette a Jardin de Plantes anatómiai és zoológiai részlege élén.

1804. július 27-én lett a Becsületrend lovagja, később *Torfou* kisváros — ahol csekély birtoka is volt — választotta polgármesterének. A napóleoni korszak egész tartama alatt a kormány elismert szakembereként tartották számon, csupán 1815 után, a restauráció idején veszített befolyásosságából. 1818-ban *Angoulême* hercege salpêtrièrebeli látogatása alkalmából a király nevében a *Szt. Mihály keresztjét* nyújtotta át neki. Ezt követően visszavonult *torfou-i* birtokára, 1822-ben — amikor a liberálisoktól megtisztították az orvosi iskolákat — nyugdíjba kényszerült.

1826. október 15-én rövid párizsi látogatást tett, aközben agyvérzés érte, melynek következtében *1826. október 25-én* reggel 6 órakor meghalt. Az Orvosi Psychologiai Társaság javaslatára 1885. július 13-án tiszteletére a *Salpêtrière* előtti téren emlékművet avattak. Az avatáson *Dupuytren*, a nagy sebész méltatta Pinel emlékét és a művet, amit alkotott.

IRODALOM: 1. *Duin, N., Sutcliffe, J.:* Az orvoslás története. Medicina, Budapest, 1993, 72—73. old. — 2. *Juhász P., Pethő B.:* Általános pszichiátria 2. köt. Medicina, Budapest, 1983. — 3. *Kohl, F.:* Der „Vater der modernen Psychiatrie". Dtsch. Med. Wschr., 1994, *119*, 566—569. — 4. *Nyirő Gy.:* Psychiatria. Medicina, Budapest, 1961. — 5. *Roback, A. A.:* History of Psychology and Psychiatry. The Citadel Press 2nd Edit. New York, 1964, 269—272. old. — 6. *Saussure, R. de:* Philippe Pinel. — In.: K. Kolle: Grosse Nervenärzte. Thieme, 2. kiad. Stuttgart, 1970. I. köt. 216—235. old. — 7. *Schott, H.:* A medicina krónikája. Officina Nova, Budapest, 1993. — 8. *Szumovszki, U.:* Az orvostudomány története. Ford.: v. Herczeg Árpád, MOKT kiadás, Budapest, 1939. — 9. *Weiner, D. B.:* Philippe Pinel's „Memoir on Madness" of December 11, 1794. A Fundamental Text of Modern Psychiatry. — Am. J. Psychiatry, 1992, *149*, 725—732.

Walsa Róbert dr.

Franklin Delano Roosevelt kórrajza (1882—1945)

F. D. *Roosevelt* halálának ez évben van ötvenedik évfordulója, aki századunk történelmének kiemelkedő alakja volt és akit az USA történelmében egyedülállóan egymás után négy ízben választottak meg elnökké. Megválasztása 1932-ben az akaraterő győzelme volt a felnőttkorban keletkezett súlyos testi fogyatékosság felett. 1921-ben, poliomyelitis következtében gyakorlatilag csípőtől lefelé megbénult. Az a tény, hogy egy, a nagy gazdasági válságtól megtépázott, depresszióba zuhant nemzet egy mozgássérültet választott meg vezetőjéül, aki nem képes úgy élni, mint egy átlagember, a tömegekre ható karizmatikus egyéniség és a saját elhivatottságában való hit győzelme volt.

Bár gyermekkora óta hajlamos volt a felső légutak gyulladására (talán ezért választották — nem nagyon szerencsésen — *McIntire* ellentengernagyot, aki orr-fül-gégész volt, személye körüli orvosnak). Gyermekbetegségeken kívül 1912-ben typhus abdominalisban, 1918-ban, helyettes tengerészeti miniszterként a nyugati arcvonalon végzett látogatás után pneumoniában betegedett meg. Az akkori fényképek sportokban edzett fiatal embert mutattak, aki kiválóan vitorlázott, úszott és golfozott és a jó testi kondíciónak feltétlen híve és szószólója volt. Így 1917-ben a kormány tagjait a Potomac Parkban rendszeres testedzésekre késztette (8)*.

39 éves korában érte Rooseveltet az a betegség, amely végül is az egész életére kihatott. Ezt kezdetben nem ismerték fel és a gerincvelő thrombosisának tartották. Később kiderült, hogy poliomyelitis az ok és az alsó végtagjai megbénultak. Állandóan fűzőt kellett hordania. Nehézkes járása acélvázba bújtatott lábbal a gólyalábakon közleke-

* Ez egyesekre szomorú következményekkel járt, így Franklin Lane belügyminiszterre is, aki egy ilyen alkalommal szívrohamot kapott.

dőhöz volt hasonló. Állni csak segítséggel tudott (1). Teljes visszavonulásra gondolt. Mégis felesége és környezete hatására ezt a gondolatot elvetette. A nagy egyéniséget az átlagembertől az különbözteti meg, hogy a keletkező akadályoktól nem retten vissza, hanem igyekszik őket legyőzni. A sors vagy a végzet hatása az egyén életútjára sokszor azonos azzal az eltökéltséggel, amivel az egyén nem fogadja el vereségét. Miután az úszás maradt egyetlen sporttevékenységeként az a meggyőződés alakult ki benne, hogy *Warm Springs, Georgia* vize állapotát javítja. Az általa fejlesztett üdülőhely második otthonává vált és később a második Fehér Házzá (1).

1924-ben folytatta politikai pályáját és 1928-ban, amikor New York Állam kormányzói posztjáért küzdött, mankók helyett már botot használt. 1931-ben, amikor másodszor is kormányzónak választották, jó testi állapotának bizonyítására orvosi jelentést adott közre (ez abban az időben nem volt megszokott). Az alsó végtagok bénulásán kívül az alábbi figyelemre méltó adatok voltak találhatók, amelyek a cardiovascularis rendszer érintettségére utalhatnak: RR: 140/100 Hgmm, EKG: bal kamra túlsúly és negatív T3. 1932, az elnökválasztás évének közeledtével egészségi állapotát tárgyaló újságcikkekre válaszolva eltitkolta, hogy tolószéke van (8). Az elnökválasztás során politikai ellenfelei megvádolták, hogy luesben, illetve encephalomyelitisben betegedett meg és lendületes magabiztossága miatt cerebralis degeneratiót feltételeztek. Mivel hosszú elnöksége alatt intézkedéseivel az amerikai társadalom egy részének ellenszenvét vívta ki, nem szűntek a rosszindulatú híresztelések egészségi állapotára vonatkozóan. De az állandó feszültség és küzdelem, amelyben élt, kétségtelenül egészségi állapotára is kihatott. Így Harold *Ickes,* a belügyminisztere 1937 novemberében (a második elnöki periódus előtt) titkos naplójában megjegyzi, hogy „... az elnökön kétségtelenül látható az a feszültség, amely miatt 15 évvel látszik idősebbnek, mint 1933-as beiktatása alkalmával..." (9). Roosevelt elasticitására utal, hogy 1938-ra már újra teljesen visszanyerte erejét, de 1939-ben, a kormányüléseken, arcán az állandó megterhelés miatt újra a kimerültség jelei mutatkoztak (9). Ickes írja, hogy 1941 májusában Roosevelt saját magán rövid ideig tartó „gastrointestinalis influenza" tüneteit vélte felfedezni.

1943 januárjában, amikor *Casablancában* találkozott *Churchillel,* McIntire (12) az elnök szívére való tekintettel — ezt emlékirataiban nem részletezi, miért — ellenezte, hogy a repülőgép 4000 méternél magasabbra szálljon és leírja Roosevelt sápadtságát a 2700 méternyi magasságban. Ezért visszarepüléskor a gépnek el kellett kerülnie az *Atlasz* hegységet. 1943 novemberében a *teheráni* konferenciára utaztában sem repülhetett a gép 2400 méternél magasabbra sem oda, sem visszafelé. 1943. november 29-ére virradó éjszakán az elnökön „heveny gyomorgörcs" tünetei léptek fel, amelyek mérgezés lehetőségét is felvetették.

1943 végétől Roosevelt szellemi és testi állapota lassanként hanyatlani kezdett. Kedélyállapota váltakozó volt, álmatlanságban, emlékezetkihagyásban szenvedett. Gondolatai csapongtak. Churchill orvosa, *Lord Moran* (13) szerint, Roosevelt már *Teheránban is* szokatlanul nyugtalanul viselkedett és amikor bizonyos témára koncentrálnia kellett, igen idegessé vált. Ha valamely tárgy átgondolást igényelt, gyorsan témát változtatott. Moran említi továbbá, hogy Harry *Hopkins,* az elnök fő tanácsadója arról panaszkodott, hogy Roosevelt nem megfelelően tárgyal, a kérdésekre rossz válaszokat ad. 1944 elején *Leahy* admirális (10), a vezérkar főnöke megjegyzi, hogy az elnök megfázás és bronchitis miatt képtelen régi erejét visszaszerezni. Éjjelenként köhögési rohamai miatt aludni nem tud. Ez az állapot gyakorlatilag májusban is fennállt, ezért az Egyesült Államok e kritikus periódusában orvosai az elnök munkaidejét napi 4 órára korlátozták. 1944 nyarán *James,* az elnök fia, több ízben tanúja volt Roosevelt nagy fájdalommal járó hasi görcsének (16). 1944 márciusától dr. Howard G. *Bruenn* kiváló belgyógyászt nevezték ki segítőtársként *McIntire* ellentengernagy mellé. Így az ő feljegyzései kiegészítik, pontosítják az állandó kezelőorvos adatait (3). Az előbbi véleménye szerint az elnök hosszú évek óta *arteriosclerosisban* szenved, amely diagnózist szemfenéki leletek is alátámasztják.

1944 márciusában a vérnyomásértékek 185/105 Hgmm körül ingadoztak. Az EKG-ban ST szakasz depresszió és negatív T3 volt látható. A rtg-vizsgálat során kiderült, hogy a szívárnyék egészében, de főleg a bal kamra, kifejezetten megnagyobbodott. A hilusok congestiója állt fenn. Az aorta árnyéka egészében diffúzan szélesebb és kanyargósabb volt. A vizelet fajsúlya 1014, fehérje+, az üledékben 1—6 vvt, 6—8 fvs, hyalin cilinderek voltak láthatók. Dg.: *hypertonia, cardiomyopathia hypertonica, insufficientia cordis, bronchitis acuta.* 1944 áprilisa, májusa és júniusa során az elnök erős dohányzását, amelyet hosszú évtizedek óta folytatott, mérsékelte, így *bronchitise* csökkent. De vérnyomása sajnálatosan változatlanul igen magas maradt (195/90 és 240/130 Hgmm közötti). Hasi panaszai, görcsei minduntalan kiújultak. 1944 májusában kiderült, hogy az epehólyagban számos kis kő található és ezek okozhatták a hasi görcsöket. 1944 júliusa során azonban állapota vérnyomása kivételével rendeződött. 1944. július 20-án a Demokrata Párt *jelölte távollétében negyedik* alkalommal elnöknek Rooseveltet, aki akkortájt csendesóceáni szemleúton vett részt... James Roosevelt (16) a kezelőorvosok felelősségét veti fel, amikor kijelenti: „... érthetetlen, hogyan engedhették meg orvosai, hogy jelen állapotában kitegyék apámat egy elnökválasztási kampány fáradalmainak..." 1944. augusztus 5-én kisebb (?) myocardialis *infarctus* lépett fel és vérnyomása újra felszökött. A későbbiek során is ismételten igen magas értékeket mértek, így pl. november 18-án 260/150 Hgmm-t. McIntire emlékirataiban (12) erről a periódusról úgy emlékszik meg, hogy az elnöknek több ízben volt *influenzája* és 1944 őszén megjegyzi, hogy

„... az elnök arca barázdált, színe szürke, fogyása következtében túlságosan bő gallérú ingéből inas, vékony nyaka látható, ruhái csak úgy lógnak rajta..." Roosevelt állapotának rosszabbodását fiai, *Franklin* junior és *James* (16), *Sherwood,* az elnök igaz híve és közeli munkatársa (17) aggódva konstatálták. Kézírása 1944. év során nagymértékben megromlott és lassan olvashatatlanná vált. *Eliasberg* (7) szerint ez a jel *Parkinson-kórnál* vagy az agyi vérkeringés zavarainál keletkezhet. Környezetének kijelentései szerint az elnök igen elkeresedetté vált, mert nem volt képes gondolatait papírra vetni. McIntire (12) a jelenséget az elnök *korának (ekkor 61 éves!)* tudta be. Az említett tünetek 1944 végén és 1945 során *fokozódtak.* 1945. január 20-án, az elnök beiktatása napján John *Gunther,* ismert újságíró és politológus, aki Rooseveltről könyvet is publikált, írja „... meg voltam döbbenve, amikor az elnök arcát megláttam. Biztos voltam benne, hogy rövidesen meghal..." (9). Mint ismeretes, a jaltai konferencia 1945. február 4-től 11-ig tartott. Ezen a konferencián alakították ki a háború utáni világrendet, befolyási övezeteket, illetve tisztázni óhajtották azokat az ellentéteket, amelyek a győzelem felé haladó három nagyhatalom között még fennállottak. *Eden,* az akkori angol külügyminiszter 1945. február 2-án megjegyzni, hogy máltai találkozásuk során Roosevelt „... csökkenő erőnlét be-

nyomását kelti..." (2). *Churchill* megemlíti „...az elnök Jaltán láthatóan igen beteg volt ... arca áttetszővé vált, tekintete sokszor a végtelenbe révedt ... a tárgyalások ideje alatt időnként el-elbóbiskolt..." (4).

Roosevelt nagy akaraterővel igyekezte gyengeségét leplezni, bár ezek a hosszas tárgyalások erejét igen kimerítették. Sherwood szerint, pl. Kína esetében azért ment bele olyan sok kompromisszumba, mert fáradttá vált és irtózott minden további vitától (17). Az elnök feleségének azt írja február 12-én „...(a tárgyalások) kissé kimerítettek, de egyébként *rendben érzem magam, egy kevés alvásra van szükségem*... (13). 1945. március 1-jén amikor a kongresszusnak szóló üzenetében beszámolt a jaltai konferenciáról, első ízben vallotta be, hogy egészségi állapota nem megfelelő. Később, márciusban, a Külügyminisztérium szóvivője kijelentette, hogy az elnök „...képtelen komolyabb tárgykörben nyilatkozni... *nincs abban az állapotban sem, hogy kiegyensúlyozottan nyilatkozzék a háború és béke kérdésében, amely kérdések már régóta foglalkoztatják*..." (14). 1945. március végén Roosevelt utoljára kereste fel Warm Springset. Ekkor vérnyomása 210 Hgmm, sőt 300 Hgmm volt.

Bruenn megfigyelése alapján testsúlya újabb 11 kg-mal csökkent, igen étvágytalan és fáradékony volt. *1945. április 12. napján hirtelen távozott az élők sorából.* A klinikai tünetek alapján haemorrhagia cerebrit feltételeztek a halál közvetlen okaként.

Mivel boncolás nem történt, a halál okára csak következtetni lehet és a klinikai adatok alapján az alábbi lehetőségek merülhetnek fel:

Már 1931-ben (49 évesen) magasabb volt a vérnyomása az átlagnál, ami a bal kamra hypertrophiájával együtt essentialis hypertoniára utal. A megoldandó feladatok miatti állandó feszültség, amelyben élt és az akkori időkben adható inadequat kezelés következtében lassan kialakuló *nephrosclerosis* okozhatta az extrém magas vérnyomás értékeket, amelyek a lethalis apoplexia cerebri kórképét hozták létre. A környezete által az utolsó fél évben megfigyelt nagyfokú dekoncentráltságot és gyors kimerülést feltételezhetően kis intracerebralis vérzések („little strokes", Alvarez-syndroma) okozhatták, amelyek *Charcot—Bouchard*-féle aneurysmák károsodása következtében léphetnek fel. Ismeretes, hogy az így keletkezett kis agyi necrosisok, elhelyezkedésüktől függően enyhe szédülési rohamokat, a motoros körben, beszédkészségben zavarokat, átmeneti paresisokat okozhatnak. Az érintett betegek írása olvashatatlanná válik. Átmenetileg külső okokkal nem magyarázható kimerültségi állapotok, nagyfokú szórakozottságra, figyelmetlenségre, téves helyzetfelismerésre, tenebrositasra utaló tünetek keletkezhetnek. Az egyéniség is megváltozhat: a korábban nyílt, kellemes viselkedésű egyének zárkózottabbá, gyanakvóvá válnak. A felsorolt tünetek nagy részét Roosevelt környezete is észlelte.

Az extrém fokú hypertonia chronikus nephritis, pyelonephritis következménye lehetett, tekintettel arra, hogy 1944 tavaszán hyalin cylinderek voltak a vizeletében.

A kifejezett fogyás, étvágytalanság cachexia carcinoma lehetőségét veti fel. Mivel Roosevelt erős dohányos volt, a nem javuló „bronchitis" negatív rtg-lelet ellenére *bronchus-* vagy *tüdőtumorra,* míg az ismételt hasi görcsök esetleges *bél-neoplasmára* utalhatnak.

Megfigyelték, hogy a bal szemöldök felett észlelhető *pigmentált naevus* az 1943 után készült fényképeken már nem látható. Vannak olyan feltételezések (15), hogy a naevust sebészileg eltávolították, és az elnök halálát ennek agyi áttéte okozhatta. A szerző említi, hogy 1949-ben a *Walter Reed Kórház* Washington, D. C. sebészei a malignus melanomák kezeléséről számoltak be. A bemutatott fényképek és metszetek mind számozva voltak egy kivételével, ahol csak a keltezés, *1945. április 14.* volt látható. Ez volt az a nap, amikor Roosevelt holtteste már Warm Springsből Washingtonba érkezett. A képek a jobb hemispheriumban lévő hatalmas *melanoma* áttétet mutattak.

Felvetődik az a kérdés, hogy kezelőorvosai miért engedték meg ennek az igen súlyos állapotban lévő embernek, hogy az 1944. évi elnökválasztáson részt vegyen, nem szólva a jaltai találkozóról, ahol Roosevelt kíséretében és tárgyaló partnereiben egy sírba hulló ember benyomását keltette. Ez a találkozó több évtizedre kialakította a világ sorsát. A Nagy Embernek nem lehet ellentmondani?

Élete a hatalom, az érdek és a világuralmi elhivatottság példátlanul következetes érvényesítése volt (17).

Felvetődik azonban, hogy egy *halálos beteg* ember meddig vezetheti országát?

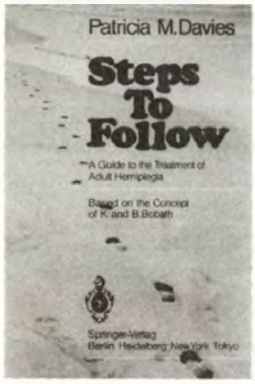
IRODALOM: 1. *Accoce, P., Rentchnick, P.:* Ces malades qui nous gouvernent. Stock, Paris, 1976. — 2. *Avon, Earl of:* The Reckoning. Cassel. London, Sydney, Auckland, Toronto. Johannesburg. É. n. — 3. *Bruenn, H. G.:* Clinical Notes on the Illness and Death of President Franklin D. Roosevelt. Ann. Intern. Med., 1970, *72,* 5779. — 4. *Churchill, W. S.:* The Second World War. Vol. VI. Cassell. London, Sydney, Auckland, Toronto, Johannesburg., 1954. — 5. *Conte, A.:* Yalta ou le partage du monde. Robert Laffont, Paris, 1968. — 6. *Cs. Szabó L.:* Franklin Delano Roosevelt. Magvető, 1985. — 7. *Ellasberg, W. G.:* How Long Was Roosevelt ill. Before His Death? Diseases of the Nervous Systhem, 1953, *14,* 23. — 8. *L'Etang, H.:* The Pathology of Leadership. Hawthorn, New York, 1970. — 8. *Gunther, J.:* Roosevelt In Retrospect. Hamish Hamilton. New York, London, 1954. — 9. *Ickes, H.:* The Secret Diary. Vol. II. Weldenfeld & Nicolson. New York, Philadelphia. É. n. — 10. *Leahy, W. D.:* I Was There. Gollanz. London, 1952. — 11. *Massie, F. M.:* Modern Medicine. 1961, 6th of March., 244. o. — 12. *McIntire, R. T.:* Twelve Years with Roosevelt. Putnam. London, 1949. — 13. *McMoran, W.:* Winston Churchill: The Strugge fo Survival. Constable. London, 1966. — 14. *Murphy, R.:* Diplomat Among Warriers. Collins. London, Philadelphia, Cambridge, 1953. — 15. *Roosevelt, E.:* The Roosevelt Letters. Harrap. New York, É. n. — 16. *Roosevelt, J., Shallett, S.:* Affectionately F. D. R. Harrap. New York, É. n. — 17. *Sherwood, R. E.:* The White House Letters of Harry L. Hopkins. Eyre & Spottiswood. New York, Chicago, 1949. — 18. *Vásárhelyi M.:* A Hatalom Mestersége. Magvető, 1972, 96. old.

Pék László dr.

Springer újdonság gyógytornászoknak, rehabilitőröknek!

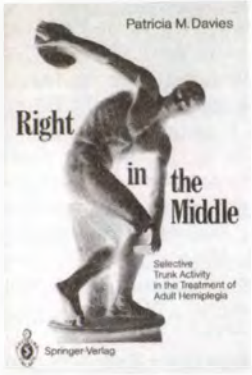
PATRICIA M. DAVIES:
STARTING AGAIN
(Early Rehabilitation After Traumatic Brain Injury or Other Severe Brain Lesion)
Előszó: David Butler
442 oldal, 286 ábra 605 illusztráció
Angol nyelven

DM 74,— jelenlegi árfolyamon
7918,— Ft



PATRICIA M. DAVIES:
STEPS TO FOLLOW
(A Guide to the Treatment of Adult Hemiplegia)
K. and B. Bobath koncepciója alapján.
Előszó: W. M. Zinn
300 oldal, 326 ábra, 492 külön illusztráció
Angol nyelven

DM 94,— jelenlegi árfolyamon
10 058,— Ft



PATRICIA M. DAVIES:
RIGHT IN THE MIDDLE
(Selective Trunk Activity in the Treatment of Adult Hemiplegia)
Előszó: Susanne Klein-Vogelbach
277 oldal, 316 ábra, 533 külön illusztráció
Angol nyelven

DM 72,— jelenlegi árfolyamon
7704,— Ft

BÁLINT GÉZA—BENDER TAMÁS: A FIZIOTERÁPIA ELMÉLETE ÉS GYAKORLATA
A három részből álló könyv első részében az olvasó tájékozódhat a fizioterápia fizikai és biológiai alapjai, valamint a hatásmechanizmusa felől. A második részben található az egyes fizioterápiás eljárások (pl. elektroterápia, balneoterápia, masszázs, mozgásterápia, manuálterápia) leírása, míg a harmadik részben a különböző betegségek betegségcsoportok (belgyógyászati, neurológiai, reumatológiai, sebészeti lehetőségek) fizioterápiáját taglalják a szerzők, figyelmet fordítva a terápiás eredmények objektív mérésének módjaira is.
228 oldal magyar nyelven 1750,— Ft

Megrendelőlap

Alulírott megrendelem ..... pld.-ban Starting Again
..... pld. Steps to follow
..... pld. Right in the Middle
..... pld. Bálint—Bender: Fizioterápia

Megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

2858

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

NEONATOLÓGIA

Gyomor-bél és vese véráramlási sebesség profil asphyxiás újszülöttekben. Akinbi, H. és mtsai (Abbasi S.: Section on Newborn Pediatrics, Pennsylvania Hospital, 800 Spruce St., Philadelphia, PA 19107, USA): J. Pediatr., 1994, *125,* 625.

A szerzők 23 terminusban 3,1±0,6 kg testsúllyal asphyxiásan világra jött újszülött véráramlási sebesség profilját vizsgálták az arteria mesenterica superiorban, vesearteriában, a hasi aortában, arteria carotis internában és arteria cerebriben. Az újszülötteket a megszületés után 24 órán belül, klinikailag stabil állapotban vizsgálták színes és kettős Doppler-készülékkel. Hat újszülöttnek abnormális volt az arteria mesenterica superior, kettőnek az aorta és hétnek az arteria renális véráramlása. Az arteria renalis pulzatilitási indexe és a véráramlás sebessége direkt kapcsolatban volt az asphyxia fokával és a köldökzsinórvér alacsony pH-jával. Az arteria mesenterica superiorban a véráramlás abnormális profilja az asphyxia súlyosságával növekedett. Az arteria carotis internában jelentős haemodynamikai zavart nem mutattak ki.

A Doppler-szonográfia új klinikai eszköz az újszülöttek splanchnicus és vesearteria véráramlási profiljának értékelésére. A technika eredményeit még standardizálni kell. A különböző intézmények beszámolóit direkt összehasonlítani nem lehet. Ezt az asphyxiás újszülöttek regionális haemodynamikai zavarát szűrő nem invazív módszert a rutin klinikai használat előtt még további vizsgálatokkal kell hitelesíteni. A szerzők véleménye szerint ezek a vizsgálatok hasznosak lehetnek abnormális leletek esetén az enterális táplálás kezdetének időzítésében. Az újszülöttek asphyxiája vélhetőleg növeli a nekrotizáló enterocolitis kockázatát.

Jakobovits Antal dr.

Az újszülött tápláltságának gyakorlati becslése a születési súlyon túl: egy sürgető dolog az 1990-es években. Beattie, R. B., Johnson, P. (Birmingham Maternity Hospital, QEMC, Edgbaston, Birmingham B15 2TG, Anglia): Br. J. Obstet. Gynaecol., 1994, *101,* 842.

Battaglia és Lubchenco 1967-ben a klinikai gyakorlat és kutatás részére 3 születési súlykategóriát állapított meg: 1. a gestatiós korhoz viszonyítva kis (<10. percentilis), 2. a megfelelő (10—90. percentilis) és 3. a nagy (>90. percentilis) súlyúakat. A rosszul fejlett magzatok az anyagcsere- és retardációs komplikációk jelentős kockázatának vannak kitéve. A terhesség korához viszonyítva kis magzatok csoportjában vannak: retardáltak, fejlődési anomáliában, kromoszomális abnormalitásban, méhen belüli fertőzésben szenvedők, továbbá alkatilag vagy etnikailag kis újszülöttek. Így nem csoda, hogy az antenatális túlélés becslésmódok a retardáltak kimutatására korlátoltak. A születési súly kritérium inkább végpont, mint a tápláltsági állapot becslése. Lényegesebb a retardáltság klinikailag fontos következményeinek, mint a halvaszülés, magzati distress, asphyxia, hypoglycaemia, hypothermia, polycytaemia, necrotizáló enterocolitis, gyenge bélműködés és hosszú távon a neurológiai következmények becslése.

A tápláltsági állapot biokémiai becslése az izomlebontási terméken, mint a kreatinin alapszik, amely elsősorban a vázizomban kreatinin foszfátként található. Más potenciális jelző anyagok az albumin, kimotripszin stb. Klinikai becslés: a tenyéren és talpon a száraz, hámló bőr, a ritka haj, a koponyacsontok széles varratai. A kutacsokban a normális nyomás csökkent csontnövekedést sejtet. A köldökzsinór vékony, csökkent a Wharton-kocsonya mennyisége, születéskor sárgásbarnára elszíneződött lehet. Az újszülöttek lehetnek élénkek, de megelőző asphyxia, acidózis vagy hypoglycaemia miatt deprimáltak is előfordulnak. A deprimáltak veszélyeztetettek apnoes periódusokra, hypoglycaemiára vagy hypocalcaemiás görcsökre. A súlyosan retardáltak születési asphyxiája cardiomegaliával, hepatomegaliával társul a pangásos vérbőség miatt. Fontos lehet még a tüdő oedema és meconium aspiratio. Veseelégtelenség és oliguria némelyik esetben előfordulhat. A protein-kalória malnutritio folytán valódi retardáltak zsír- és izomtömege redukált. Hosszú, vékony végtagok eredményeződnek, aránytalanul nagy fejjel és keskeny mellkassal.

A subcutan zsír az újszülöttekben energiaforrást és a lehűléssel szembeni szigetelést jelent. A bőr alatti zsírraktárak mozgósítása fontos kalóriaforrás, ezért az elhúzódó tápláltsági hiány csökkenti a zsírréteget. A tüdő különösen sebezhető. Tápanyagdeficit esetén a magzat légzőmozgásai és ezzel a tüdőfejlődés is gátolt.

Az újszülött tápláltsági állapota megfelelő mérésének alkalmazásával remélhető, hogy a méhen belüli növekedési rendellenességeket azonosítani és felbecsülni tudjuk. Ennek elérése után a retardáltsággal kapcsolatos morbiditást és halálozást képesek leszünk előre látni.

Jakobovits Antal dr.

A terhességi kor összefüggése a nagyobb intraventricularis vérzés előfordulásával. Batton, D. G. és mtsai (Department of Pediatrics, 3601 West Thirteen Mile Rd., Royal Oak, MI 48073—6769, USA): J. Pediatr., 1994, *125,* 623.

A súlyosabb germinalis matrix intraventricularis vérzés kimutatása ultrahanggal, újszülöttkorban hathatós hosszú távú előrejelzője a nagyon kis születési súlyúak (≤1500 g) kimenetelének. A szerzők 250 nagyon kis súlyú (500—1500 g) újszülött között 50 (20%) intraventricularis vérzést találtak. Kisebb vérzése volt 37-nek (15%), 23-nak csak agyvérzése volt és 14-nek kis intraventricularis vérzése. Nagyobb vérzése 13 (5,2%) újszülöttnek volt: mindegyiknek nagy intraventricularis és 10-nek még intraparenchymális vérzése is volt. A 13 közül három volt túlélő és kettőnél a posthaemorrhagiás hydrocephalus miatt shuntöt kellett készíteni.

A szerzők beteganyagában az átlagos vérzések 20%-os és a súlyosak 5,2%-os előfordulása nagyon kedvező, mivel a több mint 10 évvel ezelőtti kimutatások átlagos 31—56%-os és a nagyobb vérzések 13—24%-os előfordulásáról számoltak be. Ez a csökkent vérzésgyakoriság a legkisebb és legsérülékenyebb újszülöttek megnövekedett túlélése ellenére következett be. Eredményeik azt mutatják, hogy a nagyobb intraventricularis vérzés ritka a 25. terhességi hétnél később világra jött túlélő újszülöttekben.

Jakobovits Antal dr.

Az angol ikrek születési súly és fejkörfogat standardjai. Buckler, J. M. H., Green, M. (Academic Unit of Paediatrics, D Floor, Clarendon Wing, Leeds General Infirmary, Leeds LS2 9NS, Anglia): Arch. Dis. Child., 1994, *71,* 516.

A szerzők 9611 élve született fiú és 9477 lány adatai alapján állították össze tanulmányukat. Az ikerpárok terhességi kora 23—42. hét volt. A fiúk minden gestatiós korban nagyobbak voltak a lányoknál, a 31. hét előtt átlag 50 g-mal, ami a terhesség előrehaladásával 100 g-ra nőtt. Mindkét nemben a legtöbb terhességi periódusban az első magzat mintegy 40—50 g-mal súlyosabb volt a másodiknál. Az eltérő nemű ikrek mintegy 50 g-mal súlyosabbak voltak az azonos neműeknél. Minden kevert nemű pár dizygota és az azonos nemű ikrek több mint fele monozygota. Ebből következik, hogy a dizigoták születéskor nagyobbak mint a monozygoták. A szinguláris magzatok a 24. hét előtt már nagyobbak, de a különbség a 35. héttől még jelentősebb. A fiúk fejkörfogata kb. 5 mm-rel nagyobb az ikerlányokénál az előrehaladott terhességekben.

Jakobovits Antal dr.

PATHOLOGIA

„Contempo": Pathologia és laboratóriumi orvostan. Reddick, R. L. és McLendon, W. W. (University of North Carolina, Chapel Hill): JAMA, 1995, *273,* 1707.

A címben említett disciplinák a műszerezettség és automatizáció terén egyaránt előreléptek. Az automatizálás a 60-as években kezdődött, azóta a nagy volumenű analitikai eljárások szinte mind automatizáltak lettek, beleértve a klinikai-kémiai, haematologiai és alvadási vizsgálatokat. A leletezés a műszerekkel összekötött számítógépekkel szintén megoldott. Nagyobb laborokban az eddig megoldatlan praeanalitikai folyamatok (pl. mintakezelés, centrifugálás, plasma eltávolítása) is automatizáltakká váltak az utóbbi években a vonalkódok bevezetésével és bonyolult robotrendszerek alkalmazásával. Az újítások révén a mintakezelési hibák, mintacserék gyakorlatilag megszűnnek. Bár a praeanalitikai folyamatok automatizálása jelenleg költséges, a jövőben, a költségek csökkenésével szélesebb körű elterjedésük várható.

A fejlődés másik területe a „betegközeli" műszerek kifejlesztése volt. Ezekkel néhány vizsgálat a beteg mellett is elvégezhető. Technikai alapja az ilyen típusú műszereknek olyan biosensor, amely egyes vegyületeket detectál és a hozzákapcsolt kijelző segítségével értékelhető eredményt ad. Az ilyen műszerek gyakran drága reagenseket igényelnek, de a munka- és időnyereség ezeket a költségeket kompenzálhatja. Az ilyen beteg melletti kis műszerek esetében elengedhetetlen a használók képzése, szakképesítése és a minőség ellenőrzése, illetve biztosítása, melyek hiányában jogi felelősségre vonás lehetősége is felmerül.

Új fertőző ágensek megjelenése szintén mozgatórugója a fejlődésnek. A mikrobiológiai laboratóriumok új molekuláris biológiai technikákat alkalmaznak, mint például a polymerase láncreactiót (PCR). A PCR serologiai negativitás esetén is képes hepatitis B-vírus vagy HIV fertőzést igazolni. Automatizált DNS sequenalással *M. tuberculosis* antimicrobialis szerekkel szembeni rezisztenciáját is ki tudják mutatni.

A molekuláris biológia eszközei a daganatos betegek diagnosztikájában, prognosztikájában és kezelésében is jelentős helyet kapnak. A BRCA1 gén kimutatása például, segíthet kiszűrni azon kis csoportot, akiknél korai életkorban emlő vagy ovarium carcinoma jelentkezhet. A reverz transcriptase PCR kifejlesztése nemcsak egyes gének jelenlétéről, hanem ezek aktivitásáról, transcriptiójáról is felvilágosítást adhat. Segítségével peripheriás lymphocytákból prostata specifikus antigén RNS kimutatás végezhető, amivel prostatarákos betegek tokinvasiója megjósolható. Ugyancsak RT-PCR segítségével emlőrák micrometastasisai jobban kimutathatók, mint a már bevált immunhistochemiával.

Cserni Gábor dr.

A fej és nyak laphámrák hisztológiai stádiumának molekuláris pathologiai vizsgálata. Brennan, J. A. és mtsai. (Dept. of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 818 Ross Research Bldg., 720 Rutland Ave., Baltimore, MD. 21205—2195, USA [Dr. D. Sidransky]): N. Engl. J. Med., 1995, *332*, 429.

A fej és a nyak régiójában előforduló laphámrák az egyik leggyakoribb rákfajta, mintegy 500—1000 eset/év incidenciával. Localis recidíva még a microszkóposan negatív esetek több, mint felében is kialakul s a terápia sikertelenségének ez a fő oka. A nyaki nyirokcsomókban jelentkező laphámrák áttét szintén fokozza a locoregionalis recidíva és a távoli áttét lehetőségét és ez a körülmény a túlélési arányt 50%-kal csökkenti. Az áttétek legkorábbi stádiumát fénymikroszkóppal nehéz detektálni. Ennek technikai oka van: az 5 mikronos metszetek 1 cm-es nyirokcsomó esetében a nyirokcsomó 1/2000 részét képezik csupán.

A szerzők azt vizsgálták, hogy ki lehet-e mutatni occult daganatsejteket sebészi kimetszések szélein, ill. a nyirokcsomókban molekuláris pathologiai módszerrel, a p53 gén mutációjának meghatározásával. Ez utóbbi az emberi rákok leggyakoribb specifikus genetikai károsodása. Az eredeti daganatszövetből, a sebészi kimetszések széleiből és a nyirokcsomókból DNS analysist végeztek, meghatározták a p53 gén sequentiát és ezt PCR módszerrel amplificálták. A vizsgálat céljára azokat a betegeket választották ki, akik primer tumorában p53 mutációt észleltek. Az anyagot clonisálták és tovább amplificálták, majd oligonukleotida hybridisatio és foszfor 32-vel történő jelölés következett. A p53 mutáns génre ezek a minták egyediek és specifikusak voltak. Az alkalmazott membránokat röntgenfilmen előhívták, majd az így keletkező foltokat számolták meg. Az adatokat standard programokkal értékelték. A vizsgálatba 69, a Johns-Hopkins Hospitalban műtétre került beteget vettek be. A 69 esetből 30 betegben találtak p53 gén mutációt. Ebből a legtöbb daganat előrehaladott, vagy recidív laphámrák volt a fej és a nyak régióban. A 30 betegből 78 sebszélet és 33 nyaki nyirokcsomót is vizsgáltak. Az esetek 52%-ában (!) fordult elő, hogy a szövettani vizsgálatok alapján a kiirtás teljes volt, mégis a kimetszés szélein p53 gén mutációt mutattak ki s ez arányban áll a resectiók után megfigyelt recidivák gyakoriságával. A műtétek során kivett minták feldolgozása fagyasztott metszetekben több hibalehetőséget rejt magában: vékony metszetet vizsgálnak, a cauterisatioval is létrejöhet szövetkárosodás, valamint olyan minta is vizsgálatra kerülhet, amely nem informatív, sőt, a pathologus értelmezési hibái is előfordulhatnak (25, szövettani vizsgálattal negatív sebszél további metszeteiben, vak módszerrel egy másik szövettanász egy ízben daganatsejteket talált). A sebszélek vizsgálatának másik, alternatív módszere az ún. MOH chemosurgery a tumorszélek még részletesebb vizsgálatát teszi lehetővé. Ezzel az időigényes módszerrrel kimutatták, hogy a fej-, nyakcarcinomák 70%-ában mikroszkopikus „ujjak" vannak, melyek 10—20 sejt vastagságúak és mintegy 1 cm-re terjednek a tumoros góctól. A szokásos fagyasztott metszetek vizsgálata során ezek a nyúlványok nem mindig kerülnek látótérbe, ezért nem meglepő, hogy egy második vizsgálattal a feldolgozott anyagban 72 esetből 3-ban tumort találtak, jóllehet ezek sebszéleit eredetileg negatívnak véleményezték. A p53 mutáció vizsgálata során nagyobb szövetdarabot analizálnak, mint amit a szövettanász vizsgálhat.

Pozitív sebszélek esetén a követendő eljárás a reoperatio a környező szövetek excisiójával. A reoperatio szövődményei miatt gyakran választják alternatívaként az adjuváns kemotherapiát. Tumormentesnek tűnő szövetből a daganatsejtek molekularis szinten történő kimutatása felfedheti azokat a betegeket, akiknél reoperatio, vagy besugárzás szükséges. Akiknél a molekuláris analysis negatív, csak szoros követést igényelnek. A szerzők a fentiekben vázolt molekuláris analysist rendszeresen alkalmazzák. Sebészi biopsziát követően meghatározzák a p53 génsequentiát, ill. mutációt. Ezután történik a rák sebészi eltávolítása, a szövettani és molekuláris laboratóriumi vizsgálat. Ez utóbbi 3 napot vesz igénybe.

A molekuláris analysis tehát precízebb véleményt ad a betegről és így előfordulhat az, hogy a tumor stádiumbeosztása is módosul. A módszer korlátja az, hogy eddig a fej-, nyaktumorok csak mintegy 50%-ában lehetett p53 mutációt kimutatni. Ezért a szerzők más markereket is keresnek hasonló analysis céljára. Ilyen lehet például a retinoblastoma gén inaktivációja, amelyet ilyen tumorok 20%-ában figyeltek meg. A közölt eredmények alapján a fentiekben részletezett módszert a szerzők messzemenően ajánlják a rutinvizsgálatok körébe bevonni, mint olyant, amely a betegség stádiumbeosztását, prognózisát és a therapiás beavatkozást is befolyásolja.

Konyár Éva dr.

Nem steroid gyulladásgátlókkal kezelt betegek gyomornyálkahártyájának szövettani eltérései. Caselli, M. és mtsai (School of Gastroenterology, University of Ferrara): J. Clin. Phatol., 1995, *48*, 553.

A *Helicobacter pylori* és a cigarettázás mellett a nem steroid gyulladáscsökkentők (NSAID) a leglényegesebb tényezői a fekélyképzésnek. Ugyanakkor úgy tűnik, hogy ezek a tényezők egymástól független és eltérő pathogenetikai szereppel bírnak.

Ötven NSAID-ot (diclofenac [24], ketoprofen [18] és naprossen [8]) 15—30 napig szedő beteg és 50 ilyen medicatióban nem részesülő, de korban, nemben és bőrszínben hasonló beteg gyomorbiopsiáit vetették össze toluidinkékkel festett félvékony metszetekben. A betegek egyéb gyomornyálkahártyát károsító szert nem szedtek, alkoholt nem fogyasztottak.

Chronicus nem specifikus gastritis a gyógyszert szedőknél 38 esetben (76%) és a kontrollcsoportban 29 esetben (58%) volt

jelen. A különbség szignifikáns volt (chi^2-próba, $p<0,05$). Activitási jelet a NSAID-ot szedők 10%-ánál, a kontrollcsoport 24%-ánál találtak. Ezek mindegyikénél *H. pylori* infectio is fennállt. Focalis és kiterjedt erosiók a gyógyszert szedők mindegyikénél fennálltak, míg a gyógyszert nem szedők egyikénél sem láttak ilyen eltéréseket. Ezek, úgy tűnik, egymást követő „desquamativ" laesiók lehetnek. Ez ép és erodált nyálkahártya átmenete mindig éles volt. A hámkárosodás a felszínt érintette és a mélyebb mirigyhámot megkímélte 2 eset (4%) kivételével. A suberosiv lamina propriában állandó volt a prominens capillarisok jelenléte is. *H. pylori* a NSAID-ot szedők 14%-ában és a kontrollszemélyek 32%-ában volt jelen, ami megerősíti a NSAID-ot szedők kisebb *H. pylori* prevalenciáját.

A nem steroid gyulladásgátlókat szedőknél leírták, hogy nincs korreláció a tünetek, az endoscopos és a szövettani kép között. A szerzők szerint a nyálkahártyában észlelt neutrophil granulocytás beszűrődés (acitivitás) szoros asszociációt mutat a *H. pylori* fertőzéssel, míg a progresszív desquamatio a gyógyszer okozta károsodás megkülönböztető szöveti jele lenne. A hámkárosodás fennmaradását részben magyarázhatja, hogy NSAID szedése csökkenti a DNS szintézist. A bő capillarisatio a későbbiekben segítheti a regeneratiót. Ugyanakkor leírták már, hogy a NSAID okozta gyomornyálkahártya-károsodás mellett az angiogenesis is csökkent. Ez, valamint a mélyebbre hatoló hámkárosodás, ami már a regeneratív helyeket is érinti, jelentős tényezője lehet a pepticus fekélyképződésnek.

Cserni Gábor dr.

A lapos adenomák szövettani eltéréseinek aspecifikus voltáról. Samowitz, W. S. és Burt, R. L. (University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City): Hum. Pathol., 1995, *26*, 571.

A lapos adenomát („flat adenoma") Muto és mtsai írták le először 1985-ben, jellemző macroscopos megjelenése miatt. Szemben a polypoid laesiókkal, ez egy alig előemelkedő, vörös elváltozás, gyakran centralis depressióval. A lapos adenoma, korábbi tanulmányok szerint, kis mérete ellenére gyakran társul súlyos dysplasiával.

A macroscoposan „flat adenomának" minősített daganatok szövettanilag két kritériumnak felelnek meg: 1. legalább az elváltozás szélén dysplasticus felszíni hám helyezkedik el nem dysplasticus mirigyek felett és 2. az ép mirigyek vastagsága minimum a nyálkahártya egyharmada. Ha ezek a szöveti jellemvonások specifikusak, akkor erre alapozva egy magas rákkockázati csoport elkülönítése is lehetséges lenne.

Nyolc hónap szövettani anyagát áttekintve, colitis ulcerosás és polyposis syndromás esetek kizárása után, a szerzők 52 betegnél 127 colon adenomát találtak, ezeket értékelték. Az adenomák közül 113 kisebb volt 1 cm-nél. A WHO kritériumok alapján súlyos dysplasiának minősülő atypiát csak két nagy adenomában találtak. Az adenomák 25%-a (32) elégítette ki a „flat adenoma" szövettani kritériumait, ezekben a dysplasia foka nem érte el a súlyosat. Macroscoposan egyik tumort sem minősítették „flat adenomának". Bár „szövettani lapos adenoma" fordult elő multiplex adenoma mellett, jelenléte gyenge predictiv értéket (25%) adott esetleges multiplex (5 vagy több) adenoma előfordulására.

A leírtak alapján a „flat adenoma" specifikusnak tartott szövettani kritériumai nem specifikusak; továbbá ezek a szöveti jelek, súlyos dysplasia hiányában nem tekinthetők esetleges agresszív biológiai viselkedés jelzőinek.

Cserni Gábor dr.

Életkor és colorectalis rákok incidenciájának nemzeti, egész lakosságra kiterjedő vizsgálata — Idős amerikaiak szűrésére vonatkozó következtetések. Cooper, G. S. és mtsai (Cleveland Veterans Affairs Medical Center and University Hospitals of Cleveland, Ohio): Cancer, 1995, *75*, 775.

A colorectalis rákok az USA-ban 2. helyen állnak a daganatos mortalitási statisztikában. Úgy tartják, hogy a daganatok 60 vagy ennél is nagyobb százaléka flexibilis sigmoidoscoppal elérhető, bár egyes kisebb felmérések szerint, bizonyos betegcsoportok körében magas a jobb oldali colonrákok aránya, amelyek az említett, háziorvosok által elvégezhető endoscopiával nem azonosíthatók.

A szerzők gyakorlatilag minden nem veterán adminisztrációs kórházi felvételt figyelembe véve, kizárások után 75 266 65 évnél idősebb betegből álló cohortot vizsgáltak, akiknél a colorectalis rákokat (BNO IX: 153.0—.4, 153.6—.7; 154.0—.1) 1987-ben diagnosztizálták először. Az incidenciákat az 1988-as népességnyilvántartás alapján számolták. A betegek átlagéletkora 76 év volt. A tumorok 42%-a proximalis (sigmoidoscopiával nem hozzáférhető) colonban, 29%-a a distalis colonban, illetve rectumban helyezkedett el. A BNO kódok alapján 22%-uknál fordult elő távoli metastasis is. Az összes colorectalis rákra vonatkozóan az egyes korcsoportok (65—69, 70—74, 75—79, 80—84 és 85 vagy efelett) incidenciája 1,59—2,22—2,92—3,63, illetve 3,87 ezrelék volt, azaz fokozatos emelkedést mutatott. Természetesen a kockáztatott lakosság száma egyre kisebb az emelkedő életkorral: az első korcsoportban még közel 10 millió, míg az utolsóban már csak közel 3 millió ember lehet érintett. A proximalis colonrákok incidenciájának növekedése az első és utolsó korcsoportok között (333%) sokkal magasabb, mint a rectum (192%) és a distalis coloncarcinomák (179%) esetén észlelt incidenciaemelkedés. Emiatt a proximalis colonrákok aránya az összes colorectalis carcinomák között a felső korcsoportra 36%-ról 42%-ra emelkedett. A férfiaknál és nőknél, illetve fehéreknél és feketéknél hasonló növekedést láttak, de az incidencia minden korcsoportban magasabb volt a fehéreknél és a férfiaknál. A távoli metastasist adó daganatok közül is a proximalis colonrákok incidenciája nőtt jobban.

Bár a felhasznált nyilvántartási adatoknak vannak korlátai, mégis elég megbízhatónak tekintjük őket.

A proximalis coloncarcinómák emelkedését más tanulmányok is jelezték már és ebből egyesek azt a következtetést vonták le, hogy a szűrő sigmoidoscopia időseknél nem elég hatékony és ezért indokolatlan. Mivel azonban a sigmoidoscopiával feltárható daganatok száma is nő, így a sigmoidoscopiás szűrések is egyre többet tárhatnak fel az életkor előrehaladtával. Ugyanakkor a feltárható daganatok aránya mégis csökken, így a módszer hatékonyságából veszít.

A proximalis colonfél daganatok incidenciája növekedésének legvalószínűbb oka a bélszakasz functionalis működésében keresendő, mivel a salakanyagok, így a carcinogen anyagok is hosszabb ideig érintkeznek itt a nyálkahártyával.

Az eredmények azt hangsúlyozzák, hogy fontos lenne a colorectalis carcinomák pathogenetikai faktorainak további vizsgálata, valamint a költség-hatékonyság-haszon szempontjából is lényeges az idős populatio szűrését tanulmányozni.

Cserni Gábor dr.

Colon amyloid tumora. Deans, G. T. és mtsai (Stepping Hill Hospital, Stockport, UK): J. Clin. Pathol., 1995, *48*, 592.

Korábban egészséges 65 éves férfi alsó hasi panaszok miatt került kivizsgálásra. Colonoscopia során az anustól 15, illetve 30 cm-re egy villosus, illetve egy sötétbarna, vérzékeny sessilis polypoid laesiót találtak. A biopsia alapján az első polypoid elváltozás mérsékelt dysplasiát mutató tubulovillosus adenomának tűnt, míg a második terime amyloidot tartalmazott. Laparotomia és anterior rectosigmoid resectio történt. A 15 cm-re lévő tumor szövettanilag közepesen differenciált adenocarcinomának bizonyult, mely tubulovillosus adenomában keletkezett. A 30 cm-re lévő tumor 7 × 6 cm felületű, szederjes volt. Submucosalisan amyloidot tartalmazott az erekben és azokon kívül is, az utóbbi localisatióban idegentest-reactiót is provokálva. A submucosa bevérzést mutatott. Az amyloid $KMnO_4$ rezisztens kongóvörös-pozitivitást és immunhistochemiai reactióval lambda könnyűlánc pozitivitást mutatott, serum amyloid A protein, kappa könnyűlánc és transthyretin negativitás mellett. Ezek alapján AL (lambda) amyloidnak tipizálták. Ezt követően a serum és vizelet electrophoresis és a csontvelővizsgálat negatív volt; a beteg 12 hóanppal a műtét után tünetmentes.

Az amyloidosis minden formájában az emésztőrendszer 70—100%-ban érintett — a rectum biopsia elismert módszere a systemás amyloidosis diagnosztikájának. A localis amyloid tumorok ritkák, de szintén ismert elváltozások. Leírtak már ilyen laesiót tüdőben, nyelőcsőben, emlőben és rectumban. Úgy tűnik, hogy az irodalomban ez az első eset, melyet rák mellett találtak a vastagbélben.

Az amyloid tumor aetiologiája ismeretlen, többnyire AA típusú amyloidot szokott tartalmazni. Jelen esetben az AL amyloid depositio forrását nem sikerült tisztázni.

Az amyloid tumorok jó prognosisúak. A szerzők szerint, ha a colorectalis területen amyloid tartalmú solitaer laesiót észlelnek, amyloid tumor lehetőségét kell felvetni és a curativ resectiót mérlegelni.

Cserni Gábor dr.

Pseudomyxoma peritonei nőkben: 30 eset klinikopathologiai elemzése, különös hangsúllyal az eredet helyére, a prognosisra és alacsony malignitási készségű mucinosus ovarium daganatokkal való kapcsolatra. Ronnett, B. M. és mtsai (Johns Hopkins Hospital, Baltimore): Hum. Pathol., 1995, *26,* 509.

A szerzők a fenti intézmény archívumában 10 év alatt 174 pseudomyxoma peritonei diagnosist azonosítottak. Ezek közül 68 fordult elő nőkben és 30 társult mucinosus ovarium daganattal, de ezek mindegyikében appendix vagy bél mucinosus tumor is fennállt. Harminc pseudomyxoma peritoneihez nem társuló alacsony malignitási potenciálú mucinosus ovarumdaganatot áttekintve a szerzők szövettani kritériumokat állítottak fel az ovariumdaganatok primer vagy secunder voltának eldöntésére. Primer daganat ellen szól ha 1. a daganat a szerv felszínét érintette, ami társulhatott felszíni stromalis érintettséggel is, 2. pecsétgyűrűsejtes daganat állt fenn hasonló morphologiájú féregnyúlvány-daganat mellet, 3. kétoldali adenocarcinoma állt fenn, amelynek morphologiája bél vagy féregnyúlvány eredettel összeegyeztethető volt, 4. az előző pontban említett morphologia és appendix- vagy vastagbélrákos anamnesis állt fenn unilateralis ovariumdaganat mellett. Ezek bármelyike alapján másodlagosnak minősítették a daganatot. A fenti jeleken kívül másodlagos daganatra utalhattak még az alábbi jelek is: 1. alig megnagyobbodott vagy normál méretű ovarium, 2. kétoldali érintettség, 3. egyszerű vagy csak focalisan proliferáló mucinosus hám, bőséges extracellularis nyáktermeléssel, főleg felszíni érintettség mellett, 4. multifocalis vagy kiterjedt pseudomyoma az ovariumban, 5. rupturált appendix adenoma és rupturálatlan ovariumtumor hasonló morphologiával és 6. mucinosus béldaganat jelenléte. Fentiek közül három együttes jelenléte esetén az ovariumdaganat secundernek minősült.

A pseudomyxomához társuló ovariumdaganatok áttekintése mellett, a szerzők a betegeknek az ovariumdaganat eltávolításának idejében vagy akörül eltávolított gstrointestinalis tumorait is áttekintették. Ezek alapján a 30 daganatból 28 ovariumtumort másodlagosnak minősítettek, míg kettőt vagy bél, vagy ovarium eredetűnek. Egyértelműen petefészek eredetű daganatot nem találtak.

Az ovarialis, intestinalis és peritonealis mucinosus tumorok szövettanilag és prognosztikailag is két különböző csoportot alkotnak. Az egyik az appendix adenomákhoz társuló jobb prognosisú csoport. Ezekben a daganatokban nincs jelentős atypia és hámproliferatio, ritka a nyirokcsomó (3/18) és a parenchymás szerv érintettség (5/18). A másik csoport a rosszabb prognosisú carcinomához társuló. Ezen tumoroknál jelentős atypia és proliferatio áll fenn és gyakoribb a nyirokcsomó (5/12) és parenchymás szervi érintettség (11/12).

A pseudomyxoma peritonei elnevezést csak az első csoport jelölésére javasolják, míg a másik csoportot legcélszerűbb carcinomának nevezni. Mivel a pseudomyxoma peritonei szinte mindig appendix eredetű a tanulmány szerint, az alacsony malignus potenciálú mucinosus ovariumdaganatok conceptióját is esetleg át kell értékelni, hiszen ezeknél a rossz prognosis szinte mindig pseudomyxoma peritoneihez társult.

Cserni Gábor dr.

Endometrialis laphámmetaplasia hyperplasia progesteron therapiájának szokatlan következményeként. Miranda, M. C. és Mazur, M. T. (SUNY Health Science Center, Crouse Irving Memorial Hospital, Syracuse, New York): Arch. Pathol. Lab. Med., 1995, *119,* 458.

A laphámmetaplasia nem ritka az endometriumban — gyakran endometrialis hyperplasiához vagy rákhoz társul. Ez az előfordulás oestrogen stimulatio aetiologiai szerepét veti fel. Polypokkal, endometritissel és A-vitamin-hiánnyal való társulása is ismert, ami oestrogen stimulatión kívül egyéb tényezők szerepét is felveti. Két esetben a szerzők a laphámmetaplasiát hyperplasiára adott progesteron therapia kapcsán észlelték, emiatt végezték retrospectiv vizsgálatukat.

Négy év alatt vizsgált 9235 endometrialis bioposiát és méhkaparékot néztek át. Laphámmetaplasiát 33 esetben találtak. Ezek 7, illetve 10 esetben hyperplasiához és rákhoz társultak. További esetek polyphoz, endometritishez társultak, vagy nem volt a háttérben morphologiai eltérés. További progesteron therapiához társuló eseteket nem találtak.

Az észlelt két esetet simplex és focalis complex, valamint atypusos hyperplasia kapcsán látták. A progesteron kezelést követően a kontrollanyagban hyperplasiás jeleket nem találtak, ugyanakkor kiterjedt laphámmetaplasiát észleltek, ami az első diagnosztikus anyagban, annak bőséges volta ellenére sem volt jelen. A laphám mellett stroma decidualisatiót és atrophiás mirigyeket találtak. A jelenség ezek szerint nem a hyperplasia részjelenségeként lépett fel, hanem a therapiával hozható összefüggésbe. Hátterében az exogen progesteron hatás mellett minden bizonnyal szerepe lehet az endogen oestrogeneknek is, amelyek a hyperplasia kialakulásához is vezettek. Emellett szólhat az is, hogy egyéb okból indikált progesteron kezelés mellett nem észleltek laphámmetaplasiát.

[Ref.: Az elváltozás mindazonáltal nem túl gyakori, differenciáldiagnosztikai jelentősége lehet.]

Cserni Gábor dr.

Nem korreláló cervicalis cytologia és biopsia okai. Tritz, D. M. és mtsai (Pathology and Laboratory Medicine, University of Kentucky, Lexington): Am. J. Clin. Pathol., 1995, *103,* 594.

Az exfoliativ cytologia hatékony módszernek bizonyult a méhnyak rákos és rákmegelőző állapotainak kimutatásában. Az ezt követő colposcopia és biopsia határozza pontosabban meg az elváltozás minőségét és kiterjedését. Ugyancsak a szövettani vizsgálat képezi az alapját a cytologiai eredmények ellenőrzésének.

1992-ben a fenti intézményben 21 820 cervix cytologiai vizsgálatot végeztek. A mintákat cytobrush segítségével vették. Közel 2000 esetben vetették fel malignitás vagy dysplasia lehetőségét és 615 esetben e miatt a vélemény miatt az intézményben biopsia és szövettani vizsgálat is történt. A két vizsgálat eredménye 69 betegnél (11%) több, mint egy fokkal (negatív; enyhe, mérsékelt, súlyos, dysplasia; carcinoma) eltért egymástól, vagy negatív biopsia mellett született meg a pozitív cytologiai lelet.

A cytologiai keneteket és szövettani metszeteket ismételten átnézték. Ha az eredetitől eltérő diagnosist kaptak, akkor egy harmadik szakember is megnézte a preparátumokat és a többség véleményét tekintették mérvadónak. Külön algoritmust alakítottak ki az eltérés okainak vizsgálatához.

Az eltérések hátterében leggyakrabban colposcopos mintavételi hiba állt (36 eset, 51%), a transformatiós zóna ezek 61%-ában (22 eset) nem került kivételre. További követés 29 betegnél állt rendelkezésre, ezek közül 18-nál az első cytologiai véleményt megerősítették, míg 11-nél nem.

Szövettani értékelési hiba 13%-ban fordult elő (7 alul- és 2 túldiagnosztizált eset).

Cytologiai értékelési hiba 11%-ban fordult elő (4—4 alul-, és túldiagnosztizált kenet). Az értékelési hibák $^2/_3$-a reactiv hámproliferatio és low grade squamosus intraepithelialis laesio miatt történt.

A többi hiba ritka volt. Cytologiai mintavételi hiba 6 esetben, szűrési hiba (elnézés) 2 esetben fordult elő. Histotechnikai hibák 3 eltérésért voltak felelősek (2 mély metszéssel, 1 reorientatióval látható elváltozás).

Mivel a minőségellenőrzés és biztosítás egyre inkább feltétel, egyre gyakrabban kell hasonló multidisciplinaris (cytohistologiai) vizsgálatokat végezni. A leszűrhető tanulság, hogy a cervicalis blokkok helyes orientatióját (a transformatiós zóna jelenlétét) a metszeteken ellenőrizni kell. Ugyancsak ellenőrzendő a metszet mérete, amit a szövet macroscopos leírásával kell összevetni. Ezek után a trnasformatiós zóna hiánya inadekvát colposcopos mintavételre utal. Ilyenkor mérlegelni kell a diagnosztikus conisatiót. A diagnosztikus hibák csökkentésére a leletezők továbbképzése és a kérdéses esetek közös megvitatása nyújthat lehetőséget.

Cserni Gábor dr.

Az alacsony malignitású (low grade — LG) MALT lymphoma biológiája. Isaacson, P. G. és Spencer, J. (University College London Medical Schol): J. Clin. Pathol., 1995, *48,* 394.

A MALT lymphomákat az 1980-as évek elején írta le Isaacson és Wright. Mivel leggyakoribb előfordulási helyük a gyomor, ezért ebben a localisatióban jellemezték eddig a legjobban. A MALT lymphomákat nem csak szövettani jellemzőik, hanem pathogenesisük, klinikai viselkedésük és molekuláris genetikai tulajdonságaik is egymáshoz kapcsolják.

A LG MALT lymphomák meglehetősen indolensek, a diagnosis idején ritkán áll fenn csontvelő vagy más szervi érintettség, szemben a nodalis B-sejtes lymphomákkal. Felmerült, hogy nem is valódi daganatokról, hanem csak pseudolymphomákról lenne szó. Malignus, neoplastikus voltukat immunhistochemiai és molekuláris technikákkal igazolt monoclonalitásuk is bizonyítja. Közel 50%-ukban cytogenetikai eltérésként 3-as trisomia azonosítható. Invasiv növekedésük is kétségtelen, a gyomor nyálkahártyáját erodálják, regionalis nyirokcsomókba és a csontvelőbe is disszeminálódnak.

Leírták már, hogy a bél asszociált nyirokszövet (GALT) lymphocytái a vérbe kerülve visszajutnak a bélbe és ott alakulnak plasmasejtekké. A mechanizmus hátterében ún. ,,homing" receptorok állnak, amelyek a LG MALT lymphomák sokáig localisált voltát is magyarázhatják. Ez az eddig még bizonytalan receptor-ligand rendszer felelős lehetne a daganatok multicentricitásáért is.

Feltételezhető, hogy a LG MALT lymphomák növekedését localis immunválasz fokozhatja. Például a gyomorban egy localis antigénre adott immunválasz fokozhatja a neoplastikus B-sejtek növekedését, míg a perifériás helyekre jutó tumorsejtek antigéninger hiányában nem növekednek. Az inger esetleges szerepére néhány szövettani vonás is felhívja a figyelmet; például az, hogy az általában kifejezett plasmasejtes differentiatio a felszíni hám közelében a legszembetűnőbb. A T-sejtek jelenléte is immunmechanizmust sugall. Az antigéninger kiiktatása, például antimicrobialis szerekkel a lymphoma regressióját eredményezheti.

A MALT lymphomák többnyire olyan localisatiókban fordulnak elő, ahol eredendően nincs nyirokszövet, hanem valamilyen fennálló kórfolyamat miatt alakul ki. Erre példa a Hashimoto-thyreoiditis pajzsmirigyben, myoepithelialis sialoadenitis nyálmirigyekben vagy a *Helicobacter pylori* asszociált gastritis gyomorban. Három MALT lymphomából nyert sejtek 13 *H. pylori* törzssel történő együttes tenyészetében mindhárom tumor esetében csak egy adott, de minden esetben különböző *H. pylori* törzs eredményezett proliferatiót.

Bár a *H. pylori* eradicatiója megfelelő kezelése a gyomor MALT lymphomáinak, nem tudni egyelőre, hogy csak korai stádiumokra korlátozódik-e az így elért remissio. Valószínű, hogy a gyomron kívüli localisatióban is helyileg aktivált T-sejtek játszhatnak szerepet a MALT lymphomák növekedésében. Nagy jelentőségű lenne tisztázni, hogy hasonló tényezőknek milyen szerep jut a nodalis LG B-sejtes lymphomákban, hiszen akkor ezeknél a jelenleg gyógyíthatatlan daganatoknál ennek klinikai jelentősége is lehetne.

Cserni Gábor dr.

OXYOLOGIA

Mentőszolgálat Madeira szigetén. Geddert, M. Rettungsdienst, 1994, *17,* 11, 64.

Az 1980-ban autonóm státust kapott Madeira, 55 km hosszú, 23 km széles, egészében hegyekkel borított felszínű sziget, kedvelt turistacentrum. Mentőellátása a tűzoltósággal közös szervezetben működik; központja a fővárosban (Funchal) települt. A területén további 6 mentőállomás is üzemel, nonstop szolgáltatással, az egészségügyi központok hálózatának épületeiben.

A fővárosban 3 mentő- és 4 betegszállító gépkocsi áll rendelkezésre, s ezekkel a Funchal-környék mentőigényeit is ellátják. Járműveiken egy beépített és egy összehajtható hordágy van, továbbá mentőtáska, vakuummatrac, rögzítősínek, leszívó (Laerdal) pumpa, oxigénbelégző készülék valamennyi járművükön megtalálható. Viszont minden kocsin hiányzik az EKG-monitor/defibrillátor és az automatikus lélegeztető készülék s ilyenekkel a terület egészségügyi központjai sincsenek ellátva.

Légi mentőjárművek egyáltalán nem használhatók, a hegyekből lezúduló szél súlyosan veszélyes légörvényei miatt. Pedig a Madeira-környéki apró szigetek mentőellátása szempontjából indokolt volna mentőhelikopter beállítása.

Mentőszemélyzetüket (valószínűleg) a tűzoltók köréből választják ki. A kiválogatottak kötelesek sikeresen elvégezni egy összesen 180 órás szaktanfolyamot, melynek tárgyai az elsősegélynyújtás és a baleseti orvostan. Mentő munkára csakis ezután oszthatók be. A tanfolyamot komolyan veszik, minden tekintetben ,,kemény" igényeket támasztanak a résztvevőkkel szemben. Ezt a tanfolyamot azonban a munkába állításhoz szükséges alapképzésnek tekintik; a szinten tartó továbbképzés — erősen gyakorlati jelleggel — a mentőkocsikon történik, bizonyos időszakokra beosztott ismétlődésekkel, elég jó hatásfokkal, rendszeresen. Szolgálati beosztásaikat nem lehet könnyen áttekinteni (itt figyelembe kell venni, hogy ez a kettős szervezet önkéntesekből áll).

A mentőellátás talán — időbelileg — kissé ,,lassúbb" a megszokottnál, de ezzel kapcsolatosan komoly kifogások nem merültek fel.

Cselkó László dr.

Mentőszolgálat Prágában. Arnold, N. Rettungsdienst, 1994, *17,* 12, 43.

A Cseh Köztársaság fővárosa 498 km^2 alapterületű, lakosságszáma (1993-ban) 1 216 000 fő. Prága nagy hagyományokkal rendelkezik, műemlékekben igen gazdag (több mint 2000 védett épület!), európai jelentőségű kulturális, társadalmi és politikai centrum.

A főváros mentőszolgálata a múlt évszázad második felében alakult meg; azóta is mindig önálló, kizárólag városi intézményként működik (sikerült kivédeni a minisztériumi alárendeltséget!). Az erősen fejlődésigényes testület, az 1989. novemberi politikai ,,fordulat" óta a mentőfeladatok szétválasztására törekszik; megtartva magánál a balesetek mentőellátásának teljes feladatkörét. Viszont a betegszállításokat a nagy (legalább 10 gépjárművel disponáló) magánvállalatoknak kívánják átadni (ez a privatizációs folyamat beindult).

Jelenleg a fővárosban 12 mentőállomás (nonstop üzemmódban) működik; a repülőtérről mentőhelikopter — a ,,Krystof-1" (kissé elöregedett MI—2) — is bevethető (a belvárosban a villamosközlekedés felső vezetékei — sajnos — a landolást teljesen kizárják). Ha ez az állomáshelyéről bevetés miatt felszáll, helyette azonnal beáll a ,,Krystof-1-alfa" tartalék helikopter. A légi mentőjárműveket a mentők forgalmazzák, de a pilótáik és a karbantartó-szerelő szakszemélyzet a rendőrség állományába tartozik(!).

A mentőorvosok zöme főfoglalkozású, de szükségük van részfoglalkozásúakra is (utóbbiak számának minimumra csökkentését tervezik); a gépkocsivezetői munkakör kivételével — mind a medikális, mind a paramedikális személyzet körében — nőket is alkalmaznak. Rádiótechnikájuk korszerű, zavarmentes; a baleseti mentőhívás és betegszállítási igény egymástól eltérő telefonszámon történik.

[Ref.: A légi mentőjárművekkel kapcsolatos ,,mentők-rendőrség" együttműködés kissé — bocsánat a szóhasználatért — ,,öszvér" jellegűnek és labilisnak tűnik. Ez azonban nincs így, a kapcsolat stabil és

zökkenőmentes! Kár, hogy a fenntartás, az üzemeltetés költségeinek hovatartozásáról nem ad részletesebb tájékoztatást a közlemény. — Több helyen találni összehasonlításokat Prága és a németországi Hamburg városi mentőszolgálatai között; ez jó és hasznos. Ezt az összehasonlítást azonban én nem tudom a legszerencsésebbnek tartani.]

Cselkó László dr.

A sürgős orvosi segély Lengyelországban. Virenque, C., Bieda, P., Urgences Médicales, 1995, *XIV*, 90.

Lengyelország lakossága 38 millió, területe 315 ezer km^2, ami 49 közigazgatási egységre (vajdaság) oszlik. Fővárosa Varsó 1,7 millió lakosú, további 7 város lakosságszáma meghaladja a 0,5 milliót. Az ország fekvőbeteg-gyógyintézeteiben 689 telephelyen összesen 217 ezer ágy működik. A kórházi ápolás átlagos tartama 14(!) nap; évente országosan több, mint 22 millió orvoshoz fordulás történik.

A *sürgős orvosi segély* (SOS) fejlesztése, korszerűsítése 1991-ben kezdődött, ma is folyamatban van, ha lassan ugyan, de a befejezéshez közeledik. Országosan jelenleg már 52 segélycentrum működik. Feladatai:

— Sürgős *szakszegélynyújtás* a helyszínen és szállítás közben is.

— Különféle célú *betegszállítás*ok szakszerű lebonyolítása.

— Tömegrendezvényeken *mozgóőrség biztosítása.*

— Részvétel *katasztrófa*helyzetek felszámolásában.

— Részvétel *tömeges* (5-nél több sérült) *balesetek* ellátásában.

— Illetékes megkeresésre *felvilágosítás* és/vagy *értékelés* adása.

Az országban 4650 ,,simplex" (Nysa—522) és 206 ,,reanimációs" (Mercedes, Renault) mentőgépkocsi üzemel; az irányítóközpont és a mentőkocsik között a rádiókapcsolat biztosítva van.

A személyzet általában főfoglalkozásban dolgozik a mentőknél; üres állás alig van. Orvosi kulcsszámok betöltésénél az aneszteziológus, sebész, gyermekgyógyász, szülész-nőgyógyász és az általános orvosi szakképesítésű előnyben részesül. A személyzet kiképzése és továbbképzése a nemrég átadott ,,Mentőképző Központ"-ban történik. Ennek a központnak létrehozása a lengyel Vöröskereszttel való összefogás eredménye; teljesen korszerű és oktatási anyagokkal bőségesen felszerelt centrum.

Légi mentőjárműveik száma: 38 (egy hordágyas) helikopter, 39 (két hordágyas) repülőgép; 60 fő repülőgépvezető, 70 fő repülőgépszerelő. Légi úton évi átlagban 5 ezer mentőfeladatot látnak el.

Saját mentőautókkal a tűzoltóság is rendelkezik, ezeket elsősorban tűzvészeknél, forgalmat elzáró baleseteknél vetik be. A mentők és a tűzoltók tevékenységét koordináló szabályzat elkészítése halasztást nem tűrő feladat!

Cselkó László dr.

A sürgősségek és a helikopteres betegszállítások átszervezése. Huguenard, P., Urgeneces Médicales, 1995, *XIV*, 3, 99.

A sürgősségek csoportosítása — főként az abszolút sürgősségre vonatkozóan — csakis a nagy, magas technikával rendelkező centrumokban lehet racionális. Ez viszont feltételezi a relatív sürgősségiektől való elkülönítésüket. A megállapítás azonban két következtetést von maga után:

— szükséges, még a legközelebbi kórházi lehetőségek ismeretében is, hogy az osztályozást, azaz az abszolút, vagy relatív sürgősség megállapítását, a fentebb említett, kvalifikált centrum végezze el,

— szükséges továbbá annak biztosítása is, hogy az abszolút sürgősségű eseteknek a definitív fekvőbeteg-gyógyintézetbe történő átszállítása, gyorsan és haladéktalanul megoldható legyen.

A szállítással szemben a következő — szigorúan betartandó — követelményeket kell felállítani:

— ne súlyosbítsa a beteg állapotát,

— időtartama legyen lehetőleg rövid,

— minden időpont szigorúan betartandó (az átadás beprogramozott!).

Ha nincsenek nagy távolságok (csekély a valószínűség!), akkor a probléma egyszerű és könnyen megoldható. Minden más esetben mentő-szállító helikopter bevetése az indokolt, mert:

— gyors és mentes a (földi) forgalom okozta nehézségektől (közlekedési dugó),

— tekintettel van a szállított beteg fiziológiájára; a gép vibrációja ártalmatlan (felső határa 12 Hz!), normális repülés közben sem az akceleráció, sem a deceleráció nem okozhat gondot; az esetleges kényelmetlenségek ismertek, a legtöbbször könnyen minimalizálhatók.

Viszont a légi járművek éjjel nem repülhetnek, ugyanis ezek többségben úgynevezet könnyű helikopterek, amelyek vakrepülésre nem alkalmasak. Ilyenkor, ha sürgősségi igény áll fenn, a szállítást mentőautóra kell áttenni (esetleg megvárni a napkeltét?!); márcsak azért is, mivel ezeknek éjszaka a közlekedése a csekélyebb forgalomban könnyebb és gyorsabb s mentesebbek a kedvezőtlen időjárási viszonyoktól is. Ezzel szemben a könnyű helikopterek leszállásához feltétlenül sík, 20 m-es átmérőjű területre van szükség. Erre minden segélynyújtóhely létesítésénél számítani kell!

Gyakran felvetik, hogy a helikopteres betegszállítások költsége igen magas, többe kerül, mint a gépkocsival lebonyolított szállítás. Ez nem egészen igaz, ugyanis itt meggondolandóak a következők.

Az egy hajtóműves könnyű helikopter egy repülési órája (például Île-de-Franceban) 4360,— frankba kerül, viszont 1 óra alatt 200 km-nyi utat tesz meg. Ugyanilyen távolságot a mentőautó 3 óra alatt tud megtenni. Vegyük továbbá figyelembe azt is, hogy a gyors helikopteres szállítás növeli a túlélés esélyét, (s ez a legfontosabb), és jelentősen megrövidíti a gyógyintézetben az intenzív ellátó osztályon az ápolás-gyógyítás időtartamát. Kár, hogy az újabb rendelkezések (melyek gyenge indokúak) már csak a két hajtóműves helikopterek bevetését teszik lehetővé s így az előbbi számítás érvényét vesztette, mert ezek üzemeltetése valóban drágább.

Sokszor felvetődik a baleset (lezuhanás, nekiütközés stb.) esélyének fokozott kockázata is, ami egyesek szerint a repülés idejével párhuzamosan növekedik. Ez lehetséges ugyan, de a baleseti gyakoriság számszerű értékei erősen eltérőek; 10 ezer repülési órára eső balesetek száma például az egyik tájékoztatás (,,Aérospatiale") szerint 0,47, a másik (,,Repülésbiztonsági Alapítvány") jelentés viszont 33,0 balesetről számol be, az előbbivel azonos időterjedelem alatt. Nemegyszer összekeverik a vonatkozó adatokat. A baleseti számokat nyilván befolyásolja a helikopterek pilótáinak képzettsége és gyakorlata.

Franciaországban az üzemelő egészségügyi helikopterek — összesen 20 darab — 1990-ben 17 487 bevetést teljesítettek. Így egyre közelebb került az osztrák, svájci, s újabban az olasz- és spanyolországi forgalom adataihoz.

A francia helikopterek (a francia-német gyártmányú ,,Eurocopter"-ek) igen jól beváltak, az alkatrészek gyártása is kifogástalan; az igények vételezése is megoldott. A sürgősségi ellátó munkához a szakszemélyzet létszáma azonban nem elegendő. Kiképzésük és az ellátás stabilitása érdekében, feltétlenül indokolt a mentőhelikopterek számszerű fejlesztése is.

Cselkó László dr.

Légi mentés az Amerikai Egyesült Államokban. Teichgräber, U., Rettungsdienst, 1995, *18*, 8, 50.

Bostonban a légijárműves mentőellátást több, mint egy évtizeddel ezelőtt alapították meg és helyezték üzembe, a súlyosan sérült személyek baleseti-sürgősségi ellátásának javítása céljából. Ez a — lényegében mentő — szervezet a ,,Boston-MedFlight" (BMF) néven működik. Ellátja Massachusetts és New England államok lakosságát, együttműködve e két állam területén lévő összesen 6 fekvőbeteg-ellátó gyógyintézettel. A mentőszervezetet egy haszonra, nyereségre legkevésbé sem törekvő társaság tartja fenn, és működését anyagilag nagyobb távlatokra is biztosítja.

A BMF kettő darab BK—117-es típusú *helikopter*rel látja el feladatait, nonstop üzemeléssel; az egyik forgószárnyas légi mentőjárművet főként az éjszakai napszakban vetik be; mindkettő sebessége 210 km/óra. Az egyik légi mentőjárművet 1995. áprilisában lecserélték AS364-Dauphin helikopterre, ennek sebessége 280 km/óra s repülési távolsága is nagyobb. A két helikopter telephelye a bostoni Városi Kórház; hatósugaruk meghaladja a 100 mérföldet; ellátási területükön 13 városi település (ezekben összesen több, mint 100 egészségügyi létesítmény) üzemel.

A helikopterek *személyzete* gépenként egy pilóta, egy ápoló(nő), egy mentőtechnikus. Az ápolónők önálló alkalmazásuk előtt egy egyéves tartamú, nagyon szigorú, kemény, különleges *tanfolyamot* kötelesek elvégezni; ápolónőket a mentőszolgálatban csakis a légi mentőjárműveken alkalmaznak. Tanfolyamuk tárgyai: klinikai-baleseti orvostan, baleseti-intenzív medicina, élettan-kórélettan, gyógyszertan. A mentőtechnikusok képzése szélesebb körű, mint a németországi mentőasszisztenseké. Az amerikai légi mentők (paramedikális személyzet) magas szakmai színvonala stabil; erről a különleges, 100 órás, kötelező továbbképzési programok gondoskodnak. Orvosok bevetését az USA-ban nem tartják szükségesnek, mert a mentők paramedikális személyzetének felkészítése — kellő felelősségvállalással társultan — gyakorlatilag minden szükséges beavatkozás (EKG, intubálás, narkózis, mellkaspungálás stb.) elvégzésére jogosulttá teszi őket.

A mentőhelikopterek természetesen ellátnak primer feladatokat, de tevékenységük nagyobb részét szekunder mentőfeladatok teszik ki; ezek a beteg(át)szállítások. Jelenleg még a mentőhelikopterek nem mindenütt fedezik a reájuk bízott terület igényeit, ez idő szerint vannak még „fehér foltok", melyek felszámolásának folyamata megkezdődött.

Cselkó László dr.

A PREVENCIÓ KÉRDÉSEI

Alacsony sűrűségű lipoproteinek oxidációja. Az ellenállás csökkenése in vitro és az oxidációfokozódás in vivo közötti viszony. Maggi, E. és mtsai és *Bellomo, G.** (Clinica Medica I., Policlinico S. Matteo, 27100 Pavia): La Presse Méd., 1995, *24*, 431.

A szerzők bevezetőként megállapítják, hogy újabban a „low-density" lipoproteinek oxidációját úgy tekintették, mint egy, az atherogenesist elősegítő tényezőt. A folyamat tartja fenn az egyensúlyt a prooxidans stimulánsok és az LDL-ben meglevő endogén antioxidánsok között, és szigorúan függenek ezek az oxidálható anyagok, főleg a zsírsavak koncentrációjától.

A vizsgáló módszereik: 12 hypertriglyceridaemiás beteget vizsgáltak meg az omega-3-poly-telítetlen zsírsavakkal való kezelés előtt és után (PUFA), összehasonlítva 14 egészséges, nem kezelt kontrollal.

Az eredmény azt mutatta, hogy az omega-3-zsírsav kiegészítés jelentős csökkenést hozott létre a triglycerid szintben és csökkentette az LDL oxidációjának ellenállását a $CuSO_4$-tal szemben. Tovább menve, az antioxidáns E-vitamin-koncentráció az LDL-ben jelentősen csökkent, de értéke a kezelésben lényegében nem változott. A továbbiakban az antioxidáns E-vitamin-koncentráció az LDL-ben enyhén, bár szignifikánsan csökkent a kezelés végén. Az eredmény azt mutatta, hogy a PUFA kiegészítés csökkenti az LDL-oxidáció in vitro kevesbedésének lehetőségét és csökkenti az ellenállást az in vivo oxidációval szemben.

Újabban kimutatták, hogy az LDL in vivo oxidációjának létezése is bizonyítéka annak, hogy az oxyLDL központi szerepet játszik abban a globális folyamatban, ami az atherosclerosis progressziójához vezet. Ennek a tanulmánynak az a célja, hogy bemutassák: a PUFA-nak a kiegészítő bevitele a táplálékba milyen hatást gyakorol in vitro a biokémiai paraméterek oxibilitására és értékelje az oxidáció módosított ellenállása lehetőségét in vitro, amely átvihető a módosításokkal az LDL-re in vivo is.

A célnak megfelelően a szerzők ismertetik a vizsgálatra került betegeket és a vizsgáló módszereket. 12 férfi, hypertriglyceridaemiás, 39,6±2,9 éves betegről van szó és 18 egészséges, 39,2±5,4 éves kontrollról számolnak be. A plazma triglycerid szint a betegeknél magasabb volt 250 mg/dl-nél. A betegek vizsgálat előtt eicosapentaensav és decahexensav kombinációjával részesültek kezelésben, négy hónapon át, napi 3 + 1 g-os adagban. Más kezelést sem a betegek, sem a kontrollok nem kaptak. A plazmát EDTA-n gyűjtött vérből (1 mg EDTA/ml vér) kapták lipid paraméterek értékelésére. Megadják ezek vizsgáló módszereit. A cholesterol — LDL és HDL — és a triglyceridek kiszámítási módját is leírják. Részletezik az LDL oxidációját az Esterbauer-protokoll szerint és ábrán mutatják be az LDL oxidációs profilját in vitro, amit spectrophotometriásan folyamatosan analizáltak. Az E-vitamint a szokásos eljárás szerint mérték. Az oxidált és a natív anti-LDL antitestek mennyiségi meghatározását az ELISA módszer segítségével végezték. A vizsgálatok során kapott adatokat a Student „t" teszt és a regressziós vonal segítségével analizálták.

Ismertetik vizsgálati eredményeiket. A plazma lipid profil szerint a betegek összcholesterol szintje lényegesen magasabb volt, mint a kontrolloké. Ugyancsak magasabb volt a triglycerid szint is. Négy hónapos PUFA-kiegészítés után jelentős triglycerid szint csökkenést mutattak a betegek. Három jól szemléltető ábra és ugyanennyi táblázat mutatja be: 1. a PUFA-kiegészítés hatását az LDL in vitro oxidációjára; 2. az E-vitamin antioxidáns hatását az LDL oxidációra. A PUFA-kiegészítés mérsékelten csökkenti az LDL E-vitamin-tartalmát; 3. a PUFA-kiegészítés hatása az LDL oxidációjára in vivo azt mutatta, hogy ez a kezelés növeli az LDL oxidációra való fogékonyságát; 4. az anti-oxyLDL antitest szint a hypertriglyceridaemiás betegekben nem különbözött a kontrollokétól.

A szerzők közleményük megbeszélésében a következőket emelik ki: 1. A gyorsított oxidáció úgy tekinthető, hogy az az LDL oxidációra való fogékonyságának indexe és pozitív rizikófaktora in vivo az LDL oxidációjának. 2. Az atheromás plakkokban a lipid oxidok jelenléte már régóta ismert, de a biopsiás anyagból végzett vizsgálatok klinikailag csak korlátok között mozogtak. Bár Avogaro és mtsainak sikerült az LDL egy olyan plazma-frakcióját identifikálni, csökkent antioxidáns tartalommal, magas TBA-reaktív szinttel, amelyről feltételezték, hogy az azonos az LDL oxiddal, mégsem került ez klinikai alkalmazásra. Legújabban sikerült atherosclerotikus betegekben az LDL oxidokkal szemben autoantitestek jelenlétét kimutatni. 3. Az LDL oxidációjával folytatott klinikai vizsgálatok szerint az arteriosclerotikus betegekben az LDL oxidációjával szembeni ellenállás in vitro a kontrollok esetében 15—30%-kal csökken. Ilyen mértékű redukció in vivo már kockázatot jelent az LDL oxidációjában. 4. Saját vizsgálataik bizonyították, hogy az LDL csökkent rezisztenciájának bevezetése in vitro (PUFA adagolása) hatásában megfelel az in vivo oxidációra gyakorolt hatásnak, amint azt az anti-LDL oxidokkal szembeni antitestprodukció bizonyította. Igazolta azt is, hogy az LDL oxidabilitása in vitro fontos előre jelző tényezője annak, hogy az oxidáció in vivo rizikót jelent. 5. Vizsgálataik — szemben másokéval — bizonyították, hogy az LDL oxidatív profilja gyorsabb, mint a kontrolloké s ez befolyásolja a PUFA specifikus hatását. 6. Érdekes következtetése a tanulmánynak, hogy a lassú fázis redukciója független az E-vitamintól a PUFA-kiegészítés folyamán. Annak kimutatása, hogy a lassú fázis nem módosul a PUFA-val kezelt LDL-ben, ha más oxidációt stimuláló anyagot használ, alátámasztja a hipotézist. 7. A PUFA-val való kiegészítés csökkenti az ellenállást az LDL oxidációjára és megkönnyíti az in vivo oxidációt. Következésképpen a PUFA-val való kezelést el kell kerülni. A PUFA-kezelés utáni javulás egyéb tényezőkben keresendő. A kezelésnek antioxidánssal való kombinálása, javítva az LDL oxidatív módozatait, jobb antiatherogen hatást fejthet ki a PUFA-kiegészítéssel együtt.

Kövér Béla dr.

A primaer hyperlipidaemiák kezelése. Havel, R. J. és Rappaport, E. (Cardiovasc. Res. Inst., Dep. of Med. Univ. of Calif., San Francisco): N. Engl. J. Med., 1995, *332*, 1491.

Számos tanulmány bizonyította már a lipoproteinek elsődleges szerepét az atherogenesisben. A szérum cholesterin szint csökkentése — pl. diétával, a fizikai aktivitás fokozásával, részleges ileális áthidalással vagy gyógyszeres kezeléssel — csökkentette a coronaria plakkok progresszióját és elősegítette regressziójukat. A legtöbb plakk tünetmentes marad az infarctus kialakulása előtt, miközben közel 50%-os lumen átmérő csökkenés állhat fenn. A coronaria thrombosis általában a plakkokban létrejövő fissurák következtében alakul ki,

---

* Különlenyomat G. Bellomótól, a fenti címen kérhető.

amelyek főleg egy vékony fibrózis sapkával borított, szegényesen strukturált mátrix területén képződnek. Az ilyen intima területek habos sejtekben gazdagok, amelyek nagy mennyiségű cholesterinésztert tartalmazó monocyta-macrophagok. A szérum cholesterin koncentráció csökkentése következtében alacsonyabbá válik a makrofág aktivitás, valamint a cholesterin akkumuláció és ezáltal az atherosclerotícus laesio stabilabbá válik, így kisebb a lehetősége a fissura kialakulásának.

Lipoproteinek. Az össz-cholesterin és az LDL-cholesterin koncentráció szoros összefüggést mutat a coronaria betegség kialakulásában. A legtöbb korai coronaria betegségben szenvedő egyénnek egy vagy több lipoproteinje kóros koncentrációjú: pl. alacsony szérum HDL-cholesterin, magas LDL-, vagy VLDL-, vagy IDL-cholesterin.

A coronaria betegség incidenciája nagyobb azokban a személyekben, akikben a magasabb triglicerid koncentrációhoz (emelkedett VLDL-szint következtében) alacsony HDL-cholesterin szint és magas LDL/HDL hányados kapcsolódik, összehasonlítva azokkal, akiknek kizárólag az LDL cholesterin szérum szintjük magas.

További rizikót jelent az abdominális elhízás, amelyhez gyakran inzulin rezisztencia, artériás hypertonia, atherogen lipoprotein fenotípus társul.

Egy másik független rizikófaktor a lipoprotein(a) vagy Lp(a), amely az LDL-hez hasonló szerkezetű. Az Lp(a) és más lipoprotein frakciók, amelyek apoprotein-B-t tartalmaznak, megtalálhatók az atherosclerotícus plakkokban.

A kevés apoprotein-B-t tartalmazó HDL-cholesterin pedig a legfontosabb „védő" faktor a coronaria megbetegedéssel szemben.

Lipoproteinek mérése. A klinikai gyakorlatban az LDL-szint mérésére, ill. számítására az ultracentrifugás módszert, valamint a Friedewald-formulát használják. E formulával való számítás megköveteli, hogy a beteg a vérvételt megelőző kilenc órában ne egyen, mivel így eliminálhatók a vérből a nagy chilomicronok. Mindkét módszerrel megállapított LDL nemcsak az LDL-cholesterint tartalmazza, hanem IDL-t és Lp(a)-t is.

Az NCEP (The Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program) javasolta, hogy a plazma össz-cholesterin és HDL-cholesterin szintjét minden betegben mérjék meg. A két érték közti különbség nem más, mint a non-HDL-cholesterin koncentráció, azaz az apoprotein-B-tartalmú lipoproteinek mennyisége. A non-HDL-cholesterin koncentráció tehát szoros összefüggést mutat a szérum apoprotein-B szinttel is, amely korrelál az atherosclerosis rizikójának nagyságával. A NCEP úgy találta, hogy emellett fontos a triglicerid szint meghatározása is, itt különösen jelentős a secundaer eredet (pl. alkoholfogyasztás) kizárása.

Atherogen hyperlipidaemia prevenciója és kezelése. Primaer prevenció. A NCEP bizottsága javasolja a plazma össz-cholesterin és HDL-cholesterin mérését — legalább ötévenként — minden húszéves és annál idősebb felnőttben. Az össz-cholesterin pontos indikátora a kialakuló coronaria megbetegedésnek, viszont a túl alacsony cholesterin koncentráció haemorrhagiás stroke-hoz társulhat, főleg ha hypertoniás betegről van szó. Vannak, akik kifogásolják e szűrést. Indokaik között szerepel, hogy kicsi a coronaria betegség rizikója, viszont költséges a felmérés a 35 év alatti férfiak, ill. a premenopauzában lévő nők esetében.

Kezelés. Magától értetődően a szűréskor kötelezően gondoskodnak a megfelelő tanácsadásról és kezelésről. Elsőként a secundaer hyperlipidaemiát kell kizárni. A NCEP bizottság javasolja a gyógyszeres kezelés mellőzését a 35 évesnél fiatalabb férfiak és a premenopauzában lévő nők esetében, kivéve ha a plazma LDL-cholesterin koncentrációja több, mint 190—220 mg/dl (4,91—5,69 mmol/l) vagy több más rizikófaktorral is rendelkeznek. A szerzők egyetértenek ezen ajánlással, de az LDL-cholesterin helyett a plazma non-HDL-cholesterin-határértéket ajánlják: 220—250 mg/dl (5,69—6,47 mmol/l). Első lépésben a fizikai aktivitás növelését és diétát javasolnak, így elkerülhetővé válhat a gyógyszeres kezelés.

A NCEP az enyhén hypercholesterinaemiások diétás kezelésére az ún. „first step" étrendet javasolja: az össz-zsír a napi összkalória kevesebb, mint 30%-a, a telített zsír az összkalória 8—10%-a, a napi cholesterin mennyiség ne haladja meg a 300 mg-ot. Kellő hatás hiányában, vagy más rizikófaktorok esetében a „second step" diétát javasolják: az össz-zsír a napi összkalória kevesebb mint 30%-a, a telített zsír az összkalória kevesebb, mint 7%-a, a napi cholesterin mennyiség ne haladja meg a 200 mg-ot. Az összkalória bevitel természetesen ne legyen több a szükségesnél.

Ritkán, de mégis elkerülhetetlen a gyógyszeres kezelés, négyféle gyógyszercsoportot használnak a leggyakrabban az USA-ban a primaer hyperlipoproteinaemia kezelésére: fibrátokat (izolált hypertriglyceridaemiában), HMG-CoA reduktázgátlókat (magas plazma LDL-cholesterin szint és 4,52 mmol/l-nél nagyobb triglicerid koncentrációnál), nikotinsavat (az összes primaer hyperlipoproteinaemiában, magasabb triglicerid és LDL-cholesterin szint esetében), ioncserélő gyantákat (magas LDL-cholesterin szint és 2,26 mmol/l-nél magasabb triglicerid koncentrációnál).

Secundaer prevenció. A cél a morbiditás és a mortalitás csökkentése.

Egy secundaer prevenciós tanulmányban, amelyben diétás és gyógyszeres kezelést alkalmaztak a szérum cholesterin szint csökkentésére, a nem halálos és halálos kimenetelű myocardialis infarctus relatív kockázata majdnem 25%-kal, ill. 14%-kal csökkent.

A NCEP javasolja, hogy kezdjék el a gyógyszeres kezelést azon coronaria betegekben, akiknek LDL-cholesterin koncentrációja több, mint 130 mg/dl (3,36 mmol/l). A kezelés akkor eredményes, ha az LDL-cholesterin szint alacsonyabb, mint 100 mg/dl (2,59 mmol/l) vagy a non-HDL-cholesterin koncentráció kevesebb, mint 130 mg/dl. A terápiát el kell kezdeni perifériás érbetegek esetében is, akikben a coronaria betegség rizikója 4—6× nagyobb az átlagpopulációnál. Atherogen lipoprotein fenotípus esetén percutan transzluminális angioplastica, ill. revascularisatiós műtétet követően a restenosis, ill. a graftelzáródás megelőzése céljából szintén folytatni kell a gyógyszeres kezelést.

A nőknek a menopausát megelőzően magasabb a HDL-cholesterin szintje, alacsonyabb az LDL-cholesterin koncentrációja. Többek között ezzel magyarázható ebben a korosztályban a nők alacsonyabb rizikója. 65 éves kor után azonban több nő hal meg coronaria betegségben, mint férfi. A hormonpótló terápia mellett szükséges lehet a diéta és a cholesterin csökkentő gyógyszer (pl. HMG-CoA reduktázgátlók) használata is.

A hypertoniás és a diabeteses betegek esetében a hyperlipidaemia kezelése külön problémát jelent. E betegek testsúlyának csökkentése különlegesen fontos. A hypertoniás betegek kezelésénél figyelembe kell venni a thiazidok és egyes béta-blokkolók lipidemelő hatását. A cukorbetegek szintén a magasabb atherosclerosis rizikójú csoporthoz tartoznak. A gyógyszer kiválasztása a domináns lipoprotein abnormalitástól függ, de a nikotinsav alkalmazása óvatosságot igényel a vércukorszint romlása miatt.

Az idős betegek esetében a szerzők minden 80 év alatti beteget érdemesnek tartanak kezelni, ha az életkilátásaik egyéb betegség miatt nincsenek beszűkítve.

A szerzők megállapítják, hogy a plazma cholesterin szint csökkentése az egészséges, ill. a coronaria betegek esetén jelentősen hozzájárult ahhoz, hogy az elmúlt 20 évben a coronaria megbetegedés okozta halálozás 50%-kal csökkenjen az USA-ban.

Ábel Tatjána dr.

Egy calcium-blokkoló cardiovascularis hatásai a magaslati hypoxiában. Dugas, L. és mtsai és Richalet, J. P.* (Association pour la Recherche en Physiologie de l'Environnement [ARPE], URF Médecine, F 93012 Bobigny): La Presse Médicale, 1995, *24,* 763.

A nagy magasságban fellépő tüdőoedema sikeresen kezelhető és megelőzhető calcium-blokkolókkal. Továbbá a sejtekbe hatoló calcium (Ca) megmagyarázhatja a hegyi betegségek pangásos jelenségeit (AMS = akut hegyi betegség). Ezek a betegségek ösztönözték a szerzőket arra, hogy tanulmányozzák a Ca bokkoló hatását a szövődménymentes AMS megelőzésében, kettős vak randomizált kísérletben.

---

* Különlenyomat Richalet, J. P.-től, a fenti címen kérhető.

12 egészséges, önkéntes egyénből hat napi 5 mg isradipint (i.), hat pedig placebót (P) kapott 8 napon át. Ötnapos normoxiában történt kezelés után átszállították őket 4350 m-es magasságra. A kezelés hatékonyságát az AMS tünetcsoportnál értékelték. (Magaslaton az O_2 partialis nyomása csökken, ami fejfájáshoz, hányinger-hányáshoz, étvágytalansághoz, súlycsökkenéshez és álmatlansághoz vezet.) A hypoxia maga után vonja az oedemás jelenségeket, a Na^+/K^+ pumpa dysfunctióját, a sejtmembrán depolarizálódását, a sejtek belsejében a Ca^{++}-t. Fellép a phospholipase aktiválódása, majd az arachidonsav-produkció, amely prostaglandinokká transzformálódik és thromboxinná, leucotrienekké, amely ágensek felelősek a kapilláris permeabilitás fokozódásáért. Kialakul a magaslati oedema a súlyos MAM (mal aigu des montagnes) szövődményeként, ami a hypoxiás pulmonaris vasoconstrictio következményeképpen pulmonaris arteriás hypertensiót eredményez és hydro-elektrolytikus retenciót hoz létre; ez Ca^{++}-blokkolóval hatásosan kezelhető, illetve megelőzhető.

A szerzők az isradipinnek (i.), mint Ca^{++}-blokkolónak a tolerabilitását és hatásosságát tanulmányozták a szövődménymentes MAM preventív kezelésében.

Az isradipin (i.) az A-H dihydropyridinek családjába tartozik, gátolja az intracellularis Ca^{++} behatolását a simaizomzatok véredényeibe. Vasodilatáló sajátosságai főleg a coronariás és cerebralis arteriákban érvényesülnek kedvezően.

Felsorolják a szerzők a beteganyagot: 12 önkéntes (4 nő, 8 férfi), 33±7 év életkorú, egészséges egyén vett részt a vizsgálatban. Hat beteg véletlenszerűen kiválasztva, 3 napon át i.-t normoxiában, reggelenként 5 mg-ot kapott, majd gyorsan átszállítva 4350 m magaslatra, öt napon át hypoxiában folytatták a kezelést a korábbi adagban. Hat, közel azonos egyén azonos időpontban placebót (P) kapott. A kezelés hatásosságát klinikailag a MAM pontjai (0—5) és a biológiás paraméterek és a színlátás változása alapján anomaloscop segítségével értékelték. Ezek mellett mérték a szívfrekvencia (Fc) alakulását, a systemás arteriás vérnyomást (PAS, PAD), az arteriás vér oxigén-saturatióját (SaO_2) mindennap négy alkalommal, a szívteljesítmény (Qc), a systole alatt kilökött vértérfogatot (VES) transthoracalis impedanciaméterrel, különböző testhelyzetekben, normo- és hypoxiásan; ugyanilyen körülmények között Doppler-echographiával a renalis splanchnikus és cerebralis erekben a vérmennyiséget, ebből kiszámították a rezisztenciaindexet [IR = (systolés sebesség—diastolés sebesség)/systolés sebesség]. Vénás vérben megmérték a plazma adrenalin és noradrenalin koncentrációt normoxiában, hypoxiában, különböző testhelyzetekben, nyugalmi állapotban és mozgás közben. Mérték a kapilláris permeabilitást jóddal jelzett albumin befecskendezése után, a plazma erythropoietin (EPO) koncentrációt, az 5. napon a magaslati hypoxiában a plazmaisradipin koncentrációt, a glomerularis filtráció (DFG) és a renalis plazma mennyiségét (DPR), az inzulin és a para-aminohyppursav clearance-et. A normoxiában és a hypoxiában az i.-s és a P-s csoportokban kapott értékeket matematikailag a Student-teszttel és a variációs analízissel elemezték.

A különböző paraméterek és tesztek segítségével kapott eredményeket négy ábrán és két táblázaton szemléltetik, majd részletesen elemzik. — A megbeszélésben a szerzők fontosabb megállapításaikat a következőkben emelik ki: 1. A paraméterek átlagértékei a két csoportban (i.-s és P) normoxiában nem különböznek szignifikánsan. 2. Egyedül az Fc (cardialis frekvencia) lényegesen alacsonyabb a kezelteknél. Ez az isradipin pharmacologiai hatásának köszönhető, amely a sinuscsomóra gyakorolt direkt hatás következménye. Ez kapcsolatos a vasodilatatiós hatással; következménye, hogy magaslati levegőn a PAS és PAD csökken. A hypoxia hatása úgy az i.-s, mint a P csoportban azonos. 3. A MAM pontok értékszámai, a színlátás változásai, a SaO_2 csökkenése, a Fc növekedése, a plazmacatecholaminok, az EPO növekedése egyenes következményei a hypoxiának. 4. A Qc abszolút értékei és a VES, normoxiás vagy hypoxiás körülmények között az elektródok változó elhelyezkedése folytán összehasonlításra alkalmatlanok. 5. A capillaris permeabilitás növekedése hypoxiában interstitialis oedemát von maga után, összenyomva a vénás hálózatot, és csökkenti a distalis vér-sequestratiót, az arteriás baroreceptorokban dysfunctio lép fel, mozgáskor hypoxia esetén a basoreflexre adott válasz megnövekszik, s eredete lehet a haemodynamiás változásoknak. 6. A renalis funkciót számos faktor befolyásolja. A renalis arteriák Doppler-vizsgálata hypoxiában nem módosítja a renalis vérteljesítményt. A kifejezetten nagy magasságban a DPR 25%-kal csökken. Ez az efferens arteriolák vasoconstrictiójához vezet, az adrenerg aktivitás megnövekedése folytán. 7. Az arteriás hypertensiót enyhe albuminuria kíséri, ami isradipinnel csökkenthető. Az isradipin enyhíti a filtrációs frakció növekedését, éppúgy, mint hypertensiós betegekben. 8. A lithium clearance és a β_2-microglobulin segítségével vizsgált tubularis funkción a hypoxia nem változtat. 9. A carotis interna arteriákban és a cerebralisokban megemelkedett vérmennyiség áramlása a hypoxia direkt vasodilatatiós hatásának eredménye. 10. A hypoxia indirekt vascularis hatást is kifejt a chemoreceptorok stimulálása révén. 11. A cerebralis vérhozam megnövekedésének szerepe a MAM pathogenesisében, hypoxiában, cerebralis oedemában ma még ellentmondásosan értelmezett — intracranialis hypertensióhoz vezet. Jelen vizsgálatukban nem találtak összefüggést a MAM-pontok száma és a carotis vérmennyisége között. A Na^+/K^+ pumpa megváltozása a hypoxiával az endothelialis sejtekre gyakorolt direkt hatása folytán, felelős a capillaris permeabilitás megnövekedéséért s így az oedemás jelenségért. 12. A MAM pathogenesisében a haemodynamiás tényezők kisebb szerepet játszanak.

Befejezésül a szerzők hangsúlyozzák, hogy az egyének a magaslatokon az i.-t jól tűrik, és ez nem vált ki sem cardiovascularis, sem a biológiai paraméterekben szignifikáns eltérést hypoxiában a P-vel összehasonlítva, de nem is javulnak általa a MAM klinikai score-jai. A Ca-blokkolók vasodilatatiós hatást fejtenek ki, de úgy tűnik, ez nem érvényesül hypoxiában a capillaris permeabilitásra. Az endothelialis sejtek (capillaris permeabilitás megváltozása), sokkal inkább, mint a simaizom-sejtek (vasomotoros változás) szerepelnek a nem szövődött MAM-elváltozásoknál. Alpinistáknál a Ca^{++}-blokkolók indikációját a kezelésre kell fenntartani, esetleg a pulmonalis oedema megelőzésére, nagy magasságban levő „rizikós" betegeknél.

Kövér Béla dr.

ORVOSI SZOCIOLÓGIA

Útitapasztalatok Közép- és Kelet-Európában; hivatalosan is a balti államokban. Offerhaus, L. (Amsterdam): Ned. Tijdschr. Geneesk., 1995, *139*, 844.

Két és fél évvel ezelőtt felkértek, hogy igyekezzem felmérni a negyvenéves kommunista uralom által okozott károkat Közép-Európában és segítsem elő a WHO megfelelő részlegeinek mozgósítását a hiányok pótlására. Felkértek tapasztalataimnak írásbeli rögzítésére is, de Hollandiába való visszatérésemkor erre még képtelen voltam, annyira hatása alatt voltam a poszt-kommunizmus által létrejött nyomor egyöntetű és vigasztalan kásájának. Amikor mégis írásra készültem egy darabka durva borostyánkövet tartottam a kezemben, melyet egy fiatal litván patikustól kaptam, aki ezt a parton találta. Időleges hazámban, Dániában ezeket a jutlandi bányákban találják és Koppenhágában árulják a turistáknak. A borostyánkő kétszeresen szimbolizálja a Közép- és Kelet-Európában történteket: a közepében gyakran kis pókocska van bezárva, ehhez hasonló egy prágai professzor szerint az idevaló értelmiség, ötmillió év óta az idők végezetéig bezáródtak a felszabadulás kilátása nélkül; a másik szimbólum a Borostyánkőút, melyen a görögök és rómaiak a Mare Balticumtól a déli hazájukba vitték az értékes kövületet, többnyire Meranón át Trentóba és a Velence melletti Estébe, de egy másik ilyen út Lengyelországon, Szlovákián, Magyarországon át vezetett Szerbiába és Macedóniába Thesszalonikiig. A heterogén országoknak ez a gyöngyfüzére mindig ütköző volt Nyugat- és Kelet-Európa között, mindig igyekeztek egyensúlyt találni; a szabadpiac — Marlboro, McDonald's és Coca-Cola — az egyik oldalon és a másikon a romhalmazon egy megfizethető egészségügy létesítése, állami szabályozással. Az akut segítség az államoktól független szervezetektől eredt: a Nemzetközi Vöröskereszttől, a Határok Nélküli Orvosegyesülettől, a Gyermeksegélytől, Japántól az USA-ig, Kanadá-

tól Ausztráliáig, az ECHO-tól a PHARE-ig, az UNICEF, WHO, a Világbank, az IMF segítette az újjáépítést 1992-től, de mindez nagyon kínosan lassan megy, az államférfiak és a kivitelezők elszoktak az öntevékenységtől, már az arcukról lerí a félelem az esetleges hibaelkövetéstől, akkor is, ha a miniszterrel négyszemközt tárgyalnak, vagy egyetemi hallgatókat faggat az ember. Nyugati pénz általában jut a kezdeményezésekre, de hiányos a vezetési akarat a régión belül is. A nemzetközi megállapodások előnye, hogy szabadabb a mozgás az illető országokban, a fejlődés állandóan ellenőrizhető, így a dán munkatársakkal együtt az eü. terén a törvényhozást, a gyógyszeripart, a privatizációt, a racionális gyógyszerhasználatot, a regisztratióját, a mellékhatások ellenőrzését, a farmacoth-t is ellenőrizhették, és miután a költségvetések szűkek voltak, sok esetben úttörő rögtönzésekre volt szükség, tűzoltóként nem lehetett rendszeresen vezetni az újjáépítést, egyik katasztrófától a másikig kellett megoldani a problémákat és felállítani a felborult sakkfigurákat.

Észtországról keveset tud az átlag hollandus. Háború előtti rádiókon szerepel Tallinn, a főváros neve, a bájos barokk városból a német, majd az értelmetlen orosz bombázás keveset hagyott meg. A katedrálisa részben restaurálva előbb az ateizmus múzeuma, majd oltár- és padozatdarabok múzeuma lett, ezáltal fokozódott a látogató deprimáltsága. Az ország Finnországhoz hasonlít, de tavak nélkül, végtelen nyír- és fenyőerdők, sok hó, néhol egy kis falu vagy parasztgazdaság, az erdőkben medvék, vaddisznók, rénszarvasok jelentenek vadászzsákmányt a jól fizető skandinávoknak. Az ország elsőnek vívta ki önállóságát, nagy a bizalmatlanság a nagy orosz lakosságszám miatt, emiatt sok a konfliktus, amit fokoz a zabolátlan privatizáció, de ezt jól rejti a lakosság északias hidegebb természete. A finnek, akik szintén egy transzszibériai nyelvet beszélnek, kezdettől fogva segítik őket, de Finnország is szegény, így a segítség az infrastruktúra javítására, épületek, utak, kikötők, hotelek építésére irányul.

A szociális rendszer és az eü. magára számíthat csak; hogy a posványból kihúzza magát, megalkották skandináv modell szerint a lakosságbiztosítást, az eü. törvényeket, a megbízható gyógyszerellenőrzést, gyógyszerelosztást. A tartui régi egyetem és város sokáig el volt zárva a világtól a város melletti nagy orosz repülőbázis miatt. Furcsa érzés a háromórás utazás a senki földjén keresztül, közben egy állítólag Nagy Péter cár által alapított holland malom szolgál csak pihenőül, mint út melletti étterem. Megérkezve Tartuba, egy Heidelberghez hasonló minivárosba jut az ember. A híres farmakológus, Schmiedeberg volt az első, aki távozott Németországba; az egykor jó nevű orvosegyetem pavilonjait sáros utak kötik össze, a kórtermek inkább magasak, nem szélesek, a betegágyak leromlott kaszárnyaágyak, 6 helyett 12 ágy van egy teremben, melyek sötétek és elhanyagoltak, színezetlen deszka borítja a látni nem valókat. A fehér kabátok mosatlanok, tele lyukakkal, a professzor szobájában a székekből kinyomulnak a rugók, de megtalálhatók a tradicionális paranoia maradványai is: a lehallgatás ellen vastagon kárpitozott ajtók és a dupla ajtózárak.

Szemben azonban a korábbi Oroszországgal és a Balkán-államokkal, Észtországban minden tiszta, az ambulanciák tágasak, nincsen gyógyszerhiány, elegendő a segédanyag is. A gépezetek öregek, de jól karbantartottak. A nagyfokú haladás mellett megrendítőek az egyéb állapotok. Elpiszkosodott a szén- és acélipar, a dohányzás és italozás miatt sok a légúti fertőzés és gyógyszerhiány miatt a Billroth II. a legnépszerűbb műtét. Egy régi ház kétszobás lakásában dolgozik 8 lelkes fiatal, összegyűjtött computer- és laborfelszereléssel, dupla acélajtókkal és vasrácsokkal védve, improvizáltak egy faxszal és internettel működő gyógyszerregisztrációt. A gyakorlatban azonban Kelet-Európa egyik legrégibb patikája egy öreg borospincében működik, melyet egy közepes francia borgazda is elkerülne, de itt is kávéval és süteménnyel kínálják meg az embert. Az általános hangulatra jellemző szavak hangzanak: „Győzni fogunk, még sokáig rosszul megy nekünk, de a jövő biztató".

Az egyetemhez tartozó parkban van egy „sóhajok hídja", mely a Szovjetunióra emlékeztet, de egy másik parkrészletben van az „angyalok hídja", az angol stílusú parkban.

Lettország. Nyugat-európai elképzelésben a balti országok hasonlóak egymáshoz. Ez pedig nem igaz. Tallinn és Vilnius kulturálisan és emocionálisan olyan távolságra van egymástól, mint Amsterdam és Róma. Riga a kettő között fekszik, ezt félig hunyt szemmel a szempillaszőrökön át szabad csak megtekinteni, akkor előjön a Hanzaváros régi glóriája, a váraival, templomaival és júgendstílusú házsoraival. Keményen dolgoznak, hogy visszanyerjék a régi dicsőséget, ez nemcsak külsőleges, hanem a szociális gondoskodásban és az eü.-ben is megnyilvánul. Négy éve kaptam egy levelet egy Londonban élő lett kollégától, aki elsőként kerülhetett Nyugatra. Szívettépő volt a beszámolója. A megszállók távoztával teljesen kollabált az eü., nem volt semmi vezetés, pénz, gyógyszer. Németország a szomszédos Litvániát támogatta, a skandináv államok Észtországot, Lettországról megfeledkeztek. A rigai egyetemi kórház hírneve jó volt Oroszországban, a komolyabb orosz betegek tudták, hogy sorsuk biztosabb Rigában, mint Moszkvában. Emiatt sok luxus intenzív osztály volt itt, melyek jelenleg már kevésbé használhatók, mert a legtöbb berendezés már nem működik. A lettek azonban, a hollandokhoz hasonló kezdeményezők, sikeresen privatizáltak és jelenleg is színes brossúrákkal hívják a kemény valutával fizető orosz betegeket. Egyre több fiatal orvos hagyja el a barátságtalan állami poliklinikát és akasztja ki ajtajára a „háziorvos" jelzést. 1992 óta a kórház bejáratánál nem egy katonaszerű figura várja a beteget, hanem vidám kis boltocskák és egy segítőkész asszony; a kórtermeket tisztogatják, minden világos és tiszta. Lettország szenvedett legtöbbet a gyakori kormányváltozások miatt, a minisztérium maga egy valóságos bánat, csoportokban hagyják el a rossz munkakörülmények és rossz fizetés miatt a munkatársak, a Világbank bezzeg bokáig süllyedő szőnyegekkel várja a klienseit, de nem tud az eü.-ön segíteni, ez ösztönzi az egyéni kezdeményezéseket, az eredményeket a harmadik látogatásnál már észlelni lehetett. A hideg, esős dómtéren Bach csellószvit-jét hallgatva érthető a szimpátia.

Litvánia egy csodálatos ország, mely teljesen elüt az előzőktől. Más a nyelv, más a vallás, az ország, mint egy sziget van beszorítva két egymást gyűlölő ország: Oroszország (a korábbi Königsberg—Kalinyingrád enklávéja) és Lengyelország közé. Szomorú a háborús múlt is, sok órába kerül az út Rigából, szánalmasak az utak, a nyugatra vezető autóút Fehéroroszországon át vezet (Belorusszia), Vilnius, a régi Wilna a jezsuiták központja, egyben a kelet-európai zsidó intelligencia centruma. A 30 000 zsidót meggyilkolták, a gettó megszűnt, de 42 templom megmaradt, a legépebben az ateizmus múzeuma létesült, de más szempontból is az oroszok vasmarkában volt az ország, a gyászos állami hotelben a faburkolatban még láthatók a beépült lehallgatók furatai. Bár eredetileg a Kaunasban létesült egyetemet a svédek alapították, a litvánok számára a skandináv minta nem rokonszenves, sok „paláverre" van szükségük, melyeken sokat esznek, bőven fogyasztanak kávét és vodkát, a vita végén szerencsére senki sem tudja már, miről volt szó és szétszélednek, mint a legjobb barátok. Ez a modell évtizedeken át uralkodott Közép-Európában, és ami jó a lengyeleknek és a cseheknek, mért lenne rossz a litvánoknak? A két órára hirdetett megbeszélésen nyugodtan lehet háromkor megjelenni, mivel az ebéd utáni borocska olyan ízletes volt. Sehol sem kaptam annyi férficsókot, mint ebben az országban. Egy 1945-ben Svédországba emigrált professzor megpróbált rendet teremteni az eü. minisztériumban, de olyan országban, ahol mindenki igent mond, de nemet cselekszik, ez nem sinecura. Vilniusban gyakran olyan buszt vesz igénybe az ember, melynek más volna az útvonala, vagy a mentőkocsit használja az ember a helyváltoztatáshoz, természetesen mindezt meg kell fizetni. A kórházi vezetés nagyon elfoglalt: új amerikai gyógyszerek kipróbálásával vannak elfoglalva, óriási lelkesedéssel fogadták az Európai Közösség szabályait a jó klinikai gyakorlatra, de sehol nem volt az amerikai managerek megrökönyödése akkora, mint amikor számon kértem tetteiket. Törvénytelenségek, fékeveszett privatizáció, a nyugati szervezetek nehézségei a segélyek helyrejuttatásában napirenden vannak, senki sem hajlandó felelősséget vállalni, sehol se fáradoztak annyit a népegészségügyért olyan kevés eredménnyel. Talán a lengyel nőknek van igazuk, akik térdelve és imád-

kozva mennek fel Szent Teréz kápolnájába, semmi más itt nem segít. A balti államok közül a legkelet-európaibb Litvánia, és Lengyelországgal összehasonlítható. A fiatal orvosok nyüzsögnek, hogy változtatásokat hozzanak létre, de ez a csoport hatalom nélküli. Mégis, Lengyelországban a sok türelem javított a helyzeten.

[Ref.: Az útleírás részben ismereteket gazdagít, részben egy tapasztalt szakértő véleményét és benyomásait tartalmazza, ami számunkra is érdekfeszítő, orvos-diplomatáink számára is.]

Ribiczey Sándor dr.

A születési súly és a hátrányos társadalmi-gazdasági helyzet: A British cohort study adatai alapján. Bartley, M. és mtsai (Social Statistics Research Unit, Univ. London, Div. of Public Health, Instit. of Child Health, London, Acad. Deptm. of Psychiatry, Charing Cross and Westminster Med. School, London): BMJ, 1994, *309*, 1475.

Az utóbbi évek irodalmában egyre nagyobb teret kap az a felfogás, hogy a kisebb születési súly, a kisebb placenta a magzatot a gestatiós idő alatt ért, negatív hatások megnyilvánulása. Ezek a gyermekek esendőbbek és számos felnőttkori betegség kockázatának hordozói. Eszerint a kisebb szül. súly „marker"-nek tekinthető, amely nem csupán jelzi a kóros állapotot, hanem előremutat és az aetiológiai tényezők alapján „beprogramozza" a serdülő- és felnőttkorban jelentkező betegségeket: pulmonalis, cardiovascularis, anyagcsere-betegségek stb.

A szerzők tapasztalatai és számos irodalmi adat szerint a kis szül. súly szorosan összefügg a szülők hátrányos társadalmi-gazdasági helyzetével. Ennek a társulásnak és a különböző tényezők egymásra hatásának elemzésére longitudinalis tanulmányt szerveztek. A British cohort study adataiból kiindulva az 1958-as év márc. 3—9-ig terjedő hetének összesen 17 000 élveszülöttje között 4321, hátrányos társadalmi-gazdasági helyzetű szülőktől származó, kis szül. súlyú (<2721 g) újszülöttet találtak, akik 16—23 éves korukig nyomon követhetők voltak. (Az angol mértékegységekből átszámítva a nemzetközileg elfogadott súlyhatárt, a 2500 g-ot legjobban a 2721 g közelíti meg.) A szülők és a környezet, az újszülöttkor tanulmányozása mellett a gyermekek állapotát és helyzetét 7, 11, 16 és 23 éves korukban ellenőrizték. (A 16 évesek közül már csak 3370 gyermeket értek el.)

„A hátrányos tárasadalmi-gazdasági helyzet"-nek nincs egyetlen, biztos indikátora; megítélése összetett feladat. A család *anyagi* körülményeire vonatkozóan az apa foglalkozása és jövedelme szerint 5 fokozatot különböztettek meg. A *szociális viszonyok* értékelésére a család, a háztartás tárgyi és hangulati elemeinek, valamint az otthon fizikai és psychés értelemben is vett komfortjának minősítése alapján itt is 5 fokozatot állapíthattak meg. Ehhez a családtagokon kívül a környezet, a pedagógusok, orvosok célzott kikérdezése a 7, 11, 16 és 23 éves korúaknál is nélkülözhetetlen volt. Az adatok összeállításában szerzők a tárgykörben már megjelent közleményekhez igazodtak, hogy az eredmények komparábilisak legyenek, pl. ezért kizárólag fiúk a tanulmány alanyai. Az adatok feldolgozása matematikai-statisztikai módszerekkel történt.

Az *eredmények* 4 jól szerkesztett táblázatról leolvashatók. Az I. és II. a 7, 11, 16 évesek adatai alapján *a hátrányos társadalmi-gazdasági helyzet* 5 fokozata és a szül. súly, a III. a kis szül. súlyúak 5 súlycsoportja és a *hátrányos otthoni körülmények* közötti összefüggést, a IV. tábl. *a hátrányos anyagi helyzet* és a szül. súly 5 kategóriájának korrelációját szemlélteti. Ez a szül. súly csökkenésével egyre kifejezettebb; legszorosabb a legkisebb súlyúak csoportjával.

A munkának legérdekesebb része a *discussio*, melyben a szerzők értékelik a tárgykörben 1911 óta megjelent tanulmányok felfogását, eredményeit és saját tapasztalataikat azokkal összehasonlítják. Irányt mutatónak tartják Barker, D. J. P. és mtsai 1992-ben megjelent összefoglaló munkáját: „Fetal and infant origins of adult disease." (London, BMJ), melynek fontos megállapítása az alacsony szül. súly és a későbbi morbiditás, mortalitás közötti kapcsolat. Jelen tanulmány ezt új adattal egészíti ki. Szerzőinek lényeges megfigyelése volt a kis szül. súly és a hátrányos társadalmi-gazdasági helyzet asszociációja, amelyet végül az eredmények teljes egészében igazoltak. Ez azért jelentős, mert a programozásban is szerepet játszik a hátrányos környezet, melyben már csecsemőkorban is halmozódnak a légúti (és egyéb) infekciók és ezek egymást erősítő, az ellenállást csökkentő hatása egyre inkább érvényesül. Az aetiologiai tényezők szerepének pontosítását nehezíti, hogy a méhen belüli és az újszülöttkori terhelések, fertőzések következményei gyakran csak 40, 50, 60 éves korban manifesztálódnak. A közben eltelt években az életvitel minőségéről, biológiai rizikóiról pedig nincs megbízható információnk. A cohort adatok alapján azonban az 1920—1930-as években születettekről megállapítható volt, hogy a szül. súly jelzi a család életkörülményeit. Azóta számos közlemény igazolta ezt az összefüggést, amely jelen munkában 7—23 éves korig lineárisnak bizonyult.

Wohlmuth Gertrud dr.

Hogyan használják ki a radiológusok az USA-ban munkaidejüket, mely tényezők befolyásolják aktivitásukat és nyugdíjterveiket. Deitch, C. H. és mtsai (Research Department, american College of Radiology, Reston): Radiology, 1995, *194*, 33.

2804 radiológusnak kiküldött kérdőívre kapott 69%-ban értékelhető válasz alapján végzett statisztikai elemzés adatait ismertetik. Az érintett radiológusok 11%-a 35 évesnél fiatalabb, 35—44 év közötti 37%, 45—54 között van 32%, 55 éves és annál idősebb 20%. 88% férfi, csak 12% nő. 68% általános diagnosztikai radiológus, 18% valamely diagnosztikai ágban szubspecialista, 11% onkoradiológus, 2% izotópszakember. Nagyvárosokban dolgozik 25%, nagyvárosok környezetében 19%, kisebb városokban 41%, nem nagyvárosi jellegű vidéken 15%. Egyedül dolgozik 9%, akadémiai jellegű radiológuscsoportban 30%, egyéb jellegű radiológuscsoportban 53%, multidisciplinaris csoportban 7%. A különböző csoportokban dolgozó radiológusok száma: 2—4 fő 20%, 5—7 fő 22%, 8—10 fő 15%, 11 főnél több 34%. A praxis tulajdonosa 73%-ban orvoscsoport, 3%-ban a tulajdonosok között nem orvos is van, 9% kormányzati intézmény, 15%-ban magánszervezet. A radiológusok jövedelme 32%-ban fix fizetés, 64%-ban a szolgáltatásokért való fizetésből ered, 4% egyéb forma. A munkát egy helyen végzi 34%, két helyen 29%, 3 vagy több helyen 37%. A radiológus szakorvosok átlag 50 órát dolgoznak hetente, évente átlag 2 hetet töltenek továbbképzésen és 4,4 hetet szabadságon. Összességében és átlagban a munkavégzés 68%-ban a kórházi betegellátásban történik, 18%-ban radiológiai rendelésen, 7% jut oktatásra és kutatásra, 5% megy el adminisztrációra. A nyugdíjba meneteli tervekkel kapcsolatos kérdésekre válaszolva 15% dolgozni kíván a végtelenségig, 9% 53 éves kora körül pályát akar módosítani, 41% kíván átlag 57 éves kora után részmunkaidőben tovább dolgozni, míg 46% átlag 61 éves korában teljesen vissza akar vonulni.

[Ref.: Az adatok több vonatkozásban érdekesek saját viszonyainkkal való összehasonlításra is. Hiányos azonban a kép, mert nem tartalmaz összehasonlításra alkalmas adatokat a munkaintenzitás és nem utolsósorban a jövedelmek vonatkozásában.]

Laczay András dr.

ORVOSI INFORMATIKA

„Virtuális realitás" az angliai anaesthesia oktatásában. Meijer Van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1995, *139*, 949.

A nottinghami egyetem anaesthesiarészlege komputer segítségvel egy „virtuális realitásos" rendszert fejlesztett ki, mellyel az anaesthesiát tanulók gyakorolhatnak egy képzelt beteg esetében; a komputer úgy van programozva, hogy teljesen úgy reagál, mint egy valóságos beteg (The Sunday Times, ápr. 16.).

Dr. Andy Byrne, a munkacsoport vezetője szerint az anaesthesiát tanulók oktatásában radikális változások következnek be. Az anaesthesia sok tanulást igényel, kis tévedés fatális eredményekhez vezethet, a tanulóknak nagyon kell figyelniök az oktatójukra, amíg maguk is végezhetnek anaesthesiát. A fejlődés gyorsulása miatt az

ilyen tanulási módszer már alig folytatható, Nottinghamban ezért dolgozták ki az új módszert. A tanulóknak egy speciális szemüveget kell felvenniök, ezáltal egy valódi műtőben találják magukat. A komputerrel a „beteget" érzéstelenítheti, narkotizálhatja. Ha a dózis korrekt, a szívverés és a légzés megengedhető határok között marad, ha a dózis rossz, a virtuális paciens ennek megfelelően fog reagálni, pl. vérnyomása csökkenni fog és túladagolásnál beáll a halál. A docens monitoron követ minden tanulót és váratlan irányokban hozhat létre változásokat, pl. a virtuális betegnél anaphylaxiás schockot produkálhat. Megláthatja ilyenkor, hogy a tanuló hogyan reagál váratlan történésnél. A rendszer kifejlesztése 60 000 fontba, azaz 145 000 guldenbe került, amit a kereskedelmi és ipari minisztérium bocsátott rendelkezésre. Byrne reméli, hogy a rendszere érdeklődést vált ki nemzetközileg is. A közeljövőben Birminghamban, az amerikai Alabama államban fogja a kongresszuson ismertetni a rendszert.

Ribiczey Sándor dr.

Vezető világlapok a ma orvosát érintő kérdésekről: A Der Spiegel, a Time és a Newsweek hetilapok 1995-ös tavaszi különszámai a komputervilágról

[A referensnek nem áll szándékában, hogy rövid tartalmi összefoglalót írjon a felsorolt hetilapok által taglalt témákról, csak ezúton szeretné felhívni azoknak a figyelmét, akik semmit sem, vagy csak keveset tudnak a komputerek világáról, hogy szerezzenek be ezekről a lapokról fénymásolatot. A lapok megtalálhatók az Andrássy úti Goethe Intézetben, illetve az US-könyvtárban a Bajza utcában. Néhány este átolvasgatva a cikket még a teljesen laikus olvasó is igen átfogó képet alkothat magának erről mozgalmas, alakuló világról. Bátorításul álljon itt egy — talán túlzottan szimplifikáló, de talán érthető — bevezetés.]

A komputerek, illetve a világszerte összekapcsolt komputerekből álló hálózatok által ma biztosított lehetőséget úgy lehet elképzelni, mint egy szöveget, hirdetéseket, színes álló, sőt mozgó képeket tartalmazó igen vaskos szakmai telefonkönyvet. Ugyanúgy kell a benne való eligazodást is elképzelni, mint amikor egy ilyen telefonkönyvben lapozgatva keresgélünk valami bennünket is érintő témát, vagy személyt. Ma már a hálózathoz nem csatlakozó, csak munkánkhoz használatos komputerprogramoktól is joggal elvárhatjuk, hogy ilyen típusnak legyenek — azaz színes, érdekes, lapozgatható, emberközeli. Amennyiben csatlakozunk egy hálózathoz, úgy bennünket szakmailag, vagy emberileg érdeklő információkhoz juthatunk, barátokra, levelező partnerekre tehetünk szert, szakmai problémáinkhoz konzultánst találhatunk — külföldön akár be is vásárolhatunk stb. Néhány bűvösnek tűnő zsargonszó magyarázata: *Internet* — a legrégibb és a világon közel 40 millió embert összekapcsoló hálózat. *World Wide Web*, w w w — segíti az eligazodást, lapozgatást az Internetben. *Mosaic* — olcsón, vagy ingyen beszerezhető szoftver, amellyel még hatásosabban tudunk érdeklődésünknek megfelelően valami után keresni. *Information Superhighway* (Információs Autópálya) — USA-ból kiinduló, Európára átterjedő elképzelés, amely szerint gigantikus információátvitelt lehetővé tevő, üvegszáloptikán alapuló rendszert kívánnak kiépíteni. Ezen keresztül fog működni a jövő telefonja, rádiója, tévéje, és a komputeres hálózatok. *Szuperkomputerek* — olyan jövőbeli komputerek, amelyek már nem a hagyományos Neumann-féle PC elvén működnek, esetleg már nem is elektromosságon fognak alapulni (hanem pl. biológiai molekulákon). *Látszólagos valóság* (virtual reality) — a komputerrel rajzolni is lehet, sőt fejlett programok segítségével akár olyan 3-D-ós képi világ is előállítható, amely messzemenően hasonlít a valóságos világra. Mindez még nem látszólagos valóság, de azzá válik, ha ebbe a világba, amely csak a komputeren belül létezik, megfelelő kiegészítő eszközökkel mi magunk is „belépünk". Így például egy speciális sisakban mindkét szemünk elé szerelt kicsiny méretű tévéképernyőket nézve az az illúziónk támad, hogy magunk is benne vagyunk (immerzió) a csak komputeren belül létező képi környezetben, abban sétálhatunk, pl. bejárhatjuk és megcsodálhatjuk egy látszólagos galéria képeit stb. *CD-ROM* — kinézetre azonos a hanghordozó (zenei) CD-vel, de csak a komputerhez csatlakozó lejátszóval játszható be a tartalma a komputerbe és csak a komputer képernyőjén, illetve az ehhez csatlakozó hangszórókon hallgatható a tartalma. Tartalma lehet pl. egy írott, hallható, zenés, mozgóképes információkat hordozó enciklopédia a zenetörténetről. A *ROM* (Read Only Memory, azaz csak olvasható memória) azt jelenti, hogy erre a korongra mi magunk már nem vihetünk be további információkat. *Multimédia* — a komputerhez a legkülönfélébb eszközök, így zeneeszközök, tévé, video stb. csatlakoztathatók, melyeket „sok medium" (multimedia) néven foglaltunk össze. A Multimedia kifejezést használják a CD-ROM-on hordozott sokféle (írás, szöveg, kép stb.) infomráció elnevezésére is. *Adatbázis* — valamilyen speciális ismeretanyag komputeres rögzítése. Pl. vannak az orvosi szakirodalmat, vagy egy könyvtár anyagát feldolgozó adatbázisok. *Modem* — azaz MOduláló és DEModuláló. Ez az eszköz teszi lehetővé, hogy a komputer a telefonvonalon át más komputerekkel kapcsolatba léphessen. *Cyberspace* — a csak a komputeren belül létező világ. Cyberspace úgy az Internet, mint a látszólagos valóság. Végül *szörfözésnek* nevezik azt, ha valaki egy komputeres hálózatban ide-oda cikázva pusztán körülnéz, tájékozódik. Talán az itt röviden leírt néhány alapinformáció alapján már mindenki képes lesz a fenti lapok cikkei között szörfözni. Az ebben a referátumban szereplő „szuper" és „gigantikus" szavak ne riasszanak el senkit. Ma még így nevezünk bizonyos dolgokat, melyek holnapra-holnaputánra ugyanolyan észrevétlenül, magától értetődően lopódzkodnak be majd életünkbe, lesznek annak természetes részei, mint sok más, így pl. a sokcsatornás színes égi-tv, hiszen ki gondol ma arra, hogy milyen gigantikus elképzelés volt ennek a sok szatellitának a fellövése — azután észrevétlenül megvalósult. A fenti folyóiratok olvasója ne várjon kritikátlan hurrá-optimizmussal lelkesedő cikkeket; kritikus véleményeket is olvashat ezekről a témákról. Mindhárom lapban vannak speciálisan orvosi témák is, így pl. a robotsebészet, vagy a friss tudományos újdonság, a DNS-alapú komputerizáció.

Dervaderics János dr.

Vezető világlapok a ma orvosát érintő kérdésekről. Mister Nature. (Interjú a világ legbefolyásosabb természettudományos folyóiratának, a 125 éves „Nature"-nek a vezető szerkesztőjével, John Maddoxszal). A cikk íróinak neve nincs külön feltüntetve. Focus, 1994, *39*, 207.

[Ref.: A „Nature"-ről feltehetőleg minden olvasó hallott. A referált cikk a német „Focus" című igen színvonalas, néhány év alatt a Der Spiegel mellé felzárkózó képes hetilapból származik.]

A „Nature"-ban ma megjelenni minden magára valamit igazán adó kutató álma. Ennek ellenére J. Maddox összefoglalóan úgy jellemzi az általa vezetett folyóiratot, hogy az abban közölt eredmények legalább néhány hónapig érvényesek maradnak és csak azután cáfolja meg őket valaki más. A folyóirat elsősorban a kutatóké, de hatással van a hétköznapi sajtóban, médiában lezajló tudományos vitákra is. Az immáron 21 éve vezető szerkesztő 69 éves fizikus, akinek magának nem jelent meg saját tudományos eredményéről cikke ebben a folyóiratban. A „Nature" eredetileg a darwinista nézetek propagandisztikus támogatására jött létre, de benne jelent meg beszámoló 1869-ben az USA két partvidékét összekötő telegráfvezetékről, továbbá az elektron első leírása is. Jelenleg négy világvárosban (London, Tokyo, Moszkva, Washington) van irodája, ahová hetente közel 250 cikket küldenek be. Ennek a felét általában mindjárt visszaküldik, míg a többit kiadják a téma vezető szakértőinek bírálatra, majd ezekből válogatják ki a hetente megjelenő, lehetőleg nem túlzottan speciális tematikájú 20 cikket. A vezető szerkesztő időt szakít a visszautasított cikkek elolvasására is. Sokszor előfordul, hogy kutatók minimális ismeretekből kiindulva teljesen fölösleges munkákat készítenek és ezeket a „gyermekmunkákat" kritikátlanul beküldik. Arra is van azonbn példa, hogy a mai, általánosan elfogadott nézetektől merőben eltérő kutatói véleményről ír a főszerkesztő (pl. hogy az AIDS-t nem a HI-vírus okozza). Legnagyobb személyes tévedésének azt tartja, hogy 1983-ban visszautasították

K. Mulis munkáját a génelemzés módszeréről, amiért később Nobel-díjat kapott a szerző. A mai tudomány háromnegyed részét az USA-ban végzik és ezért az amerikaiak határozzák meg a tudomány konvencióit. Ehhez ott hozzátartozik az is, hogy a kutatók meghatározott időre kapnak támogatást és ezen idő alatt kell valamit felmutatniuk, közölniük, ha kutatásaikhoz további támogatást szeretnének kapni. Ez az oka a sok fölösleges „gyermekmunkának". A főszerkesztő „mazsolázik" a megjelenő cikkekből és ennek alapján írja a „Nature News Service" rovatot. Távlati célja a tudományt sokkal érthetőbbé tenni és a mindennapi kultúra részévé tenni.

[Ref.: E cikk referense bevallja, hogy ugyan rendszerességgel áttekinti a mindig csodaszép és csodaérdekes természettudományos fényképekkel borított „Nature" tartalomjegyzékét, de az őt igazán érdeklő két-három témán kívül számára tartalmilag megközelíthetetlenek még az olyan cikkek is, melyekhez a tudományos ismeretterjesztés szintjén egyébként ért, azaz évente talán 10 cikket tud igazán követni — ezek azonban igazán érdekesek. Mindez nem szükségszerűen a lap, hanem a referens szellemi színvonalát minősíti.]

Dervaderics János dr.

Vezető világlapok a ma orvosát érintő kérdésekről. Orvostechnika — Űrből jövő jelek vezetik a vakokat. Dickman, S. és Scriba, J. (újságírók, NSZK): Focus, 1994, *44*, 218.

Az USA-ban kidolgoztak egy olyan, jelenleg hátizsákméretben és formában viselt eszközrendszert, amelyhez egy komputer is tartozik *(Ref.: ugyanilyen elvű a hajók és a repülők szatellita-navigációja)* és amely a Földet körülölelő 21 darab, ún. GPS-navigációs rendszerrel áll kapcsolatban. A rendszer nemcsak meghatározza 100 méteres tévedési aránnyal az alkalmazójának a helyét, majd összeveti azt egy, az adott helyre vonatkozó elektromos térképpel, de földi segédállomások segítségével, komputerrel előállított szintetikus nyelven szóban is közli, hogy pl. „telefonfülke 30 méterre". A fej aktuális tekintési irányát a fejre szerelt iránytű kitérései alapján veszik figyelembe, majd ennek segítségével sztereo-akusztikus jelzésekkel irányítanak az adott célpont felé, jelzik az attól való távolságot. Hasonló rendszer kifejlesztésével az NSZK-ban is foglalkoznak, akik véleménye szerint ennél lényegesen több információra van szükség a vakok önálló, biztonságos tájékozódásához.

[Ref.: E cikk szemorvos referense jelenleg egy olyan elméleti munkát végez, amelynek lényege ennél sokkal egyszerűbb, ugyanis látható világ tévékamerával érzékelt és komputerrel kiértékelt adatai alapján igyekszik akusztikus tájékoztatást nyújtani a környezetről. Kutatásában azonban még igen sok a nyitott kérdés. Nyilvánvaló, hogy a referált cikkben előforduló segédeszköz, amely kifejlesztőjének nevét a cikk nem árulja el, csak a „gazdag világ" vak polgárai számára hozzáférhető.]

Dervaderics János dr.

Vezető világlapok a ma orvosát érintő kérdésekről: Neurotechnológia — bot helyett látó-chip a vakok számára. Lehr, R. (újságíró, NSZK): Focus, 1995, *15*, 204.

Két amerikai kutató, egyik a világhírű Massachussets Institute of Technology (MIT) elektromérnöke, a másik egy szemorvos, kifejlesztett egy igen vékony mikrochipet, amelynek a szem belesejében az ideghártyára kell támaszkodnia (?). Szemüvegkeretbe épített elektromos kamerák érzékelik a külvilágot, majd ennek alapján infravörös lézersugarak továbbítják a szemfenéken lévő microchip felé a képekre vonatkozó adatokat. A mikrochip külső, a retinával érintkező felszínén mikroelektródák vannak, melyek azután a lézersugarak által vezérelve elektromosan ingerlik a retina idegi elemeit. Legalábbis ez az elképzelés. Elgondolásuk elsősorban azokat a pigmentes ideghártya-elfajulásban szenvedő betegeket célozná meg, akiknél még kellően nagy számban találhatók a szemfenéken idegsejtek, valamint a látóidegük is ép. Az NSZK-ban a kutatási minisztérium 14 millió márkát szán egy hasonló implantátum kifejlesztésére, amelyben 20 különböző munkacsoport vesz részt. Az újságíró által megkérdezett szemorvosok azonban általában szkeptikusak az elgondolással szemben és a következő nagyfokú, nehezen megoldható problémák lehetőségét vetik fel. A leggondosabb műtéti technika sem képes a mikrochipet a szemfenéken rögzíteni. Feltételezhető, hogy az elektromosan ingerelt ideghártyasejtek az elektromos ingerlés hatására elhalnak. A biológiai folyadékokban lévő sók káros hatással lehetnek a mikrochipre. A mikrochipnek mindössze 200 elektródája van, azaz egy látványnak legfeljebb a legdurvább részleteit lehetne ezen a módon tolmácsolni. Az elgondoláson dolgozó amerikai szemorvos 29 állatnak ültetett be egy ilyen mikrochipet, amelyek közül csak 5 tolerálta azt, míg a többieknél súlyos komplikációk, így vérzések, gyulladások és ideghártya-leválás lépett fel.

[Ref.: Tiszeletre méltó igyekezet, ha valakik az erősen csökkentlátókon igyekeznek segíteni. Ennek ellenére e cikk szemorvos referense is az elgondolással kapcsolatban a szkeptikusok közé tartozik és messzemenően egyetért a fentiekben leírt ellenvetésekkel. Továbbá egy ilyen mikrochip beültetése igen nagyfokú üvegtesti károsodással is jár, ami szintén az ideghártya-leválás kialakulásának valószínűségét növeli. Érthetetlen az is, hogy a kutatók a pigmentes ideghártya-elfajulásban szenvedő betegek még ép, azaz látó ideghártyaszigeteit kívánják elektromosan ingerelni. A fentiekben leírt rendszer maximális teljesítményéről úgy alkothat reális képet az olvasó, ha maga elé helyez egy 14 × 14 négyzetet tartalmazó „kockás" (négyzethálós) papírlapot és annak négyzeteit besatírozva megpróbálja a teljes látótérben megjelenő látványt visszaadni. Az elgondolás a jelenlegi stádiumban inkább annak a példája, hogy adott csúcstechnológiához keresnek valakik mindenáron orvosi alkalmazási lehetőséget — szerencse, hogy a cikk kritikus hangja miatt nem kelthet hiábavaló reményeket a látáskárosodottak között. Az íráshoz csatlakozik egy kis bekeretezett rész, amelyben fel vannak sorolva a neurotechnológia eddigi eredményei, így a belsőfül-protézis, az elektromos hólyagingerlés és a mozgatóidegek elektromos stimulációja, pl. bénulások esetén.]

Dervaderics János dr.

Vezető világlapok a ma orvosát érintő kérdésekről: Online-News. (A jövőben az olvasó olyan, komputerrel előállított újságot kap, amelyben csak az őt érdeklő kérdésekről vannak cikkek. Köhlen, M. (újságíró, NSZK): Focus, 1995, *26*, 126.

[Ref.: Az „Online-News" a komputerkorszak tipikus sajtóterméke. Mivel ez a lehetőség az orvosi informálódást is magába foglalja, így talán nem fölösleges a referálása. Magyar megfelelője talán Szilágyi János korábbi rádióműsora alapján azzal adható vissza, hogy „vonalban vagyok", ami alatt azonban komputeres vonalat, hálózathoz való csatlakozást kell érteni. Mindez máris létező lehetőség — akár hazánkban is.]

A mai komputeres hálózatok, melyhez akármelyik komputerrel és telefonnal rendelkező magyar orvos is csatlakozhat, lehetőséget nyújtanak arra, hogy naponta összegyűjtsük, vagy akár ki is nyomtassuk, sőt napilap minőségben, a foglalkozásunkat, vagy hobbinkat érdeklő aktuális híreket, melyeket akár specialisták is írtak. Ehhez szoftwert a PED cég gyárt 1993 óta. A további, mai lehetőségek a következők: *„Newspage"*. Az Internet nevű nemzetközi komputeres hálózaton keresztül naponta 500 forrásból és 20 000 cikkből lehet a személyre szóló híreket automatikusan összeállítani. Jelenleg csak vállalkozásokat szolgál ki. *„Personal Journal"*. A „Wall Street Journal" napi számát állítja elő személyre szólóan. Rupert Murdoch „médiacézár" érdekeltségi körébe tartozó vonal lehetőséget kínál naponta 100 újság cikkeiből válogatást összeállítani. A Knight-Ridder médiakonszern hordozható A/4-es méretű elektromos újságot tervez, amely híreit, képeit szatellita szállítja. A nagyfokú szelekció ellenére, még így is elérheti a felhasználót sok értéktelen információ, amit előzetes, szervezett kiértékeléssel kívánnak csökkenteni. Az egész vázolt „mediamix" első leírója N. Negroponte (Massachussets Institute of Technology).

[Ref.: A cikk írójának és referensének azonos a véleménye: Mindez soha nem fogja a jó öreg nyomdaszagú írott sajtót kiszorítani és azt az esztétikai örömet megszün-

tetni, amely egy szép, tartalmas lap kézbevétele — és általában a nem saját magunk, hanem a mások által létrehozott tartalmas alkotás — jelent. Feltétlenül ezek közé tartozik az a német lap, a Focus is, amely cikke alapján ez a referátum készült. Egy írott sajtót tiltó táradalomról szól R. Bradbury igen tartalmas sci-fije, valamint az ebből készült, jobb videotékákban elérhető film, a Fahrenheit 451 — ez a hőmérséklet a papír gyulladáspontja).]

Dervaderics János dr.

Vezető világlapok a ma orvosát érintő kérdésekről: Digitális anarchia. (25 éves az Internet, a modern komputeres hálózatok őse). Engels, S., Scriba, J. és Sonnenleiter, K. (újságírók, NSZK): Focus, 1995, *33*, 93.

[Ref.: Az Internetet a világban 3,2 millió, az USA-ban több mint 2 millió, Németországban közel 150 000 komputerrel és telefonvonallal rendelkező felhasználó veszi igénybe. A magyar számok ismeretlenek, de egy magyar kutatóorvos gyakorlatilag is bekapcsolódhat a hálózatba és kihasználhatja annak — szinte korlátlan és naprakész — informálódási lehetőségeit. Elvileg a rendszer bárki, így akármilyen szakágban dolgozó magyar orvos számára — és nemcsak orvosi, hanem tetszőleges témákban — is nyitott.]

Az első, kábelen át továbbított információátvitel komputerről komputerre 1969. nov. 21-én történt Kaliforniában, két egyetem között. Kezdetben az elképzelést az US Hadügyminisztérium tudományos alkalmazásokat támogató részelge (ARPA) karolta fel és támogatta anyagilag, majd rövidesen egyre több és több komputerhasználó kapcsolódott össze, küldött személyes üzeneteket, cserélt ki információkat. A 70-es évek elején azután külföldiek is kezdtek érdeklődni, hogy mi módon lehetnének ők is ennek a hálózatnak a használói. Mára, az egykor a honvédség által támogatott terv áttekinthetetlen anarchiává alakult át. Komoly befektetők érdeklődnek iránta, így pl. áruházak nyitnak benne kirakatokat. Bármennyire is meglepő, egy ,,rendszerfelügyelő" nincs az Internetben. Az embert akkor hallgatják meg, akkor sikerül kapcsolatot teremteni, ha érdekesen kommunikál. Mindez nagyfokú önállóságot követel. A kezdő Internet-használónak sokat kell tanulnia ahhoz, hogy valóban használni tudja a hálózat kínálta lehetőségeket, sőt az is előfordulhat, hogy ,,lecseszik" ügyetlensége miatt, vagy nem oda valónak ítélik és a szó szoros értelmében ,,rászállnak" és ,,dugig tömik" elektromos postaládáját (E-mail) haszontalan anyaggal. A hálózatban békésen egymás mellett létezik a tudományos és a kereskedelmi, sőt a politikai világ. A korábbi hidegháborús időben az US hadsereg számára stratégiailag is fontos volt az Internet, ezért rendkívül biztonságossá alakították ki. Kétségtelen, hogy az elmúlt 25 évben nem volt teljes kieés, kivéve egy 1988-ban előfordult esetet, amikor egy egyetemista önmagát reprodukáló programmal két napra közel teljesen lebénította a rendszert. Az USA-ban elegánsnak számít, ha a névjegyen valaki feltünteti a saját elektromos postai címét, sőt ezt a betűkből összeállított kódot igyekeznek izgalmasan megfogalmazni. A címekre az InterNIC felügyel, de számára közömbös, hogy ki milyet választ. Az Internettel természetesen vissza is lehet élni, pl. fasisztoid üzenetek továbbítására, vagy porno céljaira is használható. Jogi értelemben az Internet egy jogi ,,lyukat" tölt ki, ugyanis nem esik sem a nyilvános rádiózás, sem a privát kommunikációs média fogalomkörébe, mint a posta, vagy a telefon — sőt szemlátomást senki sem akar a gazdája lenni.

[Ref.: A referens véleménye és csekély személyes tapasztalata alapján az Internet legszebb oldala az, hogy az ember rászokik valami olyasmire, amit ebben az évszázadban egyre jobban elhanyagoltak: a levélfogalmazásra és írásra. Hasznosságát a tudományos ismeretszerzésben talán nem kell ismételten hangsúlyozni.]

Dervaderics János dr.

Vezető világlapok a ma orvosát érintő kérdésekről. Kryonika — főnix a jégből. (Feléleszthetők-e valaha a mélyhűtött halottak?) A szerző neve nincs megadva. Der Spiegel, 1995, *9*, 170.

A cikk egy szellemes idézettel kezdődik, amely Woody Allentől származik: ,,Én azáltal szeretnék halhatatlan lenni, hogy nem halok meg." Jelenleg az USA Phoenix nevű városában 28 halott, szaknyelven ,,neuropáciens" van folyékony nitrogénben mélyhűtve megőrizve, ami jelkép értékű is, hiszen ennek a városnak a neve, a főnix madár, a halálból való újjászületés jelképe. Az ezzel foglalkozó cégnek világszerte közel 400 kliense van. Van, aki a teljes testét, van azonban olyan is, hogy valaki csak a fejét akarja ezen a módon a távoli jövőbe ,,transzportálni", amikor talán gyógyítható lesz betegsége, vagy egyszerűen meghosszabbítható lesz az élete. (A sci-fi irodalomban is utaznak ezen a módon űrhajósok.) A cégnek speciális mobil-csoportja van, amely már a haldokló ágyánál készenlétben áll. A halál igazolt beálltakor speciális felszerelésük, egyfajta szív-tüdő-gép segítségével tovább áramoltatják a vért a keringési rendszerben. Gégemetszés után gépi belélegeztetést végeznek, egyúttal folyadékinfúziót kötnek be és bizonyos gyógyszereket adnak intravénásan. Ezután feltárják és megnyitják az arteria femoralist, majd azon keresztül egy ,,pumpa segítségével a transzplantációra szánt szervek konzervációjához használatos folyadékkal azonos anyagot (Viaspan) juttatnak a keringésbe. Kb. 4 óra alatt ezzel teljesen lecserélik a keringő vért. Ezután szárazjeget tartalmazó dobozba kerül a ,,neuropáciens", majd Phoenixbe szállítják. A cég a halottat nem halottnak, hanem ,,deanimált"-nak nevezi. (Hasonló belső indíttatásúak voltak mindenesetre a régmúlt fáraói is, amikor közel ilyen alapossággal mumifikálták őket. Van a cégnek olyan alkalmazottja is, aki meg van arról győződve, hogy a fáraókat tíz éven belül klónozni lehet. A mai mélyhűtés ötlete R. Ettinger amerikai fizikus 1962-es pamfletjéből származik és ő alkalmazta ezt elsőként egy pszichológus halála után.) A cég telephelyére érkezve további beavatkozásokat végeznek. A fej kizárólagos megőrzésére a cégnek különleges módszerei vannak. A mínusz 97 fokra való lehűtés kb. 36 óra hosszat tart, majd a testet műanyagba csomagolva lassan belebocsátják a folyékony nitrogénbe, ahol az idővel mínusz 196 fokra hűl. Mindez abban a reményben történik, hogy egyszer újra élő, egészséges, esetleg az eddiginél sokkal hosszabb életű lehessen az illető — halott. Jelenleg ennél a cégnél úgy gondolják, hogy a felélesztés majd egy ,,Revival Unit"-ban fog történni, ahol először is a hőmérsékletet mínusz 130 fokra emelik és megfelelő folyadék áramoltatásával majd meggátolják a jégkristályok képződését. Ezután robotok fognak DNS-próbát venni, majd előállítják a ,,reparáló enzimeket", melyek beindítják a koponyán belül a DNS újraprogramozását. Ezután már csak a megfelelő test szintetikus előállítása van hátra — majd ennek egyesítése a koponyával. Legalábbis ez a cégnek az utópiája (lásd a Jurassic-park című filmet is). Mindenesetre E. Dexler amerikai mérnök ,,A kreáció gépei" című 1987-es könyvében felveti olyan molekuláris robotok jövőbeli lehetőségét, melyek elméletileg az anyagi világ bármilyen struktúráját újra fel tudják építeni — feltéve, hogy ismert az atomi felépítése. Megjósolhatatlan azonban annak az időnek az eljövetele, amikor vírus méretű nanorobotok a rákos sejtekbe hatolnak és onnan atomról atomra ,,kipakolják a rákot" és felépítik a normális sejtet — ezenkívül az is nehéz lesz, hogy azoknak a ,,neuropacienseknek" az agyi károsodását helyrehozzák, akik ma ennek a cégnek a hűtőfolyadékaiban tartózkodnak.

[Ref.: A cikkhez kis mellékcikk is társul, amely a kryobiológiának a szervek befagyasztásával kapcsolatos jelenlegi haladásáról számol be. Eszerint: Vérkonzervek, spermiumok, szaruhártya, bőr, pajzsmirigyrészek, sőt embryók ,,befagyasztása" is lehetséges — ám az erősen erezett vesét csak 2—3 napig lehet jégen megőrizni. Ismert, hogy békák is túlélhetik a néhány napos jégbe fagyasztást. Az amerikai Vöröskeresztnél jelenleg tudósok dolgoznak olyan technikán (vitrifikáció, üvegesítés), amely fagyasztás közben megakadályozza a jégkristályok képződését. Ennek korábbi igazgatója, A. Rowe szerint a ,,neuropáciensek" újraélesztésének ötlete hasonlatos ahhoz, mintha valaki egy hamburgerből ismét egy tehenet akarna csinálni.]

Dervaderics János dr.

MEGJELENT

DIABETOLOGIA HUNGARICA
1995. évi 3. szám

Somogyi Anikó, Prechl József, Pusztai Péter, Kocsis Ibolya, Szücs Nikolette: A vörösvértestek szabadgyökfogó kapacitásának vizsgálata diabetes mellitusban
Gyulai Magdolna, Simon Kornél, Érckövi Éva: Cilazapril microalbuminuriára gyakorolt hatásának vizsgálata normotensiós, inzulin-dependens diabetes mellitusban szenvedő betegeken
Winkler Gábor, Baranyai Éva, Halmos Tamás, Kammerer László, Kautzky László, Muth Lajos, Tornóczky János, Tóth János: Glurenormmal, rövid hatású sulfanylurea készítménnyel szerzett tapasztalatok az NIDDM kezelésében. A hazai multicentrikus vizsgálat eredményei
Péter Ágnes: 5. Nemzetközi I. S. P. A. D. tanfolyam (Sesto, 1995. március 11—18.)
Hermányi István: Az Amerikai Diabetes Társaság 55. Kongresszusa (Atlanta, USA, 1995. június 10—13.)
Baranyai Éva, Békefi Dezső: „Kell egy társ" ifjúsági rendezvény Tatán
Watts, G. F., Gwilym, R. M., Mazurkiewicz, J., Coltart, J.: A plasma lipoprotein(a) és az angiographiával igazolt coronariasclerosis összefüggése NIDDM betegeken
Mulec, H., Blohmé, G., Kullenberg, K., Nyberg, G., Björck, S.: A látens folyadéktúlterhelés és az éjszakai hypertensio összefüggése diabeteses nephropathiás betegeken
Beatty, O. L., Ritchie, C. M., Bell, P. M., Hadden, D. R., Kennedy, L., Atkinson, A. B.: Micoralbuminuria meghatározás reggeli első vizeletből II. típusú cukorbetegségben — nyolc éven át folytatott követéses vizsgálat
Szerkesztőségi közlemény: A St. Vincent Deklaráció követelései nem teljesültek Németországban
A Nemzeti Diabetes Program

EGÉSZSÉGÜGYI KONZÍLIUM
1995. évi 10. szám

A négytagú NM-OEP bizottság — Lépes Péter dr., Mogyorós László dr., Illés Béla dr. és Ajkay Zoltán dr. összegzése: Mérlegen a kórházi struktúraátalakítás
Ősz Katalin összeállításában megszólal a tárca, az OEP, a MAGYOSZ, a Magyar Gyógyszerész Kamara, valamint a külföldi gyógyszergyártó illetékese: A Janus-arcú gyógyszer
Interjú Kalmár László dr.-ral, a Segítő Jobb Alapítvány orvos igazgatójával: A határon túli magyarok gyógyításáért
Purkircher Györgyöt Karasszon Dénes dr. mutatja be: „Poeta laureatur" és iatrobotanikus
Osváth László interjúja Pécsek Mária dr. szegedi sebész adjunktussal: Aki a férfiakat is meglepte
Fejér Miklósné, Ági nővér mesél hivatásáról és második otthonáról, a János Kórházról: Ápolónőnek születtem
Molekuláris genetika a diagnosztikában
Gál Katalin dr. beszámolója a csanyiki tüdőgyógyász-konferencia apropóján: Mentálhigiéné a tüdőgyógyászatban
Makara Péter dr.-ral R. Papp Ágnes beszélget: Milyen a NEVI új stratégiája?
Bősze Valéria tudósítása a grazi Prevenciós Intézet eredményeiről: Légzésfunkciós vizsgálatok Grazban
Mádi Szabó László dr. gasztroenterológussal Várhegyi Andrea beszélget: Magyar találmány a ciszta leszívása
Bemutatja: Nyáry István dr. az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet főorvosa: Gammakés az idegsebészetben
Bölcs Ágnes dr. rovata: Jogszabály magyarul
Válaszolunk olvasóink kérdéseire: Postabontás
Várhegyi Andrea interjúja az OEP és a Gyógyászati Segédeszköz Magánforgalmazóinak Országos Szövetségének illetékeseivel: A gyógyászati segédeszközök új támogatási rendszere szeptember közepétől

FITOTERÁPIA
1995. évi 1. szám

Beköszöntő
Nyiredyné dr. Mikita Klára dr.: A fitoterápia helye a gyógyászatban
Frang Dezső: Fitoterápiás lehetőségeink a prostata megbetegedéseiben
Kéry Ágnes, Blázovics Anna: Növényi antioxidánsok és jelentőségük a fitoterápiás készítményekben
Szalkai Iván: Vízoldékony rostkészítmények alkalmazásának tapasztalatai belgyógyászati beteganyagon
Sátory Éva: Gyógytermékek állatkísérletes vizsgálata
Gyöngyösi Ildikó: Gyógynövények és készítményeik a meghűléses megbetegedések megelőzésében és terápiájában
Miriszlai Ernő: A köhögéscsillapítás újabb lehetősége természetes úton: MITOR

FITOTERÁPIA
1995. évi 2. szám

Kéry Ágnes: ESCOP — Európai harmonizáció a fitoterápiában
Marczal Gabriella, Kéry Ágnes: Mindig ártalmatlan-e a fitoterápiás szerek alkalmazása? Gyógynövényeink káros mellékhatásai. I.
Endrédi Sándor: A fitoterápia alkalmazása háziorvosi gyakorlatomban
Petri Gizella, Lemberkovics Éva: Komplex reumaterápia — gyógynövényekkel és illóolajokkal
Rácz-Kotilla Erzsébet, Rotaru Magda, Rácz Gábor, Dogaru Mária: A kapor (Anethum graveolens L.) fájdalomcsillapító hatása
Petrányi Ágota, Székely Judit: Gyógynövények és készítményeik az emésztőrendszer megbetegedésének megelőzésében és terápiájában
Gyöngyösi Ildikó: A meghűléses megbetegedésekben alkalmazható receptura

LEGE ARTIS MEDICINAE
1995. évi 9. szám

Halmos Balázs dr., Császár Albert dr.: A génterápia jelene és perspektívái. II. rész
Morvay Zita dr., Harkányi Zoltán dr.: Színes duplex Doppler-vizsgálatok szerepe a renovascularis hypertonia diagnosztikájában és kezelésében
Szendrői Miklós dr.: Új szemlélet a csontsarcomák kezelésében
Mechler Ferenc dr., Diószeghy Péter dr.: Az izombetegségek neurogenetikai alapjai. Újabb diagnosztikai és terápiás lehetőségek
Schmidt Erzsébet dr., Vadon Gábor dr., Zámbó Katalin dr.: A lumbalis gerinc, csípő és alkar (radius) csontdenzitásának összehasonlítása harmadik generációs DXA-val
Beke Artúr dr., Takács György dr., Sziller István dr., Tóth-Pál Ernő dr., Fedák László dr.: Epiduralis anesztéziában végzett radikális méheltávolítás karnitinhiányos beteg esetében
Magyar szerzők külföldi szakfolyóiratokban publikált közleményeinek magyar nyelvű kivonatai
Kékes Ede dr.: Gondolatok az egészségügyi informatikáról
Kékes Ede dr.: A számítástechnika alapjai — A hálózatok
Pethő Attila dr., Fazekasné Kis Mária dr., Fehértói Jánosné, Hadházi Attila: Hogyan fejlődik a DOTE számítógépes információs rendszere?
Arnold István dr., Felmérai István dr.: Egészségügyi technológiák, az Országos Egészségbiztosítási Pénztár lehetőségei
Szánthó András dr.: Ki a „kapuőr"?, avagy tartalékok az egészségügyben
Nagy András László: Minőségbiztosítás Zalaegerszegen
Galgóczy Zsuzsa: A tisztesség a legjobb politika
Sirály Péter dr.: Elképzelések az egészségügy átfogó modernizációjára
Gulácsi László dr.: Kórházi akkreditáció az USA-ban
Jeney András dr.: Hozzászólás a készülő „Magyar Nemzeti Rákkontroll Program" irányelveihez
Fenyvesi Tamás dr.: A Mayo Klinikán töltött egyhetes tanulmányútról
Jobst Ágnes: Egy utópia halálára
Szabó András: Dionüszosz születése

LEGE ARTIS MEDICINAE
1995. évi 10. szám

Magyar Pál dr.: Az asthma bronchiale patomechanizmusa kutatásának legújabb eredményei
Pucsok József dr., Kocsár Ilona: A dohányfüst kórélettani hatásai

Vértes András dr., Nagy András dr.: Gyógyszeres terheléses vizsgálatok az ischaemiás szívbetegség kimutatásában
Szűcs Péter dr.: Mi a teendő a veleszületett hypothyreosisban szenvedő gyermekekkel idősebb korban?
Monostori Zsuzsanna dr., Strausz János dr., Pápai Zsolt dr., Repa Imre dr., Heiler Zoltán dr.: A bronchoszkópia és a CT összehasonlító vizsgálata a hörgőrákok diagnosztikájában
Szabó Nóra dr., Fodor Tamás dr., Dávid Sándor dr.: Egy ritka kórforma, a mycobacteriosist követő aspergillosis előfordulása
Magyar szerzők külföldi szakfolyóiratokban publikált közleményeinek magyar nyelvű kivonatai
Matos Lajos dr.: ARMS
Matos Lajos dr.: SPRINT
J. H., fordította: Kövesi Ervin: Franciaország: Az egészség állami ellenőrzés alatt
Fenyvesi Tamás dr: A dohányzásról
Nagy András László: Nincs biztosítás betegségre

Krómer István: Holland orvos Magyarországon
Nagy András László: A stájer regionális finanszírozásról
Dósa Ágnes dr.: Jogi kiútkeresés a transzplantációs sebészetben — etikai dilemmákkal (USA)
Egészségbiztosítás alulnézetben I. rész
Bondár Éva: A háztartások egészségi állapotának önértékelése a társadalmi helyzet összefüggésében
Gulácsi László dr.: A kórházi akreditáció külföldi tapasztalatai
Kapronczay Károly dr.: Pasteur
Németh István: Az angyalarcú halál (Elizabeth Siddal és a preraffaeliták)

LEGE ARTIS MEDICINAE
1995. évi 1. különszám

Fenyvesi Tamás dr.: Bevezetés
Fenyvesi Tamás dr.: A pitvarfibrilláció. Kit, miért és mivel kezeljünk?

Tenczer József dr.: Kérdőjelek a ritmuszavarok kezelésében
Borbola József: A tartós kamrai tachycardiák diagnosztikája és gyógyszeres kezelése. Mikor szükséges az implantábilis pacemakercardioverter-defibrillátor alkalmazása?
Littmann László dr.: Kamrai tachycardiák műtéti és katéterablációs kezelése

LEGE ARTIS MEDICINAE
1995. évi 2. különszám

Eckhard Sándor dr.: Bevezetés
Kránitz Éva dr.: Aktuális meggondolások a tüdőrák kezelésével kapcsolatban
Horváth Ákos dr., Kiss Dorottya dr., Héczey András dr.: Vitás kérdések a tüdőrák sugárterápiájában
Kecskés László dr.: Vitás kérdések a primer tüdőrák sebészi kezelésében
Strausz János dr.: Bronchoscopos lehetőségek a hörgődaganatok kezelésében

GYÓGYSZER HÍRADÓ

1995 októberében törzskönyvezett gyógyszerkészítmények (II. rész)

Pentoxifyllin-Chinoin drazsé
Pentoxifyllin-Chinoin injekció

A pentoxifyllin javítja a vörösvértestek flexibilitását, csökkenti a vér viszkozitását, gátolja a thrombocyták aggregatióját, ezáltal fokozza a károsodott keringésű területek nutritív microcirculatióját.

Hatóanyag: 400 mg pentoxifyllinum drazsénként.
100 mg pentoxifyllinum ampullánként (5 ml).

Javallatok: Perifériás occlusiv artériás megbetegedés, arteriosclerotikus vagy diabeteses eredetű arteriovenosus megbetegedések (pl. lábszárfekélyek és gangraena).

Cerebrális keringési zavarok (cerebralis arteriosclerosis következményeként jelentkező koncentrációcsökkenés, vertigo, memóriazavarok, ischaemiás és apoplexiát követő állapotok).

A szem vagy a belső fül degeneratív eredetű, látás-, ill. hallászavart okozó vérkeringési zavarai.

Ellenjavallatok: Pentoxifyllinnel vagy egyéb xantinszármazékokkal (pl. koffein, teobromin, teofillin) szembeni túlérzékenység.

Agyvérzés.

Kiterjedt retinavérzés, egyéb nagyobb érből történő vérzés.

Terhesség.

Akut myocardialis infarctus. Peptikus fekély.

Relatív ellenjavallat: Hypertoniával járó súlyos coronaria- és cerebralis arteriosclerosis, súlyos cardialis arrhythmia.

Adagolás: A pentoxifyllin a betegség súlyosságától függően adható orális, parenterális, ill. kombinált (orális + parenterális) formában.

Orális kezelés:

Szokásos adagja 2—3-szor 1 drazsé, melyet étkezés után, kevés folyadékkal ajánlott bevenni. A drazsé adható a parenterális kezelés kiegészítéseként, illetve folytatásaként.

Infúziós kezelés:

A klinikai tapasztalat alapján a parenterális kezelés leghatásosabb és legjobban tolerálható formája az intravénás infúziós kezelés. Ezért lehetőség szerint ezt a kezelési módot kell előnyben részesíteni.

Az infúziós kezelést a vérkeringési zavar súlyossága, a beteg testsúlya és az egyéni tűrőképesség figyelembevételével kell végezni.

Az infúzió kezdő adagja: 100 mg (1 amp.) 250—500 ml infúziós oldatban, iv. 90—180 perc alatt beadva, naponta egyszer. A napi adag fokozatosan emelhető napi 400 mg-ig, mely 2 részre osztva (reggel és délután 200 mg) adható be 250—300 ml infúziós oldatban 120—180 perc alatt.

Infúziós folyadékként nátriumklorid-oldat, Ringer-laktátoldat, 5%-os levulóz-, vagy glükózoldat használható.

Két Pentoxifyllin-Chinoin drazsé adható a délutáni infúzió után. Amennyiben a 2 infúzió közti szünet hosszabb, az egyik drazsé az infúziók között is adható. Amennyiben a körülmények vagy a beteg toleranciája csak napi egy infúzió beadását teszi le-

hetővé, napi 3 drazsé kiegészítő adása javasolt az infúzió után, a nap folyamán elosztva (2 drazsé délben és 1 este).

Előrehaladottabb esetekben, elsősorban nagyfokú nyugalmi fájdalom, gangraena, fekély esetén (Fontaine III—IV. stádium) 24 órás iv. cseppinfúzió javasolt. A 24 órás iv. cseppinfúzióban adott pentoxifyllin adagja általában ne haladja meg az 1200 mg-ot. Az egyéni adagot az alábbi képlet alapján határozhatjuk meg: 0,6 mg pentoxifyllin/ttkg óránként. Az ily módon kiszámolt napi adag 1000 mg egy 70 kg-os beteg számára, és 1150 mg pentoxifyllin egy 80 kg-os beteg részére. Az infúziós oldat mennyiségét egyénileg, az egyéb betegségek figyelembevételével kell megállapítani, általában 1000—1500 ml/24 óra javasolt.

Injekciós kezelés:

Szokásos adagja napi 100 mg (5 ml-es ampulla), melyet fekvő testhelyzetben levő betegnek, igen lassan, minimum 5 perces időtartam alatt kell beadni. Az egyéni reakció megítélésére célszerű először fél ampulla tartalmát (50 mg, azaz 2,5 ml) izotóniás nátriumklorid-oldattal 10 ml-re felhígítva alkalmazni.

Tilos az iv. injekciót az első adását követően azonnal megismételni.

Az injekció és az infúzió nem adható be az előírtnál rövidebb idő alatt!

Mellékhatások: Gastrointestinalis panaszok (pl. epigastrialis nyomás- vagy teltségérzés, hányinger, hányás, hasmenés), fejfájás vagy szédülés fordulhatnak elő, melyek egyes esetekben a kezelés félbeszakítását teszik szükségessé. Az injekció lassabban történő beadásával vagy az infúzió cseppszámának csökkentésével ezek a panaszok általában csökkenthetők. Alkalmanként izgatottság és alvászavarok fordulhatnak elő.

Arcpír, arrhythmia (pl. tachycardia), angina pectoris vagy vérnyomásesés igen ritkán fordul elő, elsősorban nagy adag pentoxifyllin adása során. Ilyen esetekben a napi adag csökkentése vagy a kezelés félbehagyása megfontolandó.

Túlérzékenységi reakciók, mint pruritus, bőrpír, urticaria vagy a bőr lokális duzzanata (angioneurotikus oedema) ritkák és a gyógyszeres kezelés félbeszakításával általában gyorsan megszűnnek. Shockig progrediáló allergiás reakciók igen ritkán észlelhetők.

Igen ritkán vérzéses epizódok (pl. bőr-, nyálkahártya-, gastrointestinalis vérzések) jelentkezhetnek pentoxifyllinnel kezelt betegeknél anticoagulans vagy thrombocytaaggregatio-gátló kezelés mellett vagy anélkül. A pentoxifyllin-kezelés és a vérzés közötti oki összefüggés nem bizonyított, de teljes biztonsággal nem zárható ki. Egyes esetekben thrombocytopenia alakulhat ki.

Gyógyszerkölcsönhatások: *Óvatosan adható:*

— vérnyomáscsökkentőkkel (fokozhatja hatásukat, ezért adagjuk módosítása válhat szükségessé),

— inzulinnal vagy orális antidiabeticumokkal (parenterálisan adott nagy adag pentoxifyllin fokozhatja vércukorcsökkentő hatásukat, ezért adagjuk csökkentése válhat szükségessé),

— anticoagulánsokkal, thrombocyta aggregatiót gátló szerekkel (vérzésveszély).

Figyelmeztetések: Hypotoniás és labilis keringésű betegek kezelése csak fokozatosan kezdhető el, mert adása átmeneti vérnyomáscsökkenést okozhat collapsus-hajlammal és egyes esetekben anginás panaszokkal.

Szívelégtelenség esetén csak annak megfelelő kezelése után adható és nagy mennyiségű infúziós folyadék adása kerülendő.

Szoptatás idején, ill. 18 éves kor alatt biztonságos alkalmazhatósága nem kellően bizonyított.

Beszűkült veseműködés esetén fokozott ellenőrzés mellett, csökkentett adagban adható.

Retinavérzés esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni.

Gépjárművezetés és/vagy balesetveszéllyel járó munka végzése esetén fokozott elővigyázatosság szükséges.

Túladagolás esetén: hányinger, szédülés, tachycardia, eszméletvesztés, hypotonia, kávéaljszerű hányás, areflexia, valamint tónusos-clonusos görcsök léphetnek fel. Kezelése: vérnyomás, légzés folyamatos ellenőrzése, tüneti terápia, szükség esetén légzéstámogatás, lélegeztetés, súlyos vérnyomásesésnél plazmaexpander adása, görcsök esetén diazepam adása javasolt. A drazsé túladagolásakor gyomormosás, aktív szén adása is ajánlott.

Eltartás: szobahőmérsékleten (15—25 °C között).

Megjegyzés: ✠ A drazsé csak vényre adható ki, az injekció kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézeti felhasználásra.

Csomagolás: 25 db, ill. 50 db, ill. 100 db hosszúkás, kétszer domború felületű, rózsa-ibolya színű, cukros bevonatú drazsé.

25 db 5 ml-es ampulla (100 mg).

Cedax 200 mg kapszula
Cedax 400 mg kapszula
Cedax 36 mg/ml por orális szuszpenzióhoz
Cedax baby por orális szuszpenzióhoz

Hatóanyaga, a ceftibuten, szemiszintetikus, harmadik generációs orális cefalosporin származék.

A ceftibuten, a többi béta-laktám antibiotikumhoz hasonlóan, a bakteriális sejtfalszintézis gátlásával fejti ki hatását. Kémiai szerkezetéből adódóan a ceftibuten kiemelkedően stabil a béta-laktamázokkal szemben. Így számos béta-laktamáz termelő mikroorganizmus — amely rezisztens penicillinre vagy a többi cefalosporinra — érzékeny lehet a ceftibutenre.

A ceftibuten kifejezett stabilitást mutat a plazmid közvetítette cefalosporinázokkal szemben, azonban néhány kromoszomális cefalosporináz (Citrobacter, Enterobacter, Bacteroides spp.) elbontja.

A ceftibuten — épp úgy mint a béta-laktám antibiotikumok jelentős része — nem javasolható, ha a rezisztencia megváltozott baktériumsejtfal permeabilitáson vagy megváltozott kötőfehérje szintézisén alapul (Streptococcus pneumoniae).

Hatékony számos Gram-pozitív és Gram-negatív baktériummal szemben.

Gram-pozitívak: Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae (kivéve a penicillin-rezisztens törzseket).

Gram-negatívak: Haemophilus influenzae és H. parainfluenzae (béta-laktamáz pozitív és negatív), Moraxella (Branhamella) catarrhalis, E. coli, Klebsiella spp., indol-negatív és indol-pozitív Proteus, Providencia, Enterobacter spp., Salmonella spp., Shigella spp.

In vitro hatékony a következő mikroorganizmusokkal szemben is, de a klinikai hatékonyság még nem bizonyított:

Gram-pozitívak: C és G csoportú Streptococcusok;

Gram-negatívak: Brucella, Neisseria, Aeromonas hydrophila, Yersinia enterocolitica, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, és azon Citrobacter, Morganella és Serratia törzsek, amelyek nem termelnek kromoszomális cefalosporinázokat.

Nem hatékony a következő mikroorganizmusokkal szemben: Staphylococcusok, Enterococcusok, Acinetobacter, Listeria, Flavobacterium, Pseudomonas spp.

Csak csekély aktivitást mutat a legtöbb anaerobbal, így a Bacteroidesek többségével szemben is.

A ceftibutenre érzékeny baktériumok gyakori kórokozói a felső- és alsó légúti, valamint akut és komplikált húgyúti infekcióknak.

Az in vitro csak mérsékelten érzékeny baktériumokkal szemben is hatékony lehet, mivel a ceftibutennel magas extracelluláris folyadékkoncentráció érhető el.

Az orálisan adott ceftibuten gyorsan és jól felszívódik, a maximális plazmakoncentrációt 2—3 óra múlva éri el.

A várható átlagos plazma csúcs-koncentráció 200 mg egyszeri bevétele után 9,9 mg/l (7,7—11,9 mg/l); 400 mg egyszeri bevétele után 17,0 mg/l (9,5—24,9 ml/l).

A ceftibuten jól penetrál az interstitiális folyadékba, és tartósan, a szérum koncentrációval azonos koncentrációt biztosít.

A ceftibuten fő metabolitja a trans-ceftibuten, melynek antimikróbás aktivitása az alapmolekula mintegy nyolcada, és a teljes kiválasztott gyógyszermennyiség 7,2—9,2%-át teszi ki.

Az orálisan alkalmazott ceftibuten 62—68%-a változatlan formában a vesén keresztül ürül ki.

A ceftibuten eliminációs felezési ideje egészséges személyekben 2—2,3 óra. Mérsékelten beszűkült vesefunkció esetén (kreatinin clearance 30—49 ml/min) a felezési idő 7,1 órára emelkedik.

Hatóanyag kapszulák: 200 mg, ill. 400 mg ceftibutenum (ceftibutenum dihydricum formájában) kapszulánként.

A kapszula vivőanyagként mikrokristályos cellulózt, nátrium-karboxi-metil-amilopektint és magnézium sztearátot tartalmaz. A zselatin kapszula színezőanyaga titán-dioxid. Cedax 36 mg/ml por orális szuszpenzióhoz: 15 g por 60 ml-es üvegben. Cedax baby por orális szuszpenzióhoz: 7,5 g por 30 ml-es üvegben. Az elkészített szuszpenziókban 36 mg ceftibutenum van (ceftibutenum dihydricum formájában) ml-enként. A cseresznye ízű szuszpenziók tartalmaznak még inaktív összetevőként xantán gumit, szacharózt, szimetikont, kolloid szilícium-dioxidot, titán-dioxidot, poliszorbát 80-at és nátrium-benzoátot.

Javallatok: Elsősorban a következő — ceftibutenre érzékeny baktériumok által okozott — infekciókban javasolt:

Felső légúti infekciók: pharyngitis, tonsillitis, skarlát; akut sinusitis felnőttkorban; otitis media gyermekkorban;

Alsó légúti infekciók: felnőttkori akut bronchitis, krónikus bronchitis akut exacerbatioja; pneumonia, amennyiben a beteg alkalmas orális terápiára, otthon szerzett pneumonia;

Húgyúti infekciók: nem komplikált és komplikált húgyúti infekciók felnőttben és gyermekben.

Ellenjavallatok: Cefalosporinokkal szembeni, vagy a készítményben levő bármely összetevővel szembeni túlérzékenység.

Adagolás: A kezelés átlagos időtartama 5—10 nap.

Streptococcus pyogenes infekciót legalább 10 napig kell kezelni.

A kapszulá(ka)t az étkezés(ek)től függetlenül lehet bevenni.

A Cedax szokásos adagja *felnőtteknek* napi 400 mg (egyszerre vagy 2 alkalommal bevéve).

A napi 400 mg ceftibutent egyszeri alkalommal, egy adagban lehet bevenni az alábbi indikációkban: akut bakteriális sinusitis, akut bronchitis, krónikus bronchitis akut exacerbatiója, nem komplikált és komplikált húgyúti infekciók.

Az otthon szerzett pneumoniák esetében a javasolt dózis 12 óránként 200 mg ceftibuten.

*Beszűkült vesefunkciójú felnőtt*eknek a Cedax dózisát az alábbi táblázat szerint kell módosítani.

Kreatinin clearance:	Cedax adagja:
≥ 50 ml/perc	adagmódosítás nem szükséges
30—49 ml/perc	napi 200 mg, vagy 48 óránként (minden 2. nap) 400 mg
5—29 ml/perc	napi 100 mg, vagy 96 óránként (minden 4. nap) 400 mg

Hemodializált betegeknek (heti 2—3 alkalommal) a dialízisek után egyszeri 400 mg-os dózisok adása javasolt.

Gyermekek szokásos adagja az orális szuszpenziókból 9 mg/ttkg/nap (naponta legfeljebb 400 mg) egy alkalommal vagy 2 részre elosztva. A napi mennyiség egyszeri alkalommal adható az alábbi indikációkban: pharyngitis tonsillitisszel vagy anélkül, akut otitis media, nem komplikált és komplikált húgyúti infekció.

Tíz évnél idősebb, vagy 45 kg feletti gyermekek a felnőttek adagja(i)t kaphatják. Az elkészített szuszpenziót étkezés előtt vagy után 1—2 órával kel bevenni.

A *szuszpenziók elkészítésének módja:* A port tartalmazó üveget a víz hozzáadása előtt fel kell rázni. A *Cedax Baby por orális szuszpenzióhoz* (30 ml-es üveg) rendelésekor a mellékelt mérőedényt az oldalán levő nyílásig, a *Cedax 36 mg/ml por orális szuszpenzióhoz* (60 ml-es üveg) rendelésekor a mellékelt mérőedényt vízzel a jelig kell tölteni. A kimért 25, ill. 50 ml vizet 2 részletben kell a porra önteni. Az üveget addig kell rázni, amíg a gyógyszer egyneművé (homogénné) nem válik. A kész szuszpenziók 36 mg/ml hatóanyagot tartalmaznak.

Az üveget minden adagolás előtt jól fel kell rázni.

A szuszpenziót a mellékelt műanyagkanállal kell adagolni.

Az adagolókanálon levő jelzéseken az adagolandó szuszpenzió ceftibuten tartalma mg-ban van feltüntetve.

Az adagolandó szuszpenzió mennyiségét a hatóanyagtartalomra vonatkozóan mg-ban célszerű megadni.

Mellékhatások: Leggyakoribb mellékhatások a gastrointestinalis panaszok, ezen belül hányinger (3%), hasmenés (3%).

Ritkán előforduló mellékhatások: dyspepsia, gastritis, hányás, hasi fájdalmak, szédülés, fejfájás, valamint bőrreakciók (bőrkiütések, urticaria).

Nagyon ritkán mérsékelt vagy súlyos hasmenés Clostridium difficile túlnövekedés következtében.

Nagyon ritkán konvulzió is előfordult, de ez nem volt egyértelműen a terápiának tulajdonítható.

A mellékhatások többsége átmeneti, a ceftibuten kezelés leállítása után megszűnik és tüneti kezelésre jól reagál.

Ritkán észlelt laboratóriumi eltérések: hemoglobin csökkenés, thrombocytaszám változás, neutropenia és átmeneti eosinophilia.

Észleltek emellett átmeneti SGOT, SGPT és karbamid nitrogén emelkedést.

Gyógyszerkölcsönhatások: A ceftibuten nem lép interakcióba a következő gyógyszerekkel: nagy dózisú alumíniumot—magnéziumot tartalmazó antacidok, ranitidin, egyszeri alkalommal intravénásan adott teofillin. Nincs tapasztalat arra vonatkozóan, hogyan befolyásolja a ceftibuten az orálisan adagolt teofillin plazmaszintjét, illetve farmakokinetikáját. Egyéb fontos interakciót eddig nem jeleztek.

Figyelmeztetés: Beszűkült vesefunkciójú vagy dialízis alatt álló betegeknek a Cedax adagolását módosítani kell (l. Adagolás).

A ceftibuten jól dializálható. A hemodializált betegek szoros megfigyelésre szorulnak, a ceftibutent közvetlenül a dialízis befejezése után kell beadni.

Csak óvatossággal adható olyan betegeknek, akik anamnézisében komplikált gastrointestinalis megbetegedés, elsősorban krónikus colitis szerepel.

Cefalosporin antibiotikumokat csak különös óvatossággal szabad adni ismert vagy feltételezett penicillin allergia esetén. Az ismert penicillin allergiások mintegy 5%-a mutat a cefalosporinokkal szemben is keresztallergiát.

A Cedax adagolása során fellépő allergiás tünetek esetében a gyógyszer adagolását azonnal meg kell szakítani és meg kell kezdeni a klinikai képnek megfelelő terápiát.

In vitro vizsgálva a ceftibuten nem vált ki direkt Coombs pozitivitást még 40 mg/l koncentráció esetében sem.

Mint minden széles spektrumú antibiotikum tartós adagolása során, a ceftibuten szedésekor is megváltozik a normál bélflóra, amely hasmenés, esetleg Clostridium difficile okozta pseudomembranosus colitis kialakulását eredményezheti. Erre a lehetőségre gondolni kell, ha tartós hasmenés lép fel.

A Cedax kapszula hatékonyságát a szokásos mértékű étkezés nem zavarja. Ezzel szemben az orális szuszpenzióból az étkezés befolyásolja a ceftibuten felszívódását.

Terhesség: jelenleg még nincs klinikai tapasztalat a terhesség során történő alkalmazásával kapcsolatosan, ezért csak a potenciális előny/kockázat szigorú egyedi mérlegelésével adható a terhesség időszakában.

Nem választódik ki az anyatejbe.

Biztonságos alkalmazhatósága, illetve hatékonysága a 6 hónapnál fiatalabb csecsemőkben nem bizonyított.

Túladagolás: Nagyobb dózis véletlen bevétele után toxikus reakciót nem észleltek. Gyomormosás végezhető, specifikus antidótum nincs. Hemodialízissel a gyógyszer hatékonyan távolítható el a keringésből. Peritoneális dialízissel kapcsolatban nincs tapasztalat.

Fiatal önkénteseken 2 g egyszeri bevétele után sem klinikai, sem laboratóriumi eltérést nem észleltek.

Eltartása: kapszulák: 2—25 °C közötti hőmérsékleten.

Por orális szuszpenziókhoz 36 mg/ml: szobahőmérsékleten, 2—25 °C között.

Elkészítés után a szuszpenziók 14 napig használhatók fel 2—25 °C között eltartva.

Megjegyzés: ✠ ✠Csak vényre adható ki.

Csomagolás: 6 db 200 mg kapszula; 4 db 400 mg kapszula; 7,5 g, ill. 15 g por orális szuszpenzióhoz 30 ml-es, ill. 60 ml-es üvegtartályban, műanyag adagolópohárral és műanyag adagolókanállal.

Immunine 600, ill. 1200 NE
Humán IX. faktor-koncentrátum

Az Immunine gyűjtött humán plazmából készül. A donorok megválogatásán kívül az alábbi intézkedések szolgálnak a fertőzés kockázatának minimalizálására:
— Kizárólag ALT-aktivitásra ellenőrzött, HBs-antigén-, anti-HIV-1-, anti-HIV-2- és anti HCV*-negatív plazmák felhasználása.
— A fertőző agensek eltávolítására és inaktiválására szolgáló gyártástechnológiai lépések, ide értve a termékspecifikus gőzkezelést.

Az Immunine nagymértékben tisztított faktor IX. koncentrátum, amely csak nyomokban tartalmaz más alvadási faktort.

A praeklinikai vizsgálatok során még rendkívül nagy adagokban sem tapasztaltak thrombotikus mellékreakciókat.

A faktor IX in vivo recoveryje körülbelül 40%, míg a biológiai felezési ideje mintegy 20 óra.

Hatóanyag: Faktor IX. human (Christmas Factor) 600 NE**, ill. 1200 NE** porüvegenként. Összprotein 3—14 mg, ill. 6—29 mg.

Oldószer: 5 ml, ill. 10 ml injekcióhoz való desztillált víz oldószeres üvegcseként.

Javallatok: Izolált faktor IX-hiány által okozott vérzéses epizódok terápiája és profilaxisa.

Az izolált faktor IX-hiányos állapotok közé tartozik különösen
— a haemophília B és
— a faktor IX elleni inhibitoros haemophília.

Ellenjavallatok: Disseminalt intravascularis coagulatio (DIC) és/vagy hyperfibrinolysis, ha az azt előidéző felhasználódási zavart előzőleg nem hárítják el.

Csak életveszélyes vérzés esetén adható az alábbi állapotokban:
— thrombosis, instabilis angina, szívizom-infarctus veszélye;
— DIC és/vagy hyperfibrinolysis, *ha a felhasználódási folyamatot* heparin és/vagy AT III, vagy — primer hyperfibrinolysis esetén — antifibrinolyticumok adásával *félbeszakították.*

Adagolás: Iv. injekció/infúzió.

I. Haemophília B

Az adagolás a beteg plazmájának faktor IX aktivitásától, valamint a vérzés helyétől és mértékétől függ. A plazma faktor IX-szintjének alább megadott kiszámításához feltételezik, hogy testtömeg/kg-onként egy NE Immunine kb. 0,8%-kal növeli a plazma faktor IX-szintjét.

Ezért az adagolást a következő képlet alapján lehet kiszámítani:

Az Immunine adagja (NE faktor IX-ben) = testtömeg (kg-ban) × a faktor IX-szint elérni kívánt növekedése (%-ban) × 1,2.

A terápia ellenőrzéséhez és a megfelelő fenntartó adagok kiszámításához a beteg plazmája faktor IX-szintjének rendszeres meghatározása szükséges.

1. Vérzések

A különböző vérzéses állapotokban javasolt terápiásan szükséges faktor IX-szinteket, valamint a körülbelüli kezdő adagokat és a kezelés átlagos időtartamát az 1. táblázat tünteti fel.

A kisebb vérzés ellen rendszerint az egyszeri adag elegendő, egyébként 24 óra múlva egy második dózis adható. A súlyosabb vérzés néhány adagot igényel körülbelül 24 órás időközönként.

A fenntartó terápia céljából rendszerint a kezdő adag kétharmadát szokták infundálni. A szubsztitúciós terápiát addig kell folytatni, amíg a vérzés felszívódott, vagy a seb megfelelően gyógyult.

1. táblázat

A vérzés típusa	Elérni kívánt F IX-szint (a normál %-ában)	Kezdő adag (NE/ttkg)	A kezelés átlagos időtartama (nap)
Kisebb: korai haemarthrosis, kisebb orrvérzés és gingivavérzés, vagy enyhe haematuria	20	25	1
Mérsékelt: súlyos ízületi vérzések, nagyobb nyílt vérzés, kisebb trauma korai haematoma, súlyos haematuria, kisebb haemoptysis, haematemesis, vagy melaena	40	50	2 vagy a megfelelő sebgyógyulásig
Nagyobb: súlyos haematoma, pl. intracranialis, intraabdominalis vagy intrathoracalis vérzés, nagyobb trauma, súlyos haemoptysis, haematemesis, vagy melaena	≥ 60	70	2—3 vagy a megfelelő sebgyógyulásig

2. *Sebészet*

A sebészetben javasolt terápiásan szükséges faktor IX-szinteket, valamint a körülbelüli kezdő és fenntartó adagokat a 2. táblázat tünteti fel. A kezdő adagot a műtét előtt egy órával kell beadni. A műtéti beavatkozás típusától függően, a szubsztitúciós terápiát egy-több hétig kell folytatni, mindenképpen addig, amíg a seb megfelelően gyógyul.

A kezelések közötti intervallumok eleinte 12 órásak legyenek, a későbbi postoperativ időszakban általában a 24 órásak a megfelelőek.

2. táblázat

A műtét típusa	A műtét napján (praeoperatíven)		Korai postoperatív időszak (1—2. hét)		Késői postoperatív időszak (a 2. hét után)	
	Kívánt F IX-szint (normál érték %-a)	Adag (NE/ttkg)	Kívánt F IX-szint (normál érték %-a)	Adag (NE/ttkg)	Kívánt F IX-szint (normál érték %-a)	Adag (NE/ttkg)
Kisebb műtétek, foghúzások	40—60	60	30	40	—	—
Nagyobb műtétek	≥ 60	70	40	50	20	30

* Ez a készítmény az EU ajánlásaival egyetértésben olyan gyűjtött humán plazmából készül, amely csak HCV-ellenanyag-reakciót nem adó egyes donor-plazmaegységekből áll. Klinikai vizsgálatokkal kell majd eldönteni, hogy ez az intézkedés viralis, vagy molekuláris kórokozók átvitelének kisebb, változatlan, vagy fokozott kockázatával jár-e együtt.

** 1. International Standards for Factors II, IX and X in coagulation factor concentrates (Code 84/681).

3. Profilaktikus fenntartó terápia

A súlyos haemophília B profilaktikus fenntartó terápiájában a hetenként kétszeri 20—30 NE/ttkg-os adagolás hatásosnak bizonyult. A profilaktikus adagolás rendjét azonban az egyéni igényekhez kell igazítani.

II. A faktor IX elleni inhibitoros haemophília

Mivel az inhibitor az infundált faktor IX egy részét közömbösíti, az adagot egyénileg az alvadásvizsgálatok eredménye alapján kell kiszámítani. A faktor IX-szubsztitúciós terápia csak azoknak a „low responder" betegeknek hatásos, akiknek az inhibitortitere 10 Bethesda-egységnél kisebb. A „high responder" betegeknek, valamint azoknak a „low responder" betegeknek, akiknek inhibitor-titere 10 Bethesda-egységnél nagyobb, a FEIBA TIM 4-et ajánlatos adni.

Mellékhatások: Mint minden plazmaszármazék infúziója, ritkán túlérzékenységi reakciót (pl. láz, urticaria, hányinger, hányás, légszomj, vérnyomásesés, shock) válthat ki. Ritka esetekben a faktor IX koncentrátumokkal végzett szubsztitúciós terápia a faktor IX-et gátló ellenanyagok képződéséhez vezethet.

Amint a praeklinikai tanulmányok igazolták, az Immunine esetén lényegesen kisebb a thromboemboliás szövődmények kockázata, mint a standard prothrombin komplex készítmények hatására. Az ilyen reakciók lehetőségét azonban nem lehet teljesen kizárni. Különösen áll ez olyan betegekre, akik thrombosis veszélyének vannak kitéve és/vagy nagy dózisú terápiában részesülnek.

Ha túlérzékenységi reakciók lépnek fel az Immunine beadása közben, az infúziót félbe kell szakítani. Az enyhébb reakciók antihistaminicumokkal leküzdhetők, míg a súlyos hypotoniás reakciók terápiája a modern shock-kezelés szabályai szerint történjék.

Gyógyszerkölcsönhatások: Nem ismertek.

Az Immuninet nem szabad más intravénás oldatokkal együtt infundálni, kivéve, ha az inkompatibilitásuk biztosan kizárható. Tanácsos a közös vénás csatlakozást az Immunine infúziója előtt és után izotóniás sóoldattal átöblíteni.

Figyelmeztetés: Ha az Immunine-kezelésben részesülő haemophília B-ben szenvedő betegen műtéti beavatkozásra kerül sor, perioperatív thrombosis-profilaxis ajánlott kisadagú heparinnal abban az esetben, ha ilyen profilaxis indikált lenne alvadászavarban nem szenvedő betegeknek is.

A thrombosis veszélyének kitett betegek (pl. az anamnesisben májmegbetegedés, thrombophília, angina pectoris, vagy szívinfarctus esetén) faktor IX szintje ne emelkedjék a normális érték 60%-a fölé. Az ilyen betegeket ajánlatos továbbá esetleges DIC és/vagy thrombosis kialakulása szempontjából monitorozni. Ugyanez vonatkozik azokra a betegekre is, akik nagyobb műtét céljából nagy adagokban faktor IX koncentrátumot kapnak.

A DIC-gyanús betegek szubsztitúciós terápiáját azonnal félbe kell szakítani és — ha szükséges — AT III- és/vagy heparinkezelésüket kell elkezdeni.

Mivel fertőző agensek átvitelét nem lehet teljesen kizárni, a HBV szeronegatív betegeket — ha lehet — a faktor IX koncentrátummal való kezelés előtt hepatitis B ellen be kell oltani.

A tudomány mai állása szerint alvadási faktorkoncentrátumokkal ismert, vagy ismeretlen fertőző agensek átvitelét általában nem lehet teljes biztonsággal kizárni. Olyan készítményekkel végzett klinikai vizsgálatokban, amelyek az előállításuk során ugyanolyan gőzkezelésen estek át, mint az Immunine, egyetlen korábban kezeletlen és az ICTH javaslata szerint monitorozott betegen sem találtak a hepatitis-B, a non-A-non-B-hepatitis, vagy a hepatitis-C átvitelére utaló bizonyítékot. Ezen vizsgálatok egyike sem mutatta ki a HIV átvitelét.

Eltartása: 2—8 °C között.

Megjegyzés: ✠ Kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézeti felhasználásra.

Csomagolás: 1 üveg 600 NE + oldószer 5 ml + eszközkészlet; 1 üveg 1200 NE + oldószer 10 ml + eszközkészlet.

Ceclor 250 és 500 mg kapszula
Cecloretta 125 mg/5 ml granulátum szuszpenzióhoz
Ceclor 250 mg/5 ml granulátum 60 ml szuszpenzióhoz
Ceclor 250 mg/5 ml granulátum 75 ml szuszpenzióhoz
Ceclor forte 375 mg/5 ml granulátum szuszpenzióhoz
Ceclor retard 375, 500 és 750 mg tabletta

A készítmények hatóanyaga, a cefaclor p. os hatásos félszintetikus cefalosporin készítmény.

Felszívódás, szérumkoncentráció: Ceclor kapszula, Cecloretta, Ceclor és Ceclor forte szuszpenzió: A szájon át éhgyomorra adott cefaclor jól felszívódik. A teljes abszorpció mértéke az éhgyomorra, ill. az étkezés során történő bevitelkor megegyezik, habár étellel egyidőben történő bevételkor a csúcskoncentráció az üres gyomor esetében észlelt érték 50—75%-a és általában $^3/_4$—1 órával később jelenik meg.

A 250, 500 mg-os, ill. 1 g-os dózis éhgyomorra történő bevitelével 7, 13, ill. 23 mg/l-es átlag csúcskoncentráció érhető el 30—60 percen belül.

Nyolc órán belül a készítmény 60—85%-a változatlan formában ürül a vizelettel, nagyobb része már az első 2 órában. Ezen 8 órás időszakban a vizeletben a csúcskoncentráció — 250, 500 mg, ill. 1 g bevételét követően — 600, 900, ill. 1900 mg/l.

Ceclor retard tabletta: Jól felszívódik a gyomor-béltraktusból. Étel elősegíti a felszívódását. Egy órával a legutolsó étkezést követően a gyógyszer 90%-a szívódik fel, éhezéskor csupán 77%-a.

Az elnyújtott felszívódású cefaclor szérum csúcskoncentrációja alacsonyabb és 40—90 perccel később jelentkezik, mint a hagyományos cefaclor gyógyszerformáé. Étkezés után 375 mg, 500 mg és 750 mg Ceclor retard bevétele után az átlagos szérum csúcskoncentrációk (4, 8, ill. 11 mg/l) 2,5—3 óra múlva mérhetők. Napi kétszeri adagolás esetén gyógyszer akkumulációt nem tapasztaltak.

Elimináció: Egészségesek szérumában a cefaclor felezési ideje függetlenül az alkalmazott készítménytől, 0,6—0,9 óra.

Beszűkült veseműködés esetén ez kis mértékben megnő.

Idősebbekben (65 éven felüliek) az enyhén beszűkült vesefunkciók normál szérum kreatinin mellett magasabb cefaclor plazmakoncentrációkat eredményeznek, aminek azonban nincs klinikai jelentősége.

A dózis csökkentésére normális veseműködésre utaló laboratóriumi értékek esetén időskorban sincs szükség.

Anuriában a cefaclor molekula felezési ideje a plazmában 2,3—2,8 órára nyúlik meg. A kiválasztás módja jelentősen csökkent vesefunkció esetén nem ismert.

A cefaclor a szervezetben valószínűleg nem metabolizálódik.

A hemodialízis a felezési időt 25—30%-kal megrövidíti.

Mikrobiológia: A cefaclor a sejtfal-szintézis gátlásával fejti ki baktericid hatását. Az egyes baktériumok által termelt béta-laktamáznak ellenáll. Ezért a béta-laktamáz termelő, a penicillinekre és egyes cefalosporinokra rezisztens kórokozók a cefaclorra érzékenyek lehetnek.

A cefaclor az alábbi kórokozók ellen hatásos:

Gram-pozitív kórokozók: Staphylococcus aureus (beleértve a béta-laktamáz termelőket), Staphylococcus epidermidis (beleértve a béta-laktamáz termelőket), Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes (A csoportú streptococcusok). A cefaclor hatástalan a methicillin-rezisztens staphylococcusokkal szemben.

Gram-negatív kórokozók: Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus influenzae (beleértve a béta-laktamáz termelő, ampicillin rezisztens törzseket), Moraxella (Branhamella) catarrhalis (beleértve a béta-laktamáz termelőket), Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis.

In vitro a cefaclor hatékonynak bizonyult még az alábbi kórokozók ellen is, de a klinikai hatékonyságát még nem bizonyították:

Gram-negatív kórokozók: Citrobacter diversus, Neisseria gonorrhoeae.

Anaerob kórokozók: Propionibacterium acnes, Bacteriodes species (kivéve Bacteriodes fragilis), Peptococcusok, Peptostreptococcusok.

Hatástalan a cefaclor az alábbi baktériumokra:

Methicillin-rezisztens staphylococcusok, Pseudomonas fajok, Acinetobacter calcoaceticus, a legtöbb enterococcus, Enterobacter fajok, az indol-pozitív Proteusok, Serratia fajok, Morganella morganii, Providencia rettgeri.

A kórokozó cefaclor érzékenységének megállapítása céljából lehetőség szerint tenyésztés és antibiotikum érzékenységi vizsgálat végzendő. A kezelést a mikrobiológiai vizsgálatok végzése alatt el lehet kezdeni, és szükség esetén az eredmények ismeretében kell a választott antibiotikumot módosítani.

Hatóanyag *Ceclor kapszulák:* 250 mg, ill. 500 mg cefaclorum (cefaclorum monohydricum formájában) kapszulánként.

Cecloretta 125 mg/5 ml granulátum szuszpenzióhoz: 1,875 g cefaclorum, (cefaclorum monohydricum formájában) üvegenként (75 ml szuszpenzióhoz).

Ceclor 250 mg/5 ml granulátum 60 ml szuszpenzióhoz: 3 g cefaclorum (cefaclorum monohydricum formájában) üvegenként.

Ceclor 250 mg/5 ml granulátum 75 ml szuszpenzióhoz: 3,750 g cefaclorum (cefaclorum monohydricum formájában) üvegenként.

Ceclor forte szuszpenzió 375 mg/5 ml granulátum szuszpenzióhoz: 5,625 g cefaclorum (cefaclorum monohydricum formájában) üvegenként (75 ml szuszpenzióhoz).

Ceclor retard tabletták: 375 mg, 500 mg, ill. 750 mg cefaclorum (cefaclorum monohydricum formájában) retard tablettánként.

Javallatok: Cefaclor adása a következő infekciókban indikált:

Pharyngitis és tonsillitis (kórokozó: Streptococcus pyogenes). Az A-csoportú streptococcus fertőzések kezelésére és megelőzésére, valamint a reumás láz profilaxisára az elfogadott elsőként választandó antibiotikum a penicillin. A cefaclor szintén alkalmas arra, hogy az oropharynxból eradikálja a streptococcusokat, de a reumás láz és a bakteriális endocarditis megelőzésében a cefaclor hatékonysága még nem bizonyított.

Akut bronchitis és krónikus bronchitis akut exacerbatiója (kórokozók: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes).

Pneumonia (kórokozók: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pyogenes).

Bőr és bőr alatti szövetek fertőzései (kórokozók: Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis).

Ceclor kapszula, Cecloretta, Ceclor és Ceclor forte szuszpenzió javallt továbbá az alábbi indikációkban is:

Otitis media (kórokozók: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, staphylococcusok, Streptococcus pyogenes, Moraxella catarrhalis).

Sinusitis

Akut és krónikus húgyúti infekciók; pyelonephritis és cystitis (kórokozók: Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella fajok, koaguláz-negatív staphylococcusok).

Gonococcus okozta urethritis

A Ceclor retard tabletta javallt továbbá az alábbi indikációkban is:

Szövődménymentes alsó húgyúti infekciók: cystitis és aszimptomatikus bacteriuria (kórokozók: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Staphylococcus saprophyticus).

Ellenjavallat: Ismert cefalosporin-túlérzékenység esetén.

Relatív ellenjavallat 1 hónapos kor alatt (hatásossága és biztonságos alkalmazása nem bizonyított).

A retard készítmény hatásosságát és biztonságos alkalmazását gyermekekben még nem bizonyították.

Adagolás: Szájon át alkalmazandó.

A cefaclor beszűkült veseműködés mellett is adható. Ilyenkor az adagot általában nem kell módosítani.

Ceclor kapszula, Cecloretta, Ceclor és Ceclor forte szuszpenzió:

Felnőtteknek: Szokásos adagja 8 óránként 250 mg. Súlyosabb infekcióban (pl. pneumonia), vagy kevésbé érzékeny kórokozó okozta infekció esetén a fenti adag kétszerese adható. Maximális napi adagja 4 g.

Gyermekeknek: Az ajánlott szokásos napi adag 20 mg/ttkg/nap, 8 óránként egyenlő adagokban elosztva. Súlyosabb infekciókban, otitis mediaban, ill. mérsékelten érzékeny baktériumok okozta infekciók esetén 40 mg/ttkg/nap ajánlott egyenlő részekre elosztva; a maximális napi adag 1 g.

A 18 kg alatti testtömegű gyermekek számára a pontos adagolás a Cecloretta 125 mg/5 ml-es hatáserősségű szuszpenzióval biztonságosan megoldható. Otitis media és pharyngitis kezelésében a napi összadag kétfelé osztva, 12 óránként is alkalmazható.

A kezelés időtartama: Adagolását min. 5 napon át kell folytatni, általában azonban tünetmentesség után még 2 napig ajánlatos a szedése.

Béta-hemolizáló streptococcus fertőzések kezelésében, valamint sinusitisben legalább 10 napon át kell terápiás dózisban adagolni.

Szuszpenzió készítés: A szuszpenzió elkészítése két részletben történik. A kupak eltávolítása után kis mennyiségű csapvizet kell a porhoz adni. A kupak visszazárása után jól összerázzuk, majd a címkén színes vonallal jelzett szintig csapvízzel feltöltjük a tartályt. Alapos összerázás után a készítmény felhasználható.

A *Cecloretta szuszpenzióhoz* mellékelt adagolópoharakon levő 2,5 ml-es jelzésnek megfelelő mennyiség megfelel 62,5 mg-nak, az 5 ml-es jelzés 125 mg-nak.

A *Ceclor szuszpenzióhoz* mellékelt adagolópoharakon levő 2,5 ml-es jelzésnek megfelelő mennyiség megfelel 125 mg-nak, az 5 ml-es jelzés 250 mg-nak.

A *Ceclor forte szuszpenzióhoz* mellékelt adagolópoharakon levő 2,5 ml-es jelzésnek megfelelő mennyiség megfelel 187,5 mg-nak, az 5 ml-es jelzés 375 mg-nak.

Ceclor retard tabletta: A Ceclor retard alkalmazásakor a szérumban az elérhető cefaclor csúcskoncentráció alacsonyabb, mint a hagyományos cefaclor gyógyszerformák alkalmazása esetén, de ezzel szemben a huzamosabb ideig mérhető hatásos koncentráció lehetővé teszi napi kétszeri adását.

Ceclor retard adásakor az étkezést nem kell figyelembe venni, bár az étel elősegítheti a felszívódást.

A tablettát nem szabad elvágni, összetörni vagy szétrágni.

Felnőtteknek pharyngitis, tonsillitis, valamint a bőr infekciói esetén az ajánlott dózis 375 mg naponta 2-szer.

Alsó húgyúti fertőzésben naponta 2-szer 375 mg, vagy 1-szer 500 mg a hatásos mennyiség.

Bronchitisben 375 mg vagy 500 mg naponta 2-szer, pneumoniában 750 mg naponta 2-szer az elfogadott dózis.

Az A-csoportú streptococcus fertőzésben (Streptococcus pyogenes) legalább 10 napig kell a beteget Ceclor retard kezelésben részesíteni.

Mellékhatások: A klinikai kipróbálás során a cefaclorral kapcsolatba hozható mellékhatások enyhék és átmenetiek voltak. A leggyakoribb mellékhatások (1—3% gyakorisággal) a hasmenés, hányás, túlérzékenység.

A cefaclor használata során a következő mellékhatásokat észlelték:

Gastrointestinalis: Hasmenés, hányinger, hányás és emésztési zavarok.

Pseudomembranosus colitis tünetei a kezelés alatt, illetve a terápia befejezése után egyaránt jelentkezhetnek.

Hypersensitivitas: kiütés, urticaria, bőrviszketés, pozitív Coombs reakció, eosinophilia. Ritkán leírtak szérumbetegségszerű reakciót erythema multiforme vagy múló bőrkiütés képében, de előfordult más bőrtünetek kíséretében lázas, vagy láz nél-

küli arthritis ill. arthalgia. A klasszikus szérumbetegségtől megkülönbözteti a lymphadenopathia és fehérjevizelés ritka előfordulása, a keringő immunkomplexek hiánya, valamint a maradvány tünetek nélküli gyógyulás. Valószínű, hogy a szérumbetegség-szerű reakció hypersensitivitas következtében jön létre, általában egy második, vagy ismételt cefaclor kezelés alatt, vagy azt követően. Gyermekeken gyakrabban írták le, mint felnőtteken.

A tünetek többnyire a kezelés megkezdése után néhány nappal jelentkeznek és a terápia felfüggesztése után néhány nappal kezdenek megszűnni. Antihisztaminok és glükokortikoidok hatékonyan csökkentik a tüneteket.

Rendkívül ritkán súlyosabb túlérzékenységi reakciók, mint Stevens—Johnson-szindróma, toxikus epidermális necrolysis, erythema multiforme vagy anaphylaxiás reakció (amely gyakoribbnak tűnik a penicillin-allergiás betegek között) léptek fel.

Húgy-ivarszervi: hüvelyi moniliasis és vaginitis, genitális viszketés.

Cefaclor kezelés kapcsán még az alábbi mellékhatásokat észlelték, de az ok-okozati összefüggés a legtöbb esetben nem volt bizonyítható:

Hematológiai: Más béta-laktám antibiotikumokhoz hasonlóan cefaclorral kapcsolatban is leírtak átmeneti lymphocytosist, leukopeniát, thrombocytopeniát, ritkán hemolytikus anaemiát, aplasztikus anaemiát, agranulocytosist és reverzibilis neutropéniát, melyek klinikai jelentőséggel bírhatnak.

Központi idegrendszeri: fejfájás, szédülés, aluszékonyság, álmatlanság, ingerlékenység, átmeneti hiperaktivitás, vérnyomásemelkedés, zavartság, hallucinációk. A béta-laktám antibiotikumok fokozhatják a görcskészséget elsősorban beszűkült vesefunkciójú betegekben, ha a dózist ennek megfelelően nem csökkentették. Amennyiben a görcs fellépte gyógyszerrel hozható kapcsolatba, a kezelést azonnal fel kell függeszteni, és ha klinikailag indokolt, anticonvulsiv terápiát is kell alkalmazni.

Máj: átmeneti SGOT, SGPT és alkalikus-foszfatáz emelkedés, cholestasis.

Vesefunkciók: Enyhe és átmeneti karbamid-nitrogén, vagy szérum kreatinin emelkedés, vizelet-lelet eltérések, ritkán reverzíbilis interstitialis nephritis, renális működési zavar és toxikus nephropathia.

Gyógyszerkölcsönhatások: Cefaclor és orális antikoagulánsok együttes adásakor megnyúlhat a prothrombin-idő, klinikailag jelentős vérzéssel vagy anélkül.

Probenecid csökkenti a cefaclor renális exkrécióját.

A *Ceclor retard* felszívódásának mértékét csökkentik az 1 órán belül alkalmazott magnézium- és alumínium-hidroxid tartalmú savközömbösítők. H_2-receptor-blokkolók sem a felszívódás mértékét, sem a sebességét nem változtatják meg.

Figyelmeztetések: A cefaclor adását megelőzően körültekintően tisztázni kell, hogy korábban volt-e a betegnek túlérzékenységi reakciója penicillinnel, cefalosporin antibiotikummal vagy egyéb gyógyszerekkel szemben. Penicillinallergia esetén ezt a készítményt csak szoros orvosi megfigyelés mellett szabad alkalmazni, mivel közismert a béta-laktám antibiotikumok között gyakran fennálló keresztallergia.

Az antibiotikumokat, így a cefaclort is, csak óvatosan szabad alkalmazni, ha a beteg kórelőzményében bármilyen allergiás reakció, különösen gyógyszerallergia szerepel. Allergiás reakció jelentkezése esetén fel kell függeszteni a kezelést. Súlyos, heveny túlérzékenységi reakció megfelelő gyógyszeres kezelés (epinefrin, antihisztaminok, kortikoszteroidok) alkalmazását és más életmentő beavatkozást tehet szükségessé.

Antibakteriális terápia során rezisztens kórokozók megjelenésével és ezek elszaporodásával számolni kell, különösen elhúzódó kezelés esetén. Ebből a szempontból is a beteg gondos ellenőrzése ajánlatos.

Ha a kezelés alatt szuperinfekció következik be, meg kell tenni a szükséges intézkedéseket.

Pseudomembranosus colitis szinte minden széles spektrumú antibiotikum (félszintetikus penicillinek, cefalosporinok, makrolidok stb.) használatakor felléphet, ezért gondolni kell erre a kórképre, ha antibiotikum alkalmazása kapcsán hasmenés lép fel. A széles spektrumú antibiotikumok terápiás alkalmazása megváltoztatja a vastagbél normál flóráját és elősegítheti a clostridiumok elszaporodását.

Kimutatták, hogy a Clostridium difficile által termelt toxin az antibiotikum okozta colitisek elsődleges oka. A colitis súlyossága változó lehet, az enyhétől az életveszélyesig. Enyhe esetben a pseudomembranosus colitis megszűnik az antibiotikus kezelés felfüggesztésére. Mérsékelt és súlyos esetekben a megfelelő kezelés is szükséges.

Széles spektrumú antibiotikumok óvatosan alkalmazandók, ha a kórelőzményben gyomor-bélrendszeri megbetegedés, különösképpen, ha colitis szerepel.

Cefalosporin terápia során észleltek direkt Coombs-teszt pozitivitást. Hematológiai vizsgálatok alkalmával, transzfúzió kapcsán végzett keresztreakciós próbánál, vagy a szülés előtt cefalosporinnal kezelt anyák újszülöttjeinél Coombs-teszt végzésekor gondolni kell arra, hogy a teszt pozitív eredménye a gyógyszer alkalmazásának következménye lehet.

A cefaclor óvatosan alkalmazandó jelentősen beszűkült vesefunkció esetén. Mivel a cefaclor felezési ideje anuriában 2,3—2,8 óra, mérsékelt és súlyos vesekárosodás általában nem teszi szükségessé a dózis módosítását.

Terhesség és szoptatás idején alkalmazása általában nem ajánlott. Súlyos, a gyógyszerre érzékeny baktérium okozta fertőzés esetén az előny/kockázat arányt alaposan mérlegelni kell.

Állatkísérletekben a cefaclornak tulajdonítható csökkent fogamzóképességet vagy magzatkárosító hatást nem észleltek. Terhes nőkben azonban nincs elegendő tapasztalat.

A cefaclor kiválasztódik az anyatejjel. 500 mg hagyományos gyógyszerformájú cefaclor bevételét követően 1 óra múlva csak nyomnyi mennyiséget, 2, 3, 4 és 5 óra múlva 0,18, 0,20, 0,21, 0,16 mg/l átlagos cefaclor szintet mértek az anyatejben. Az elnyújtott felszívódású cefaclorral nem végeztek ilyen vizsgálatokat.

Interakció laboratóriumi tesztekkel: Cefaclor kezeléskor falspozitív cukorreakció jelenhet meg a vizeletben. Ezt észlelhetik Benedict- és Fehling-oldatokkal, Clinitest tablettákkal, de enzimatikus mérőmódszerekkel ez nem fordul elő.

Túladagolás: Tünetek: hányinger, hányás, epigastrialis fájdalom és hasmenés.

Kezelés: Nincs specifikus antidotuma. Tüneti támogató kezelés szükséges. A forszírozott diuresis, a peritoneális dialízis és a hemoperfúzió kedvező hatása nem bizonyított cefaclor túladagolás esetén.

Eltartás: Szobahőmérsékleten (15—25 °C) tárolandó.

A szuszpenzió elkészítés és felrázás után hűtőben, szorosan lezárva tárolandó. Használat előtt felrázandó, 14 napig jelentős hatáscsökkenés nélkül eltartható.

Megjegyzés: ✠Csak orvosi vényre.

Csomagolás: Ceclor 250 mg kapszula: 12, ill. 15 db kapszula, Ceclor 500 mg kapszula: 12, ill. 15 db kapszula, Cecloretta 125 mg/5 ml granulátum szuszpenzióhoz: 1 üveg (75 ml szuszpenzióhoz), Ceclor 250 mg/5 ml granulátum 60 ml szuszpenzióhoz: 1 üveg, Ceclor 250 mg/5 ml granulátum 75 ml szuszpenzióhoz: 1 üveg, Ceclor forte 375 mg/5 ml granulátum szuszpenzióhoz: 1 üveg (75 ml szuszpenzióhoz), Ceclor retard 375 mg tabletta: 10 db tabl., Ceclor retard 500 mg tabletta: 10 db tabl., Ceclor retard 750 mg tabletta: 10 db tabl.

Dr. Hardy Gézáné — OGYI Törzskönyvező Osztály
(*Budapest*, Zrínyi u. 3. 1051)

90 Ft

Orvosi Hetilap

1995. december 31. 136. évfolyam — 53. szám

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

Sejtadhéziós molekulák a B-sejtes non-Hodgkin lymphoma/leukaemiák kórfejlődésében
Csanaky György dr. 2883

KLINIKAI EPIDEMIOLÓGIA

Stroke és diabetes mellitus
Bassam Ali dr., Dudás Mihály dr., Iványi János dr. 2895

TERÁPIÁS KÉRDÉSEK

Triptorelin kezeléssel szerzett kezdeti tapasztalataink idiopathiás pubertas praecoxos betegeken
Ságodi László dr., Sólyom Enikő dr. 2899

AKTUÁLIS KÉRDÉSEK

Klinikai tapasztalatok ólommal szennyezett őrölt fűszerpaprika okozta mérgezés során
Kákosy Tibor dr., Soós Gábor dr., Lászlóffy Marianna dr., Écsy Mária dr., Papp Csilla dr., Hudák Aranka dr., Goór Ildikó dr., Környei Zsuzsanna dr., Náray Miklós dr., Guha Györgyi 2903

KAZUISZTIKA

Jehovista beteg súlyos anaemiával járó myelomájának kezelése: vérkészítmény helyett erythropoetin
Telek Béla dr., Kiss Attila dr., Ujj György dr., Rák Kálmán dr. 2909

AJÁNLÁSOK

A Nemzeti Osteoporosis Program irányelvei
Poór Gyula dr., Holló István dr. és a Magyar Osteoarthrologiai Társaság vezetősége 2913

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2919

MEGJELENT 2911

HÍREK 2929

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2907

GYÓGYSZER HÍRADÓ 2930

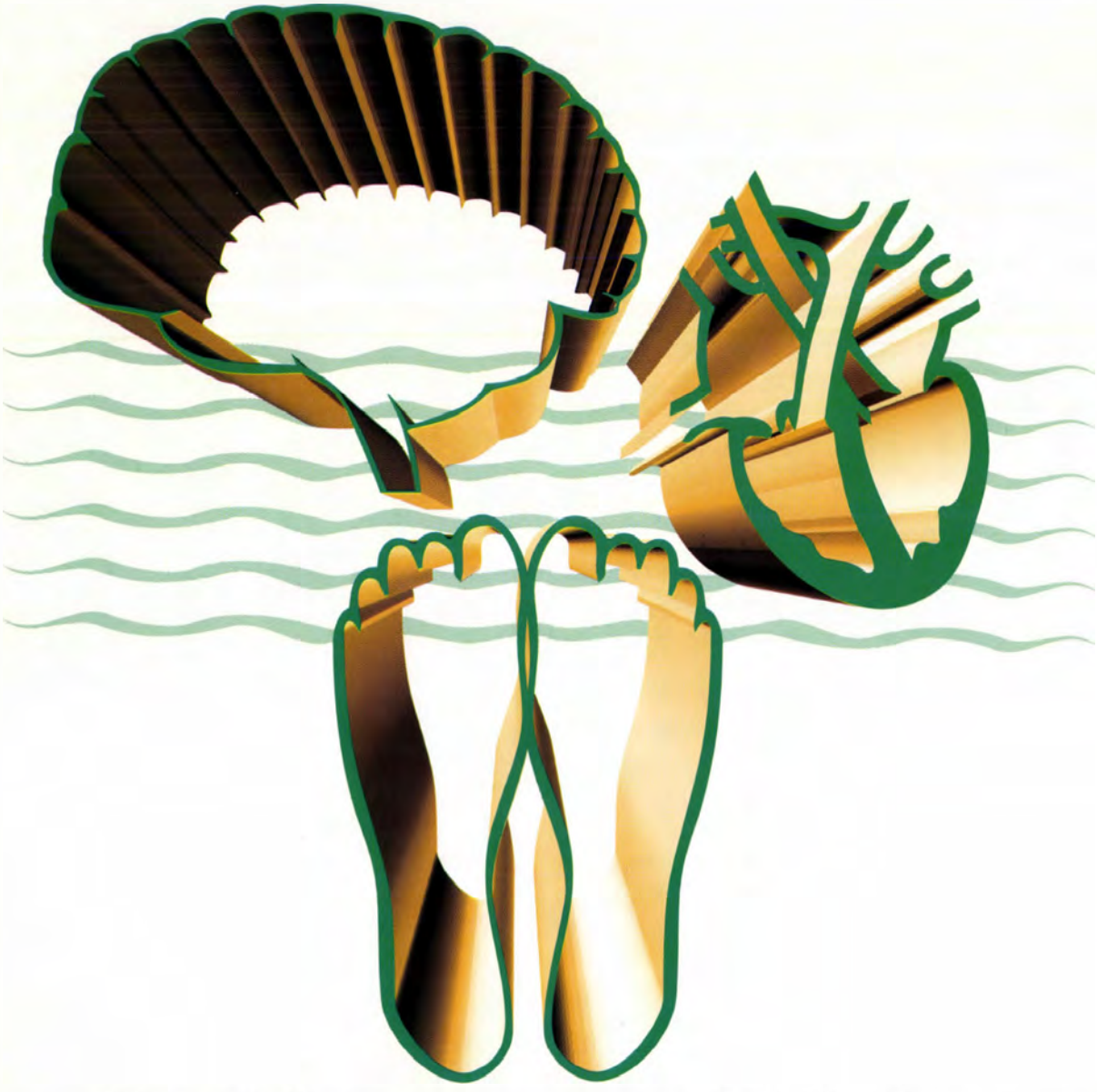
Springer

Markusovszky Alapítvány

ORV. HETIL. HU ISSN 0030-6002 136 (1995) 53 2881–2926 — Printed on acid-free paper

TICLID®

250 mg filmtabletta



Vezető szerep a trombózis és a vaszkuláris kórképek kezelésében

A gyógyszeralkalmazási előirat teljes szövegét az "Útmutató a gyógyszerkészítmények rendelésére" c. kiadvány tartalmazza.

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.
H-1045 Budapest, Tó u. 1-5. Telefon: 169-0900 Fax: 169-0282

sanofi WINTHROP

Hungarian Medical Journal

December 31, 1995. Volume 136. No. 53.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

ELMÉLETI TOMB KÖZOS
KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

Cell adhesion molecules participate in numerous cell-cell as well as cell-matrix interactions
Csanaky, Gy. 2883

CLINICAL EPIDEMIOLOGY

Stroke and diabetes mellitus
Bassam, A., Dudás, M., Iványi, J. 2895

THERAPEUTICAL QUESTIONS

Our starting experiences obtained by treating patients suffering from idiopathias pubertas praecox with triptoreline
Ságodi, L., Sólyom, E. 2899

ACTUAL QUESTIONS

Lead intoxication epidemic caused by contaminated ground paprika ingestion
Kákosy, T., Soós, G., Lászlóffy, M., Écsy, M., Papp, Cs., Hudák, A., Goór, I., Környei, Zs., Náray, M., Guha, Gy. 2903

CASE REPORTS

Treatment of a Jehovah's Witness suffering from multiple myeloma and severe anaemia: erythropoietin instead of blood products
Telek, B., Kiss, A., Ujj, Gy., Rák, K. 2909

OFFICIAL STATEMENTS 2913

FROM THE LITERATURE 2919

PUBLISHED PAPERS 2911

NEWS 2929

DRUG NEWS 2930

Előfizetésben terjeszti a Magyar Posta Rt.
Előfizethető a hírlapkézbesítőknél és a Hírlapelőfizetési Irodában (Budapest, XIII., Lehel u. 10/a., levélcím: HELIR, Budapest 1900 tel.: 270-2229), ezen kívül Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapüzletági Igazgatósága kerületi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban vagy postautalványon, valamint átutalással a HELIR 215—96162 pénzforgalmi jelzőszámra.
Előfizetési díj egy évre 4704,— Ft, félévre 2352,— Ft, negyedévre 1176,— Ft, 1 hónapra 392,— Ft, egyes szám ára 90,— Ft

Orvosi Hetilap

136. évfolyam 53. szám — 1995. december 31.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította — Established by

MARKUSOVSZKY LAJOS
1857

Főszerkesztő — Editor in Chief

FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes — Deputy Editor

KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság — Editorial Board

Árky István dr., Boda Domokos dr., Braun Pál dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztők — Editors

Betkó János dr., Btage Zsuzsanna dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézáné dr., Hidvégi Jenő, Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Papp Miklós dr. (fmts), Pár Alajos dr., Regöly-Mérei János dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület — Advisory Board

Brooser Gábor dr., de Châtel Rudolf dr., Forgács Iván dr. és Lépes Péter dr.

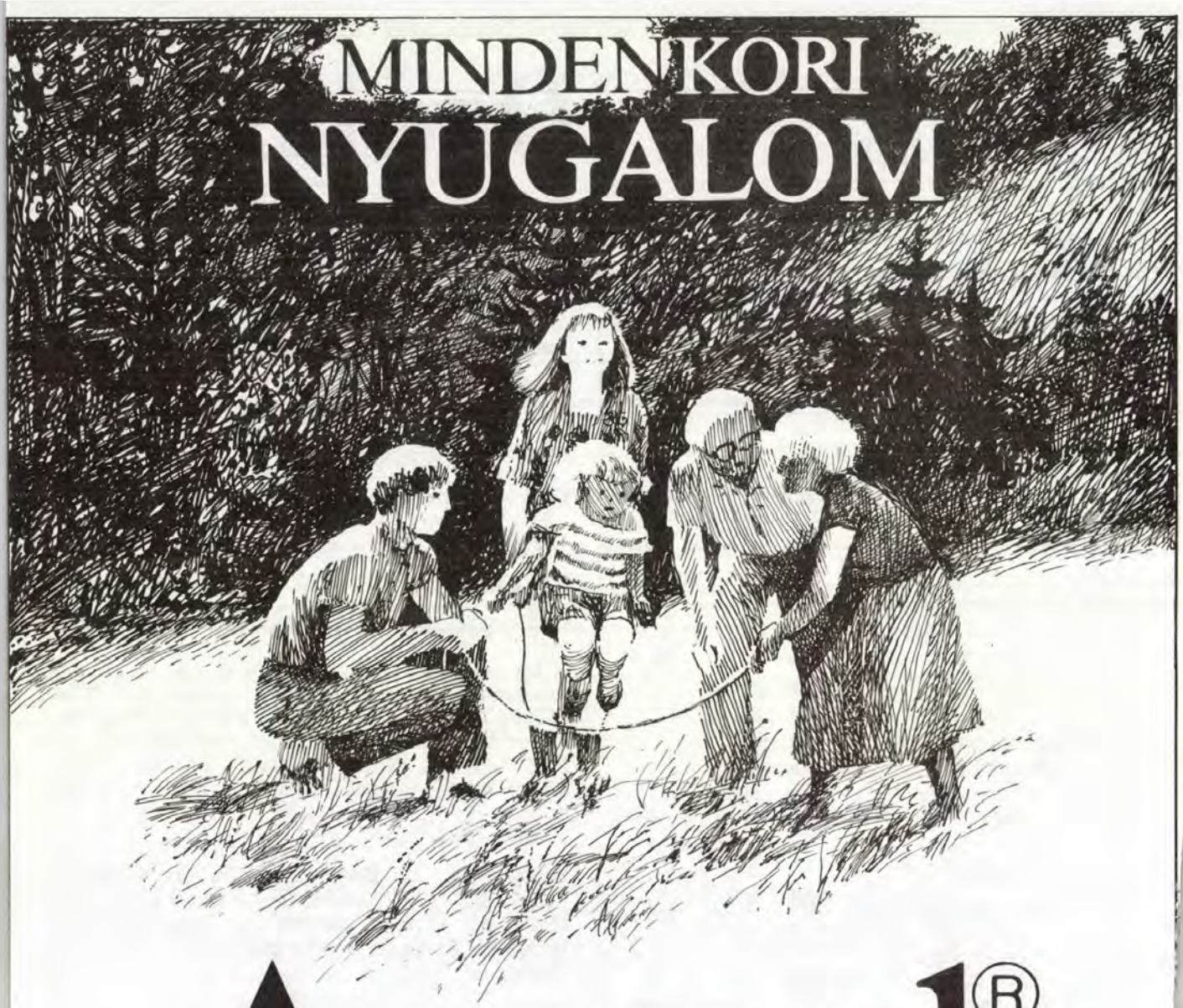
Nemzetközi tanácsadó testület — International Advisory Board

Elnök — President

G. CSOMÓS (Hamburg)

G. Ács (New York), R. Berensmann (Stuttgart), M. Classen (München), P. Ferenci (Wien), M. Hahn (Erlangen), L. Iffy (New Jersey), N. J. Lygidakis (Amsterdam), N. McIntyre (London), K. Meyer zum Büschenfelde (Mainz), G. Nagy (Sidney), L. Okolicsanyi (Padova), J. Reichen (Bern), H. Thaler (Wien), K. Tsuji (Tokyo), G. Weber (Indianapolis)

Kiadja a Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest, VII., Wesselényi u. 28. 1075. Levélcím: Budapest 7., Pf.: 142. 1410. Telefon: (361) 2510-099. Telefax: (361) 2515-973
A kiadásért felel: Prof. Dr. Árky István ügyvezető igazgató
Szerkesztőség: Budapest, VII., Wesselényi u. 28. 1075. Levélcím: Budapest 7., Pf. 142. 1410. Telefon: (361) 2515-892. Telefax: (361) 2515-973
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr 95.26674.
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 ISSN 0030—6002



Azepal®

Karbamazepin

Biztonságos, hatékony terápiás
eszköz az epilepszia kezelésében.
Széles körű indikációs terület.
Könnyen áttekinthető adagolás.
Alacsony napi kezelési költség.

ALKALOIDA

További információk a részletes alkalmazási előiratban. ALKALOIDA RT Marketing, Tiszavasvári 4440 Pf.1 Tel.: 42-372-511

Sejtadhéziós molekulák a B-sejtes non-Hodgkin lymphoma/leukaemiák kórfejlődésében

Csanaky György dr.*

Pécsi Orvostudományi Egyetem Patológiai Intézet (igazgató: Pajor László dr.)

A sejtfelszíni adhéziós molekulák számos sejt-sejt, ill. sejt-mátrix interakció közvetítésében játszanak szerepet. Ezek a fiziológiás receptor-ligand kapcsolatok, valamint esetenként kóros expressziójuk és funkciójuk alapvetően befolyásolhatják a daganatok kórfejlődését. Az összefoglaló referátumban a szerző áttekinti a B-sejt differenciálódás folyamán észlelhető adhéziós receptor változásokat és ismerteti a B-sejtes non-Hodgkin lymphoma/leukaemiák különböző betegcsoportjaira jellemzőnek tartott adhéziós fenotípusokat. Rámutat arra, hogy bizonyos esetekben a sejtadhéziós molekulák expressziója a lymphoreticularis daganatok immunfenotípusának meghatározásában egyéb differenciálódási markerekkel egyenértékű lehet, így szerepet kaphat a kórisme felállításában. A lymphoma/leukaemiás sejtek sejtadhéziós molekuláinak kimutatása (sejtfelszíni denzitásuk, speciális izoformáik jelenléte, egyéb markerekkel való koexpressziójuk) prognosztikus értékű adatnak tekinthető, így támpontot adhat a pontosabb kórjóslathoz. Kísérletes és klinikai vizsgálatok utalnak arra, hogy egyes, a B-sejtes lymphoma/leukaemiák gyógykezelésében alkalmazott terápiás eljárások kedvező hatása részben a daganatsejtek adhéziós profiljának megváltoztatásán, mások eredménytelensége annak konzervált jellegén alapulhat. A „gyulladásos betegségekben" alkalmazott korszerű terápiás próbálkozásokhoz hasonlóan a lymphoma/leukaemia sejtek adhéziós receptorainak és ezen keresztül a daganatos disszeminációt befolyásolása ígéretes irányzatként jelenhet meg a hematoonkológiai megbetegedések gyógyításában is.

Kulcsszavak: B-lymphocyta, B-sejtes non-Hodgkin lymphoma, sejtadhéziós molekulák

Cell adhesion molecules participate in numerous cell-cell as well as cell-matrix interactions. These physiological receptor-ligand contacts and sometimes their aberrant expression and/or function may have a profound effect on tumour pathogenesis. In this review, the changes in cell adhesion receptor-expression during B-cell ontogenesis and the characteristic adhesion profiles of distinct groups of B-cell non-Hodgkin's lymphoma/leukaemias have been surveyed. It has been emphasised that determination of adhesion molecules has an equal value to that of other differentiation markers in immunophenotyping lymphoreticular tumours. Moreover, it has been shown that detection of cell adhesion receptors (cell surface density, presence of specific isoforms, coexpression with other markers) in lymphoma/leukaemias provides prognostically relevant data. Experimental and clinical investigations suggest that the benefit of some therapeutic approaches is partly due to the modification of the adhesion profiles, whereas the failure of some others may be explained by the conserved adhesion phenotype of neoplastic cells. Attention has been called to the novel therapeutic interventions of modifying cell adhesion receptors — similar to those applied in certain „inflammatory disorders" — which may represent promising modalities in the treatment of haematological malignancies, too.

Key words: B-lymphocyte, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, cell adhesion molecules

* Jelenlegi munkahely: Vas Megyei Markusovszky Kórház, Pathologiai Osztály

*Rövidítések***: NHL = non-Hodgkin lymphoma; BCP (B cell precursor) = prekurzor B-sejt; ALL = akut lymphoid leukaemia; SCF (stem cell factor) = őssejt faktor; CLL (chronic lymphocytic leukaemia) = krónikus lymphocytás leukaemia; PL = prolymphocytás leukaemia; LL = lymphocytás lymphoma; IC = immunocytoma; MZL (mantle zone lymphoma) = köpenyzóna lymphoma; SLVL (splenic lymphoma of villous lymphocytes) = a villózus felszínű lymphocyták splenikus lymphomája; CB/CC (centroblastic-centocytic) = centroblastos-centrocytás; IB = immunoblastos; MLP = malignus lymphomatoid polyposis; MM = myeloma multiplex; PCL (plasma cellular leukaemia) = plazmasejtes leukaemia; CD (cluster of differentiation) = differenciálódási antigének nemzetközi besorolása; HEV (high endothelial venule) = magas endothelű postcapillaris venula; EF = extrafollikuláris; MALT (mucosa associated lymphoid tissue) = a mukózális szövetek sajátságos recirkulációt mutató lymphoid állománya; *B*ALT = *b*ronchus...; CCL (centrocytoid-like) = centrocyta-szerű; FDC (follicular dendritic reticulum cell) = follikuláris dendritikus retikulum sejt; IFN = interferon; IL = interleukin; SAC = Staphylococcus aureus Cowan antigén; PPME („*poly*phospho*mono*ester core polyaccharide") = L-szelektin ligand analóg molekula, mely a H. holstii élesztőgombából izolálható;

A szöveteken belüli és az egyes szövetek közötti sejtvándorlás (migráció) a vérsejtek és prekurzoraik inherens sajátossága, mely meghatározza növekedésüket és differenciálódásukat, valamint strukturális és funkcionális elkülönülésüket. Ebben a folyamatban döntő szerepet kapnak az ún. sejtadhéziós molekulák (sejtfelszíni receptorok/ligandok), melyek dinamikusan változó időtartamú és erősségű sejt-mátrix és sejt-sejt kapcsolatokat alakítanak ki (45).

A lymphoma/leukaemia sejtek adhéziós receptoraira vonatkozó, valamint egyéb újabb immunológiai, molekulárbiológiai és citogenetikai ismeretek egyrészt a lymphoma/leukaemiák pontosabb osztályozását, eddig nem ismert entitások felismerését és beillesztését tették lehetővé, másrészt egyre fontosabb szerepet kapnak az egyes elváltozások kórfejlődésének „modern" értelmezésében is (14). Ehhez a dinamikusan fejlődő hematopatológiai irányzathoz illeszkedve a Pécsi Orvostudományi Egyetem Patológiai Intézetében már az 1980-as évek elejétől kezdve történtek olyan próbálkozások, melyek a lymphoma/leukaemia sejtek adhéziós receptorainak expressziójával, ill. azok funkciójának elemzésével kísérelték megmagyarázni a lymphomák és leukaemiák kórfejlődésének bizonyos aspektusait (szervi manifesztáció, progresszió).

A sejtadhézióban szerepet játszó receptor-ligand kapcsolatok ismerete ma már nemcsak az elméleti szakemberek (immunológusok, biológusok), de a gyakorlati orvoslás egyes szakterületein működők (belgyógyászok, allergológusok, hematológusok, onkológusok) számára is egyre inkább nélkülözhetetlenné válik. Az összefoglaló referátumban először vázlatosan áttekintjük azokat az adhéziós receptorokat, ill. receptor-ligand kapcsolatokat, melyek a későbbiekben említésre kerülnek, majd ismertetjük a B-sejtes non-Hodgkin lymphoma/leukaemiákban megfigyelt adhéziós profilokat, végezetül rámutatunk a kutatási terület várható eredményeire és fejlődési irányaira.

Az összefoglaló referátumban említésre kerülő sejtadhéziós molekulák és receptor-ligand kapcsolatok rövid áttekintése

Terjedelmi restrikciók miatt nincs módunk részletes ismertetést adni a vérsejtek adhéziós molekuláiról és az általuk kialakított sejt-sejt, valamint sejt-mátrix kapcsolatokról. Segítendő azonban a lymphoma/leukaemiákra vonatkozó adatok könnyebb megértését, egy vázlatos áttekintést a „legfontosabb" adhéziós receptor-ligand kapcsolatokról jelen keretek között is indokoltnak látszik biztosítani *(l. táblázat)*. A részletesebb információk iránt érdeklődők figyelmét szeretnénk felhívni *Szekanecz* és *Szegedi* magyar nyelven megjelent kiváló áttekintésére (49).

A fiziológiás leukocyta-endothel interakció adhéziós molekuláiról a közelmúltban *Carlos és Harlan* jelentetett meg egy 472 irodalmi hivatkozással ellátott összefoglaló közleményt (2). A lymphoma/leukaemiák kórfejlődésében szerepet játszó adhéziós kölcsönhatások között ennek a folyamatnak *(la. ábra)* kiemelt jelentősége van, ugyanis ez meghatározó eleme lehet a neoplasztikus sejtek vérpályából történő kiáramlásának (hematogén disszemináció), mivel a lymphoma/leukaemia sejtek a normális vérsejtekhez hasonlóan funkcionálisan aktív formában expresszálnak adhéziós molekulákat. Az L-szelektinek ismerik fel a nyirokcsomó HEV-k ligandjait (GlyCAM, CD34), ami az adhéziós kaszkád 1. lépéseként a lymphocyták endotheliumhoz történő rövid időtartamú, átmeneti kötődését („tethering") eredményezi. Más szavakkal kifejezve: a keringésből a nyirokcsomókba történő lymphocyta-kivándorlás szelektivitását a lymphocyták L-szelektin molekulái, ill. ligand-kapcsolataik határozzák meg. A nyirokszövetekbe való „de facto" bejutásukhoz azonban az adhéziós kaszkád további stációit is meg kell járniuk. 2. lépés: az endothelialis felszínen feldúsuló citokinek, lipidek és egyéb kemoattraktánsok aktiválják a lymphocyták integrinjeit. 3. lépés: az erős adhézió kialakítása, ami elsősorban a lymphocyták integrinjei és azok endothelialis ligand-molekulái közötti kölcsönhatások következménye (LFA-1/ICAM-1, VLA-4/VCAM-1). A CD44 molekulának addicionális szerepe van a stabil lymphocyta-endothel kapcsolat létrehozásában (CD44/VAP-1) (mukozális recirkuláció, fibronektin az endothelium felszínén). 4. lépés: migráció (átvándorlás a szövetekbe). A lymphocytákra ebben a szakaszban is kemotaktikus faktorok hatnak, melyek többsége azonos az integrin aktivációban (2. lépés) szereplő faktorokkal. A lymphocyta-endothel interakció egyszerűen vizsgálható a *Stamper* és *Woodruff* által kidolgozott in vitro metszetadherenciás teszttel *(lb. ábra)* (46), melynek alkalmazása megtermékenyítőleg hatott a recirkulációs alapkutatásokra, de alkalmazást nyert neoplasztikus sejtek endothel-adhéziós képességének vizsgálatában is (5, 6, 8, 13, 44, 48). A „stabil" adhézió in vivo körülmények között feltételt teremthet az adhézióra képes sejtek számára, hogy a fiziológiás recirkulációhoz hasonlóan a vérből a nyirokszövetek irányába vándoroljanak. A HEV-k „egységnyi" felületére tapadt sejtek számának meghatározása lehetővé teszi, hogy az adhéziót szemikvantitatív módon jellemezzük, azaz a teszt közvetett adatot szolgáltathat a feltételezett migráció „intenzitásáról" (4, 8, 44, 48).

Sejtadhéziós molekulák expressziója és funkciója az egyes B-sejtes NHL/leukaemiákban

Az ismertetésnek ez a fejezete szerkezetében nagy vonalakban követni kívánja a NHL/leukaemiák használatos osztályozásait (16, 47), de számos, a klasszifikációkban külön entitásként szereplő elváltozást, ill. betegségcsoportot a tömörebb értelmezés és az egymással történő összevethetőség kedvéért együttesen tárgyalunk (az alcímekben zárójelben adjuk meg a tárgyalásra kerülő elváltozások kieli nómenklatúráját). A fejezet szerkezetében mutatkozó aránytalanságok csaknem szükségszerűen adódnak abból a tényből, hogy bizonyos területeken több (érett B-sejtes lymphoma/leukaemiák), máshol kevesebb saját tapasztalatunk van. Az összefoglaló ugyanakkor tükrözi az egyes lymphoma/leukaemiákkal kapcsolatban megjelent releváns közlemények arányait, a legbővebb ismeretekkel ugyanis minden bizonnyal az érett B-sejtes lymphoma/leukaemiákról rendelkezünk. Nem véletlen, hogy *Stauder és mtsai* a CLL adhéziós tulajdonságainak feltárását célzó munkájukban eredményeiket „a NHL-k disszeminációs mechanizmusának modelljeként" interpretálták (48).

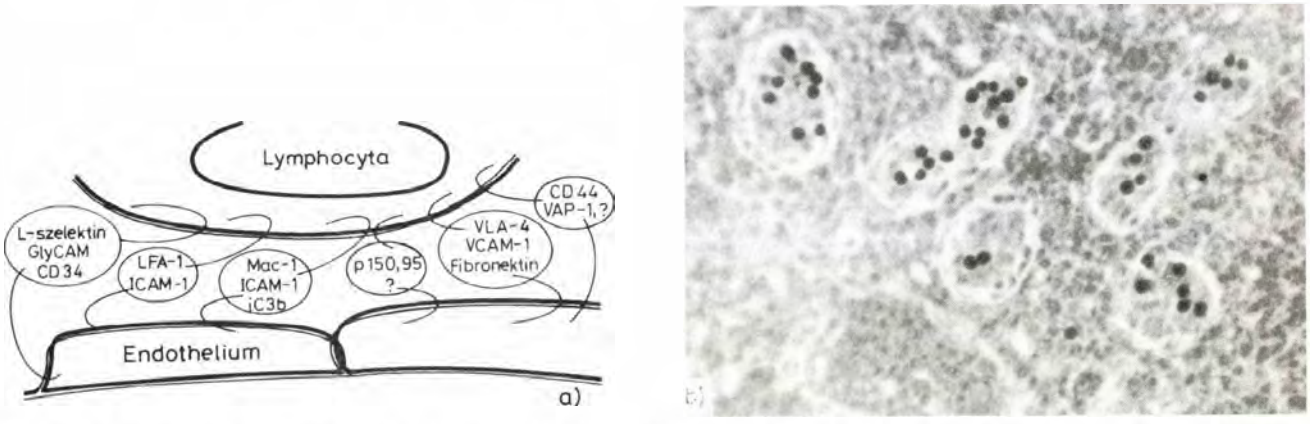
*Rövidítések folytatása***: fukoidin = fukóz-4-szulfát polimér, L-szelektin ligand analóg, Fucus vesiculosusból (tengeri alga) izolálva; FITC = fluorescens izotiocianát; PE (*phycoerythrin*) = fikoeritrin

** A dolgozatban a közismert angol rövidítéseket alkalmaztuk. Az adhéziós molekulák rövidítéseinek angol megfelelőit az 1. táblázatban tüntettük fel.

1. táblázat: A referátumban említésre kerülő sejtadhéziós molekulák és ligandjaik

Adhéziós receptor család*	Adhéziós molekula	CD besorolás	Ligand(ok)
Szelektinek	L-szelektin	CD62L	GlyCAM (glycosylation-dependent cell adhesion molecule) CD34
Integrinek	LFA-1 (leukocyte function-associated antigen)	CD11a/CD18 ($\alpha L\beta 2$)	ICAM-1, -2, -3
	p150,95	($\alpha X\beta 2$)	iC3b, fibrinogén
	VLA-3 (very late activated antigen)	CD49c/CD29 ($\alpha 3\beta 1$)	laminin, kollagén, fibronektin
	VLA-4	CD49d/CD29 ($\alpha 4\beta 1$)	VCAM-1, fibronektin
	VLA-5	CD49e/CD29 ($\alpha 5\beta 1$)	fibronektin
	LPAM-1 (lymphocyte-Peyer-patch adhesion molecule)	($\alpha 4\beta 7$)	MadCAM (mucosal vascular addressin), VCAM-1, fibronektin
	VNR (vitronektin receptor)	CD51/CD61 ($\alpha V\beta 3$)	vitronektin, fibrinogén, von Willebrand faktor, thrombospondin
	ICAM-1 (intercellular adhesion molecule)	(CD54)	LFA-1, Mac-1 (CD11b/CD18), CD43 (leukoszialin)
Ig-szupercsalád	LFA-3	CD58	CD2
	VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule)	CD106	VLA-4
		CD28	
Egyéb adhéziós molekulák	„homing receptor" hialuronsav-kötő fehérje	CD44	hilauronsav, kollagén, fibronektin, VAP-1 (vascular adhesion protein)

* A szelektinek (angol.: „select és lectin") N-terminálisa szénhidrát felismerő lektinnek felel meg („Ca-dependent animal lectins"). Az integrinek α- és β-alegységekből álló fehérje-diméreket képeznek. Az Ig-szupercsalád tagjai immunglobulin „domain"-ekből felépülő fehérjék.



1. ábra: A lymphocyta-endothel interakcióban szereplő „fontosabb" receptor/ligand molekulák (Ia). Lymphocyták in vitro HEV-adherenciája (46) (Ib). A nyirokcsomó fagyasztásos eljárással készült metszetére rétegezett lymphocyták szelektív kötődést mutatnak a HEV-khez

Megemlítendő, hogy az irodalomban a tárgyalandó lymphoma/leukaemiák adhéziós profiljával kapcsolatban több ellentmondásos (vagy nem összevethető) adat található, más esetekben a feltárt adhéziós profil nem teljes, ill. jelenleg még kevéssé értelmezhető. A fentiek figyelembe ajánlásával mégis szeretnénk az áttekintést megkönnyíteni, ezért néhány B-sejtes NHL/leukaemia jellegzetesnek tartott adhéziós profilját táblázatosan is összefoglaltuk *(2. táblázat)*.

1. BCP-ALL (Kieli Klasszifikáció: B-sejtes lymphoblastoma

A korai B-sejtes differenciálódás a csontvelői fibroblastszerű járulékos sejtek környezetében és közreműködésével történik. A B-sejt prekurzoroknak a csontvelői fibroblastokkal létrejövő kapcsolata citokinek (interleukin-7: IL-7)

2. **táblázat:** B-sejtes NHL/leukaemiák adhéziós profilja*

Lymphoma/leukaemia	L-szelektin	CD11a (LFA-1α)	CD11c (Mac-1α)	CD49d (VLA-4α)	CD54 (ICAM-1)	CD44
Pre-B ALL	–	+	?	+	+	+
CLL	+	–	–	–	±	+
HCL	±	–	+	+	+	+
Follikuláris NHL-k	±	+	–	+	+	+
Thymus B-sejtes lymphoma	–	+	+	–	+	–
Diffúz „high grade" NHL-k	±	±	±	±	+	+
Burkitt-lymphoma	–	–	–	+	–	–
MM és PCL	–	±	±	+	+	+

* A táblázatban az irodalom „többségi" állásfoglalása alapján elfogadottnak tartott adhéziós profilokat tüntettük fel, „±" jelzéssel láttuk el azokat az eseteket, melyekkel kapcsolatban ellentmondó adatokat közöltek. A különböző vizsgálók eredményeinek összevetésében mutatkozó nehézségekre a szövegben teszünk utalást.

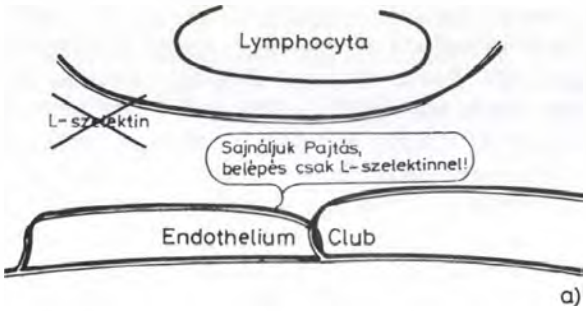
felszabadulásához vezet, mely rövid időtartamú klonális proliferációt eredményez. A differenciálódás kezdeti lépéseihez egyéb faktorok (pl. SCF) is szükségesek. A csontvelői fibroblastokkal való szoros asszociáció ezeknek a faktoroknak nemcsak a felszabadulását, de lokális dúsulását is elősegíti. A fibroblastok és B-sejt prekurzorok közti kapcsolatot a VLA-4/VCAM-1 interakció biztosítja. A csontvelői fibroblastok felszínén a VCAM-1 molekulák sűrűsége eltérő, és a kísérletes adatok arra utalnak, hogy mintegy 20%-os VCAM-1 növekedés in vitro kísérleti rendszerekben (B-sejt prekurzor adhézió fibroblast „monolayer"-re) a B-sejt prekurzorok adhéziójának mérhető különbségét eredményezi (42).

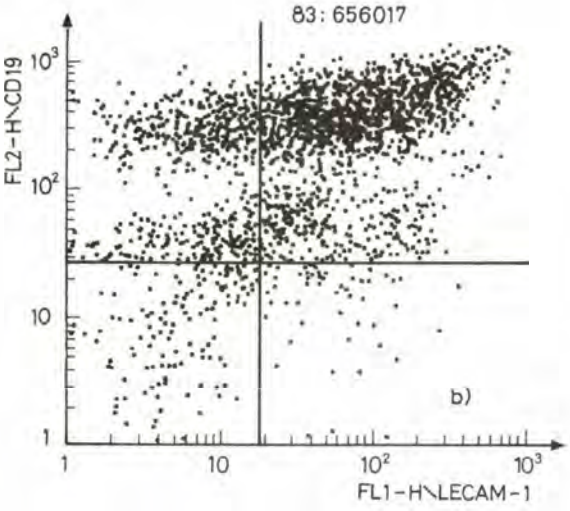
A csontvelői fibroblastok szupportív szerepe a BCP-ALL kórfejlődésében is feltételezhető, meghatározhatja a klonális expanziót és a daganat növekedését. A fibroblastok ebben a folyamatban nem „egységesen" vesznek részt, heterogenitásuk eltérő VCAM-1 sűrűségükkel, esetleg alternatív ligandok, vagy különböző affinitású VCAM-1 izotípusok expressziójával magyarázható. Elképzelhető, hogy a BCP-ALL sejtek kiszakadása a csontvelői környezetből (extramedullaris manifesztációk megjelenése) azoknak a területeknek megfelelően történhet, melyekben a BCP-ALL sejtek és a stróma sejtek csak laza kapcsolatban vannak („reduced stroma dependency") (29). Egyéb adhéziós molekulák tekintetében a BCP-ALL sejtek — eltérően a fiziológiás prekurzor B-sejtektől — mérsékelten emelkedett mértékben expresszálnak LFA-1 és ICAM-1 molekulákat, míg a CD44 expressziója kifejezetten magas. Ez a sajátosság inkább az aktivált B-sejtek adhéziós profiljához hasonló, és lehetővé teszi a BCP-ALL sejtek bejutását a vérkeringésbe, ill. az ezt követő sejt-sejt és sejtmátrix interakciók létrejöttét. In vitro körülmények között az anti-VLA-4 antitestek képesek a humán B-sejtes lymphopoiesist gátolni, ill. a pre-B-sejt fibroblast interakció gátlása fokozza a BCP-ALL sejtek apoptosisát. Ennek megfelelően napjainkban már konkrét törekvések vannak hasonló terápiás próbálkozások gyakorlati bevezetésére is (42).

2. Érett B-sejtes lymphoma/leukaemiák (CLL, PL, LL és HCL)

A tárgyalt betegségcsoportba tartozó elváltozások immunfenotípusuk alapján a B-sejtes differenciálódás egyes többé-kevésbé jól definiált állomásainak felelnek meg. Amíg a CLL egy antigén hatástól független prefollikuláris differenciálódási állapotot képvisel („recirkuláló" $CD5^+/CD23^+$ perifériás B-sejt), addig a továbbiak már az ezt követő antigén-dependens differenciálódás ekvivalensei (16). Differenciálódási sajátosságaik alapján ebbe a csoportba tartoznának az IC-k, a köpenyzóna lymphomái (MZL és SLVL). Utóbbiak vonatkozásában saját, eddig még nem közölt megfigyeléseink is vannak (*Csanaky és mtsai* közlésre összeállítva), de a referátum terjedelmi kereteit figyelembe véve ismertetésükre nincs módunk kitérni.

Mint láttuk, az L-szelektinek iniciálják a lymphocytáknak a vérből a nyirokcsomók irányába történő kivándorlását *(2a. ábra)*. Figyelemre méltó, hogy a CLL sejtek L-szelektin expressziója — szemben a csoportba tartozó egyéb elváltozásokkal — magas. Az irodalom adatai szerint a CLL-es esetek 20—92%-a L-szelektin pozitív (6, 44, 48) *(2b. ábra)*. A CLL sejtek L-szelektinjei funkcionálisan aktívak (4, 5, 6, 44, 48), azaz képesek a lymphocyta-endothel interakciót iniciálni. Az L-szelektinek funkcionális aktivitása ún. ligand analóg molekulákkal (L-szelektinek természetes ligandjaihoz hasonló szterikus és töltésviszonyokkal bíró molekulák), mint a PPME és fukoidin vizsgálható. Saját vizsgálatainkban (52) a CLL-es setjek PPME/fukoidin kötését streptavidin-alkáliás-foszfatáz rendszerben tettük láthatóvá (kvalitatív vizsgálat) *(3a. ábra)*. A ligand analóg molekulák szilárd „hordozók" (poliakrilamid gél) felszínén is immobilizálhatók, melyekre standardizált körülmények között tapadt sejtek számával lehet jellemezni az L-szelektinek funkcionális aktivitását (5, 6, 8). A biotinált L-szelektin ligand analógok felhasználhatók áramlás citometriás vizsgálatok (kvantitatív adatok is nyerhetők; Csanaky és mtsai, közlésre összeállítva) céljára is *(3b. ábra)*. Az in vitro metszet-adherenciás vizsgálatok (46) szerint a CLL sejtek és a nyirokcsomók HEV-jei között is stabil adhézió hozható létre (4, 6, 8, 44, 48). Ezek összhangban vannak azokkal a korai klinikai megfigyelésekkel, melyek szerint a CLL-ben egy, a vérből nyirokcsomók állományába irányuló, a fiziológiás recirkulációhoz hasonló, konvencionális adhéziós re-

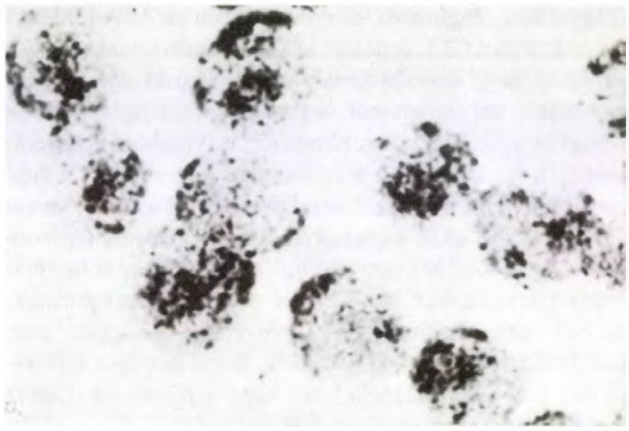


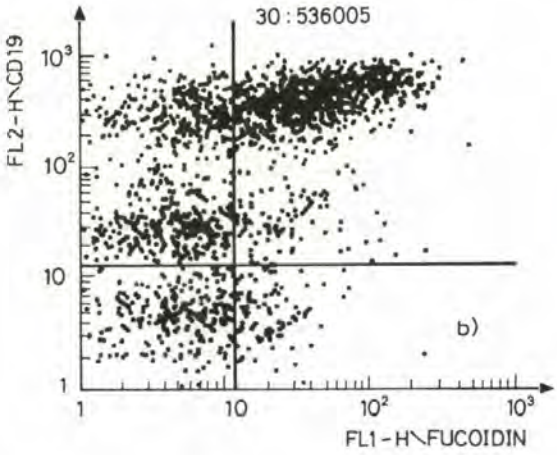


2. ábra: A lymphocyták L-szelektin expressziója. A sematikus formában ábrázolt lymphocyta nem expresszál L-szelektin molekulákat, így valószínűleg nem lesz képes átjutni az endotheliumon (2a). Ezzel szemben az áramlás citometriás „dot plot" CLL sejtjei (a vizsgált szuszpenzióban a $CD5^+/CD19^+$ sejtek aránya 64% volt) nagy számban (62%) expresszálnak L-szelektin molekulákat (kettős jelölés, anti-LECAM-1-FITC McAb: a vízszintes tengelyen és anti-CD19-phycoerythrin (PE) McAb: a függőleges tengelyen ábrázolva), így lehetőségük van arra, hogy kapcsolatot alakítsanak ki a nyirokcsomók HEV-jeivel (2b)

ceptorok által mediált daganatsejtes kiáramlás történik. A CLL-es betegekből származó nyirokcsomók morfometriás elemzése arra utal, hogy még a leukaemiás sejtek által beszűrt nyirokcsomók is rendelkeznek olyan megtartott HEV-struktúrákkal, melyeken keresztül a daganatsejtek „recirkulációja" megtörténhet (7, 32). A CLL-es betegek funkcionális adhéziós tesztjeinek eredményei eltérők. *Stauder és mtsai* az előrehaladottabb klinikai stádiumokban észlelték a CLL-sejtek intenzívebb HEV-kötődését, sőt összefüggést találtak a folyamat hematogén terjedése és a daganatsejtek HEV-kötődése között is (48). Ezzel szemben magunk — hasonló, fentebb már idézett in vitro vizsgálatunk kapcsán — a betegség korai stádiumában figyeltünk meg intenzívebb kapcsolatot a CLL-sejtek és a nyirokcsomók HEV-jei között (4).

Jellegzetes különbségek észlelhetők az egyes érett B-sejtes lymphoma/leukaemiák integrin expressziójában. Részben az adhéziós receptorokra vonatkozó összehasonlító vizsgálatok vezettek új entitások pontosabb körülhatárolásához. Így például figyelembe véve, hogy a HCL sejtekre a p150,95 integrin (CD11c/CD18) expressziót jellegzetesnek tartják (21), *Hanson és mtsai* CD11c-negatív, splenomegaliával kísért, egyébként citomorfológia és





3. ábra: CLL sejtek jelölése biotinált L-szelektin ligand analóggal (50; a kiadó engedélyével). A kötőhelyeket streptavidin/alkáliás foszfatáz rendszerben, Fast red TS Salt kromogén használatával tettük láthatóvá (3a). Az áramlás citometriás „dot plot"-on a CLL sejtek biotinált-fukoidin (b-fukoidin) kötése látható (vízszintes tengely: b-fukoidin-extravidin-FITC, függőleges tengely: anti-CD19-PE McAb). A $CD19^+$ sejtek 59%-a jelölődik az alkalmazott L-szelektin ligand analóggal (3b)

immunfenotípus tekintetében CLL-nek megfelelő eseteket azonosítottak, melyekben az L-szelektin expresszió egyidejűleg alacsony volt (15). A szerzőknek sikerült tehát — pusztán az adhéziós profilra és disszeminációs sajátosságokra (splenomegalia, nodális érintettség hiánya) hagyatkozva — a klasszikus CLL-től jellegzetesen eltérő entitást körülhatárolniuk.

A disszeminációs sajátosságok és a prognózissal összefüggő egyes klinikai paraméterek, valamint az adhéziós profil összevetésére a betegségcsoportban ugyan kiterjedt próbálkozások történtek (39, 48), de átfogó (a teljes adhéziós profilra vonatkoztatott), teoretikusan is jól értelmezhető összefüggéseket ez ideig nem sikerült felfedni. Néhány idevonatkozó további adat ismerete azonban a klinikum számára is érdekes lehet.

A daganatsejtek eltérő kompartmentalizációját CLL-ben és „kissejtes lymphocytás lymphomában" (LL és IC) az LFA-1 és ligand-kapcsolataik különbségével próbálták

magyarázni. *Inghirami és mtsai* szerint az LFA-1 hiánya lenne felelős a CLL sejtek azon képességéért, mely lehetővé tenné, hogy kiszakadjanak a nyirokszövet sejt-sejt, ill. sejt-mátrix kapcsolataiból, bejussanak a keringésbe és létrehozzák a CLL-re jellemző perifériás lymphoid proliferációt (17). Az integrinek prognosztikai relevanciájával kapcsolatban említést kell tennünk *de Rossi és mtsai* vizsgálatairól, akik a legkedvezőbb kórlefolyást (splenomegália, ill. diffúz csontvelő infiltráció, valamint terápiaigény hiánya) azokban a CLL-es esetekben regisztráltak, melyek nem expresszálnak integrin β-láncokat, azaz CD18/CD29/CD61 negatívak (39). Ezzel szemben *Erikstein és mtsai* arról számoltak be, hogy a β2-láncot (CD18) expresszáló alacsony és magas malignitási fokozatú B-sejtes NHL-k egyaránt szignifikánsan hosszabb túlélésűek voltak, mint a β2-lánc negatív esetek (11).

Érdemesnek látszik rövid kitérőt tenni a csoporton belül az ICAM-1 expressziójának kérdésére, hiszen az a kórfejlődés szempontjából is elemezhető. Mint később látni fogjuk, az ICAM-1 pozitivitás a tüszőeredetű tumorok jellegzetes sajátossága (38). Az ICAM-1 expressziója párhuzamosan növekedni látszik a B-sejtes differenciálódással (l. még tüszőeredetű és plazmasejtes tumorok), így érdekes módon CLL-es esetekben is korrelál azok felszíni immunglobulin (sIg) tartalmával: a magas sIg-vel („sIg bright") jellemezhető CLL-es esetek kivétel nélkül ICAM-1 pozitívak, ezzel szemben az esetek többségét adó alacsony sIg-vel jellemezhető („sIg dim") CLL-eket általában ICAM-1 negatívnak találták (28). Az egyes vizsgálati szériák összehasonlítása azonban problematikus lehet, hiszen a különböző vizsgálók egyrészt eltérő reaktivitású monoklonális antitesteket, másrészt eltérő detektáló rendszereket (direkt versus indirekt jelölés, fluorokrómok versus peroxidáz/biotin kromogének) használhatnak. Így különösen érdekes, hogy az általánosságban ICAM-1 negatívnak tartott CLL-ben (l. fentebb; a különböző vizsgálati szériákban az esetek mindössze 13—44%-a pozitív) a molekula prognosztikai relevanciájával összefüggő adatokat közöltek. *De Rossi és mtsai* arról számoltak be, hogy az ICAM-1 pozitív és egyidejűleg ICAM-1/LFA-3 (CD58) koexpressziót mutató betegeknek jelentős splenomegaliájuk volt és az előrehaladottabb betegségcsoportba tartoztak (Binet B és C stádium) (39). Újabb adtok szerint a legmagasabb ICAM-1 expresszió azokban az esetekben volt észlelhető, melyek jelentős nyirokcsomó- és/vagy lépmegnagyobbodással jártak (25). *Christiansen és mtsai* vizsgálatai szerint a CLL-es betegek széruma szignifikánsan nagyobb mennyiségben tartalmazott szolubilis ICAM-1 molekulákat, mint az egészséges donoroké (3). A keringésben lévő ICAM-1 molekulák eredete ugyan nem tisztázott pontosan, de feltételezhető, hogy a tumorsejtek felszínéről származik.

A CD44 molekula expressziója a tárgyalt csoportban, így CLL-ben is általános (8, 44, 48). A molekula sejtfelszíni denzitása alapján (a reziduális T-sejtek standardnak tekintett CD44 denzitásával összevetve) azonban egy magas, vagy közepes („$CD44^{high/intermediate}$") és egy alacsony receptor denzitású („$CD44^{low}$") csoportot sikerült elkülöníteni, melyek közül az előbbibe tartozó esetek szignifikánsan hosszabb túlélésűek voltak (40).

A különböző citokineknek az adhéziós receptorokra gyakorolt hatására a korábbiakban röviden tettünk már utalást. A citokin-családba sorolt IFN-α terápiás alkalmazása a betegségcsoportba tartozó elváltozások közül néhányban elfogadott modalitásnak tekinthető. Így nem véletlen, hogy az IFN-α-nak a daganatsejtek adhéziós receptoraira gyakorolt hatására vonatkozó első megfigyelések közvetlenül az onkohematológiai gyakorlatból származnak. *Jansen és mtsai* HCL-ból származó sejtek 96 órás *in vitro* kultúráin IFN-α és IL-4 kezeléssel indukálták az ICAM-1 és LFA-1 molekula expresszióját (21). Ugyanezen szerzők in vivo vizsgálataiban négy beteg közül egyben az IFN-α terápia megkezdését követő 24. órában már bizonyítható volt a kérdéses molekulák indukciója. *Jewell és mtsai* számoltak be először az IL-4, IFN-α, és IFN-γ L-szelektin expressziót növelő hatásáról (22). Saját vizsgálataink arra utaltak, hogy az IFN-α hatására létrejövő L-szelektin sejtfelszíni denzitás fokozódás elégséges ahhoz, hogy növelje a leukaemiás sejtek adhézióját a HEV-khez és szilárd hordozóhoz kötött L-szelektin ligand analógokhoz (PPME, fukoidin) (8). Az IL-4-nek akár „fiziológiás" szerepe is lehet az L-szelektinek expressziójának szabályozásában, hiszen CLL-es betegek szérumában az IL-4 néha kimutatható mennyiségben van jelen (*Fűrész és Csanaky* nem közölt adatok). Megalapozottnak látszik az a feltételezés, hogy az IFN-α-nak terápiás effektusa (perifériás lymphoid sejtszám csökkentése) — legalábbis részben — az L-szelektinek aktivitásának fokozódásán alapul. A gyakorlat ezen a területen — mint jeleztük — megelőzte az elméletet. Az experimentális sejtbiológia „már csak" megerősíteni tudta az onkohematológiai megfigyelések eredményeit, így *Evans és mtsai* a közelmúltban Daudi sejtvonalakon detektálták az L-szelektin mRNS IFN-α hatására bekövetkező növekedését (12). Kérdésesnek tartjuk IFN-α-nak az LFA-1 és ICAM-1 molekulák expressziójára gyakorolt hatását. Magunk in vitro vizsgálatainkban ilyent nem észleltünk (8). Ezzel szemben feltétlen említést érdemel *Marotta és mtsai* közlése, akik három CLL-es beteg IFN-α terápiája kapcsán az LFA-1 és ICAM-1 expresszió változásáról számoltak be (30).

3. Marginális zóna B-sejtes lymphomái (monocytoid B-sejtes lymphoma és a MALT-lymphomák)

A nyirokcsomók anatómiáját tekintve az EF B-sejtek két csoportba oszthatók, a köpenyzóna és a külső marginális zóna B-sejtjeire, melyek adhéziós receptor profiljaik vonatkozásában is bizonyos eltéréseket („mikroheterogenitást") mutatnak. Az EF B-sejtes területek a lépben a marginális zóna B-sejtjeinek, a tonsillákban az intraepithelialis B-sejteknek, míg gyomor-bél traktusban és egyéb mukóza asszociált szövetekben a lymphoepithelialis komplexek centrocytaszerű B-sejtjeinek felelnek meg (41). Ezek a sejtek — a nyirokcsomók monocytoid B-sejtes lymphomái mellett — ekvivalensei a MALT-lymphomák daganatsejtjeinek (16).

A forbol-észter, ill. SAC-antigén és IL-4 egyidejű stimulációja az EF B-sejtek jellegzetes citomorfológiai változásait eredményezi (20%-os méretnövekedés: moncytoid B-sejt). A stimulációs hatásokra egyúttal megváltozik a sejtek adhéziós profilja is. Az L-szelektinek expressziója csökken, míg a CD11c expresszió fokozódik. Ennek következményeként a sejtek egymáshoz (homotípusos adhézió) és a környezetükhöz (epithel-sejtek) lehorgonyzottakká („szesszilissé") válnak, amit egyébként a marginális zóna B-sejtjei jellegzetes sajátságának tekintenek (a

CD11c/CD18 $\beta 2$ integrin endothelium/fibronektin/iC3-kötő adhéziós molekula) (41).

Az adhéziós molekulák eltérése egyes lymphocyta populációk szelektív recirkulációját eredményezi. Így megkülönböztetünk a nyirokcsomókba (nodális), a MALT-ba, ill. BALT-ba, valamint a bőrbe irányuló homingot („homing": visszatérés abba a szöveti kompartmentbe, amelyben az elsődleges antigén stimuláció történt). A MALT-lymphomák kórfejlődésének magyarázatában a hisztopatológusokat visszatérően kísérti, hogy analógiát keressenek ezen lymphoproliferatív folyamatok és a mukozális szövetek lymphocytáinak fiziológiás recirkulációja között. Már a MALT-lymphomák egyszerű patomorfológiai elemzése is számos ellentmondást tár fel. Egyrészt ezek a folyamatok még disszeminált stádiumaikban is jobbára csak az adott régióra korlátozódnak (pl. a MALT gyomorlymphomák a hasüregre és a mesenterialis nyirokcsomókra), ugyanakkor a perifériás nyirokcsomó- és csontvelői érintettség ritka. Másrészt a MALT-lymphomák hosszú ideig lokalizáltak maradnak, ami ellentmond annak, hogy kórfejlődésüket egy speciális, a mukozális homingot utánzó folyamattal magyarázzuk. Az alacsony malignitású MALT-lymphomák CCL sejtjei képesek recirkulálni. Ez a folyamat a daganatsejtek által termelt immunglobulin antiidiotípus antitestje segítségével nyomon követhető, és kimutatható, hogy a CCL sejtek a lépben a marginális zónában telepednek le, sőt ebben a speciális mikrokörnyezetben plazmasejtes differenciálódásra képesek (18). Ez az észlelet előrevetítette azokat a mai ismereteinket, melyek a Helicobacter pylori kóroktani szerepére vonatkoznak. Nevezetesen, a MALT-lymphomák immunreszponzív tumorok, melyek antigén hatást követően blasztos transzformációra, plazmasejtes differenciálódásra és a csíracentrumok speciális kolonizációjára („homing"?) képesek. Hasonlóan néhány egyéb alacsony malignitású B-sejtes NHL-hoz (LL-k, IC-k, follikuláris lymphomák) a MALT-lymphomák olyan „organoid" struktúrákat formálnak, melyekben az immunválasz kiváltásához és összehangolásához nélkülözhetetlen „immunkompetens" nem neoplasztikus és járulékos sejtek („accessory cells") is jelen vannak. A Helicobacter pylori (krónikus antigén hatás) kiküszöbölése (antibiotikus terápia) ezért ma már a korszerű terápia „első vonalába" tartozik (53).

A CCL sejtek CD11c negatívak, komplex adhéziós profiljukról ugyanakkor meglepően kevés ismerettel rendelkezünk (18). A mukozális „homingban" a HEV-ek speciális glikoprotein ligandjait (az ICAM-1 molekulához némileg hasonlító MadCAM-1-t) a LPAM-1 $\alpha 4\beta 7$) integrin molekula ismeri fel (hasonló „felismerő" szerepe van, mint a perifériás nyirokcsomók HEV-jei esetén az L-szelektineknek) (45). *Pals és mtsai* arról számoltak be, hogy MLP-ben a tumorsejtek szelektíven expresszálják a $\alpha 4\beta 7$ integrint. A MLP-s elváltozások multifokális, kizárólag mukózális lokalizációban észlelt manifesztációi (eseteikben: gyomor, duodenum, belek, tonsillák, epipharynx) így magyarázhatók lennének (35). Az idézett szerzők megjegyzik, hogy nem publikált MALT-lymphomás eseteikben is észlelték az $\alpha 4\beta 7$ integrin molekula expresszióját (a MLP ugyanis nem sorolandó a MALT-lymphomák közé, mivel sejtjeinek differenciálódási ekvivalenseit nem a marginális zónák, hanem a köpenyzónák B-sejtjei képezik). A vizsgálati szériában mindegyik MLP-es eset L-szelektin pozitív volt, ezt érdemes összevetni *Pals és mtsai*nak egy korábbi összeállításával, melyben gastrointestinalis NHL-k L-szelektin expresszióját hasonlították össze nodális lymphomákéval. Eredményeik szerint szignifikáns különbségek csak magas malignitási fokozatú („diffúz nagysejtes") NHL-kban mutatkoztak, így a gastrointestinalis lymphomáknak csak 23%-a, míg a nodális elváltozásoknak 83%-a expresszált L-szelektint (34). A felsoroltak alapján megalapozottnak látszik, hogy a közeljövőben más extranodális lymphomákhoz (pl. a bőr T-sejtes lymphomái) hasonlóan a MALT- és egyéb gastrointestinalis B-sejtes NHL-k adhéziós profilját is sikerül pontosan körülhatárolni és funkcionálian értelmezni.

4. Tüszőeredetű lymphomák (CB/CC, CB és CC)

A nyiroktüszők alapfunkciója a memóriasejtek és Ig-termelő plazmasejtek képzése, mely során a FDC-k a „befogott" antigént prezentálják a follikuláris B-sejteknek (immunfenotípus: $IgM^+/IgG^+/bcl2^-$). Ez a folyamat szoros kapcsolatot tételez fel, melyben sejtadhéziós kölcsönhatásoknak (ICAM-1/LFA-1, ill. VCAM-1/VLA-4) kitüntetett szerepe van. Csíracentrumok csak T-sejt dependens antigén stimulus (fehérjék) után fejlődnek ki, az intrafollikuláris T- és B-sejtek közötti interakciót az ICAM-1/LFA-1, CD2/LFA-3 és a CD28/B7 receptor-ligand kapcsolatok közvetítik (13, 38).

A follikuláris eredetű B-sejtes lymphomák nemcsak follikuláris szerkezetükben és differenciálódási markereikben emlékeztetnek a reaktív csíracentrumokra, de többé-kevésbé „megőrzik" azok adhéziós profilját is. Ennek megfelelően a follikuláris B-sejtes NHL-k sejtjei L-szelektin$^-$/LFA-1$^+$/VLA-4$^+$/ICAM-1$^+$/CD44$^+$/VCAM-1$^-$, a lymphoma szövetből izolált FDC-k pedig L-szelektin$^-$/LFA-1$^-$/VLA-4$^-$/ICAM-1$^+$/CD44$^-$/VCAM-1$^+$ adhéziós profillal rendelkeznek (13). A neoplasztikus nodulusok integritásának fenntartásában szerepet kaphatnak a FDC-k citoplazmatikus nyúlványainak a nyirokcsomók kollagénrostjaival és az alapállomány fibronektinjével kialakított kapcsolatai is, ugyanis a daganatos szövetekből nyert FDC-k VLA-3α (CD49c: kollagén ligand) és CD51 (vitronektin receptor α-lánc: fibrinogén ligand) pozitívak (34). Az egyes tüszőeredetű tumorok „nodularitásának mértéke" párhuzamot mutat a daganatsejteken mérhető VLA-4 α-láncok sejtfelszíni denzitásával (27) és a tumorszövetben azonosítható FDC-k számával (36). Mint korábban láttuk, a CLL-es esetek általában alacsony arányban tekinthetők VLA-4 pozitívnak, bár ebben a tekintetben is mutatkoznak eltérések különböző vizsgálók adatai között. Egyes szerzők véleménye alapján feltételezhető, hogy a noduláris csontvelői beszűrődésekkel járó kórfolyamatok képeznék a VLA-4 pozitívnak tekintett CLL-es eseteket (27). Valószínűsíthetőnek tűnik, hogy a VLA-4/VCAM-1 interakció a NHL-k noduláris szerkezetének elsődleges meghatározója. Ezzel szemben figyelmet érdemel, hogy a follikuláris lymphomák vérből izolált leukaemiás sejtjei — szemben a szöveti eredetű sejtekkel — csak „gyenge" LFA-1 és ICAM-1 expressziót mutatnak (36). Más vizsgálók szöveti elemzései alapján a follikuláris NHL-k neoplasztikus nodulusainak ICAM-1 festődése nemcsak a nodulusok között, de az egyes nodulusokon belül is eltérő intenzitású (38). Az LFA-1/ICAM-1 „gyengülése" FDC-kkel alkotott adhézió stabilitását befolyásolhatja (gyengítheti), és így a daganatsejtek kiszabadulhatnak szöveti kapcsolataikból és

leukaemiás sejtekként jelennek meg a vérben. Következésképpen megállapíthatjuk, hogy a daganatsejtek és FDC-k másodlagosnak tekintett kölcsönhatásai (LFA-1/ICAM-1 interakció) sem elhanyagolhatók a lymphomás disszemináció aktuális formájának meghatározásában. A Hodgkin- és NHL-k korai klasszifikációs törekvései is alapvetően a noduláris versus diffúz szöveti jelleg prognosztikai relevanciájának felismerésén alapultak, így a fentiek alapján nem szorul különösebb bizonyításra, hogy az adhéziós profilnak gyakorlatban is alkalmazható prediktív szerepe lehet.

Korábban utaltunk az in vitro metszetadherenciás tesztre (46), *Freedman és mtsai* hasonló eljárással vizsgálták follikuláris eredetű NHL-k vérből és csontvelőből izolált daganatsejtjeinek adhéziós sajátosságait. A szerzők azt észlelték, hogy a neoplasztikus sejtek szelektíven kötődtek a reaktív humán tonsillák és daganatos nyirokcsomók (follikuláris lymphomák) fagyasztott metszeteinek nyiroktüszőihez (13). A daganatsejtek tüszőkhöz történő adhéziója — összhangban a korábban kifejtettekkel — blokkolható volt anti-VLA-4 és anti-VCAM-1 antitestekkel. Ugyanennek a munkacsoportnak párhuzamos vizsgálatai egyértelműen mutatták, hogy autológ csontvelő-transzplantációt követően a tünetmentes túlélés szignifikánsan hosszabb volt — függetlenül az eredeti csontvelő-infiltráció mértékétől és a betegek remissziós státusától — azokban az esetekben, melyekben a csontvelő „tisztítás" („purging") eredménnyel járt (polimeráz láncreakcióval bcl-2 protoonkogén negatív minták). Ha figyelembe vesszük azt, hogy a betegségben a relapszusok általában jellegzetesen azokban a régiókban alakulnak ki, melyekben a nodális érintettség a legkifejezettebb — *Freedman és mtsai* saját eseteikben is ezt tapasztalták —, úgy a kísérleti adatok alapján kézzelfoghatónak látszik az a feltevés, hogy a relapszusok a keringésbe visszajuttatott reziduális tumorsejtekből származnak, melyek megkeresik („homing"?) azokat a korábban involvált régiókat, melyek mikrokörnyezete optimális körülményeket biztosít a daganatsejtek ismételt növekedésének. A reziduális tumorsejtek konzervált adhéziós fenotípusa magyarázhatja, hogy a recidív tumoros manifesztációk képesek rekapitulálni a kórfejlődés primer folyamatát, azaz a neoplasztikus follikuláris eredetű B-sejtek a keringésből kilépve tüszőmaradványokhoz kötődve, vagy fiziológiás tüszőket benépesítve a primer elváltozások morfológiájához hasonló laesiókat hoznak létre (13).

5. Diffúz magas malignitási fokozatú B-sejtes lymphomák (CB, IB, nagysejtes anaplasztikus lymphoma) és egyéb ritkábban előforduló magas malignitású B-sejtes NHL-k (Burkitt-lymphoma, mediastinalis B-sejtes lymphoma)

A CB-k és IB-k daganatsejtjeinek differenciálódási ekvivalenseinek a perifériás proliferáló B-sejteket tekintik. A bcl-2 gén átrendeződésének kimutatása utalhat az elváltozások tüszőeredetére. A Burkitt-lymphoma differenciálódási ekvivalensét nem ismerjük, a mediastinalis B-sejtes lymphoma esetében ennek feltételezett megfelelői a thymus medulláris B-sejtjei (16).

A felsorolt NHL-k közös jellemzője, hogy L-szelektint nem, vagy csak „gyengén" (az esetek 5—30%-ban) expresszálnak (13).

A thymus B-sejtes lymphomájára a VLA-1-6$^-$/LFA-1$^+$ /ICAM-1$^+$/CD44$^-$/L-szelektin$^-$ adhéziós profil jellemző (10). Összhangban van ez azzal a klinikopatológiai megfigyeléssel, hogy ezek a lymphomák lokálisan növekedő/aleukaemiás daganatok.

A Burkitt-lymphoma adhéziós profilja különlegesnek mondható, hiszen az adhéziós molekulák többsége [LFA-1, CD11c/CD18, ICAM-1, LFA-3, CD44(!)] nem azonosítható a daganatsejtek felszínén (13). *Vacca és mtsai* a B-sejtes differenciálódás teljes spektrumát felvonultató tanulmányukban elegánsan demonstrálták az ICAM-1 molekula különböző epitópjainak, ill. az LFA-1 molekula α- és β-láncainak diszkordáns expressziójának fokozódását, amely végül is (B-lymphoblastomában és Burkitt-tumorban) LFA-1 és ICAM-1 expresszió teljes „elvesztéséhez" vezetett (51). Amennyiben a Burkitt-lymphoma leírt adhéziós fenotípusát értelmezni akarjuk, úgy azt összefüggésbe hozhatjuk azzal az experimentális onkológiai kutatásból ismert ténnyel, hogy a Burkitt-lymphomák daganatsejtjei rezisztensek a citotoxikus T-sejtek hatásával szemben (a citotoxikus T- és „target"-sejtek kapcsolatát ugyanis egy LFA-1/ICAM-1 interakció biztosítja) és a kórfolyamat agresszivitása ezzel is magyarázható.

A CB-k és IB-k VLA-sorozat integrinjeit és LFA-1 integrineket nem, vagy csak „gyengén" expresszálnak (az esetek 5—30%-ban pozitívak), kifejezettebb az ICAM-1- és CD44-expresszió (az esetek 30—60%-ban pozitívak) (13).

A „nagysejtes lymphomákban" a CD44 molekulát „erősen" expresszáló („CD44^{high}") betegek többsége a vizsgálat időpontjában „előrehaladottnak" minősíthető klinikai stádiumú volt, szemben a „gyenge" CD44-expressziójával („CD44^{low}") jellemzett esetekre, melyek csak kisebb részben tartoznak a progresszív betegcsoportba (33, 37). *Jalkanen és mtsai* vizsgálatai szerint a szövettanilag magas malignitásúnak tekintett NHL-kon belül körülhatárolható egy lokalizáltabb megbetegedésként jelentkező és prognosztikailag kedvezőbb kilátásokkal bíró betegcsoport („CD44int-(+)S-phase^{high}"), melyben a kevésbé agresszív és így kevesebb szövődménnyel járó terápiás modalitások alkalmazása indokolt lehet (20). *Koopman és mtsai* szerint magas malignitású B-sejtes NHL-kat vizsgálva a D_{3a} „domain" (a sejtmembránhoz közel elhelyezkedő fehérje szekvencia) immunhisztokémiailag az esetek felében kimutatható (26), míg *Salles és mtsai* demonstrálták, hogy a magas malignitású extranodális lymphomákban és az előrehaladottabb klinikai stádiumokba tartozó esetekben a CD44H (H: haemopoietikus izoforma, alacsonyabb molekulasúly) és a D_{3a} domain egyaránt megnövekedett mennyiségben van jelen (43).

Korábban említettük, hogy a Burkitt-lymphoma nem expresszál CD44 molekulákat (l. fentebb). Burkitt-lymphomás sejteket transzfektálva a CD44E (E: epithelialis) izoformának megfelelő DNS-sel, majd a daganatsejteket meztelen egérbe inokulálva azok kevésbé gyorsan növekedtek és ritkábban okoztak áttétet, mint a szülői sejtek. Fordított eredményre vezetett, ha a sejteket CD44H-nak megfelelő DNS-sel transzfektálták (43). A kísérletekből az a következtetés vonható le, hogy az addicionális exonok megváltoztatják a molekulák ligand specificitását és affinitását (pl. a CD44E-nek alacsonyabb az affinitása a hialuronsav molekulákhoz, mint a CD44H-nek), ezen keresztül döntően befolyásolhatják a sejteknek környezetükkel folytatott interakcióit. A CD44 molekula különböző alternatív átírási termékeinek jellemzése ezért nagymértékben kiterjesztheti és árnyaltabbá teheti a lymphoreticularis tumorok disszeminációjára vonatkozó ismereteinket.

6. Plazmasejtes neoplaziák (MM és PCL)

A plazmasejtek és plazmasejtes tumorok adhéziós profiljára és adhéziós kölcsönhatásaira vonatkozó kutatások a plazmasejtes malignus betegségek kórfejlődésével összefüggésbe hozható számos érdekes részletet tártak fel, de a kialakított kép közel sem teljes és benne ellentmondások lelhetők fel. A normális és neoplasztikus plazmasejtek L-szelektin$^-$/ICAM-1$^+$/CD56$^+$/CD44$^+$ adhéziós profillal rendelkeznek (24). MM PCL-es transzformációja kapcsán diszkordáns ICAM-1/LFA-1 expressziót észleltek, nevezetesen a MM-es (subcutan tumor) ICAM-1$^+$/LFA-1$^-$, amíg ugyanezen folyamatban a vérből izolált leukaemiás sejtek ICAM-1$^-$/LFA-1$^+$ fenotípusúak voltak (50). Az alkalmazott marker-elemző rendszertől függően nagy különbségek mutatkoztak az LFA-1 expressziójában (pl. az LFA-1 α-lánc expressziójának meghatározása különböző anti-CD11a specificitású antitestekkel ugyanazon a MM-es sejtvonalon jelentősen eltérő eredményt mutatott) (24). *Ahsman és mtsai* arról tettek említést, hogy a neoplasztikus plazmasejtek LFA-1 expressziója korrelált az MM-es sejtek proliferációs rátájával, és egy LFA-1/ICAM-1 interakciót tételeztek fel a neoplasztikus plazamasejtek és csontvelői interleukinképző strómasejtek között (1). Az LFA-1 integrinek mellett a VLA-4 és -5 integrinek expresszióját is egyaránt kifejezettnek találták normális, ill. csontvelői és vérből származó neoplasztikus plazmasejteken (1, 24).

Saját vizsgálatainkban jellegzetesen eltérő daganatsejt-endothel interakciót észleltünk (23). A vérből izolált PCL sejtek ugyan változó intenzitással, de kivétel nélkül kötődtek a nyirokcsomók HEV-jeihez, míg a csontvelői myelomás sejtek hasonló kísérleti körülmények között nem mutattak HEV-adhéziót (23). Nyilvánvalóan kísértésbe ejtő magyarázni a két kórformában mutatkozó jellegzetes disszeminációs eltéréseket (MM: csontvelőre korlátozódó betegség, PCL: leukaemiás elváltozás, máj-, lép-, nyirokcsomó-érintettség) a daganatsejt-endothel interakció funkcionális különbségeivel. Mint azonban azt fentebb láttuk, az észlelt jelenségre a neoplasztikus plazmasejtek adhéziós profiljára vonatkozó komplex vizsgálatok eddig nem szolgáltak magyarázattal (9).

Az IFN-α-t PCL gyógykezelésére is alkalmazzák, és a közlemények alapján úgy tűnik, hogy az IFN-α-nak legalábbis addicionális szerepe lehet a daganatsejtek keringésből történő eliminációjában, ill. az aleukaemiás remisszió fennmaradásában. Az IFN-α adhéziós receptor indukáló szerepét ebben a kórfolyamatban is számításba kell venni (9).

A gyakorlati következtetések összegzése és a kutatási irányzat várható eredményei

A tárgyalt entitások kórfejlődésének értelmezésébe az eddig feltárt nagyszámú adat ugyan komplex formában még kétségtelenül nem vonható be, de egyes részletek már konkrét értelmezést nyertek. Eszerint 1. a sejtadhéziós molekulák kimutatása a lymphoreticularis daganatok immunfenotípusának megjelölésében esetenként egyéb markerekkel egyenértékű; 2. az egyes sejtadhéziós molekulák expressziójának és sejtfelszíni denzitásának meghatározása ma már prognosztikusan releváns adatnak tekinthető; és 3. az adhéziós molekulák expressziójára vonatkozó adatok összevethetők más paraméterekkel (pl. egyéb differenciálódási és proliferációs markerekkel), ill. az elváltozások patogenezisében szerepet kapó további tényezőkkel is. A sejtadhéziós receptorokra vonatkozó ismeretek nemcsak a hematoonkológiai betegségek diagnózisának és kórjóslatának felállításában alkalmazhatók, hanem felhasználásuk a lymphoma/leukaemiás betegségek gyógyításában is hamarosan megkezdődhet. Különböző „gyulladásos megbetegedések" kezelésében az adhéziós receptorok és interakcióik (elsősorban a leukocyta-endothel interakció) „célirányos" módosítása (monoklonális antitestekkel, peptidekkel, szénhidrátokkal és oligonukleotidekkel) ugyanis a kísérletek szintjét meghaladva már alkalmazást nyert.

Kockázatos lenne egyes entitásoknak a feltárt adhéziós profilok alapján történő összehasonlító értékelése, ill. bizonyos adhéziós utak (pl. szelektin-, integrin-mediált mechanizmusok) kijelölése. Az eddig feltárt adatok ezt még nem teszik lehetővé.

A metasztázisképződésben az adhéziós molekulák szerepet kapnak. Így sorrendben 1. a daganatok mikrokörnyezetből való kiszakadásukhoz expressziójuk és funkcionális aktivitásuk csökken („down-regulation"); 2. véráramba jutásukhoz (invázió az intravaszkuláris térbe) az ECM-receptorok szerepének fokozódásával kell számolni („up-regulation"); 3. a „távoli" helyekre való vérárammal történő elsodródást követően az érpályából való kilépéshez az endotheliális receptorok és ligand molekulák expressziójára van szükség; valamint 4. a metasztázis képződés helyének és időpontjának megfelelően (extravazáció, invázió) ismételten az ECM-receptorok szerepének fokozódásával kell számolni („up-regulation") (31). Mindezeken felül a daganatsejtek klonális expanzióját (elsődleges és másodlagos lokalizációkban egyaránt) számos egyéb mikrokörnyezeti tényező (pl. növekedési faktorok hatása) befolyásolja. A klinikailag megjelenő daganatos manifesztációk (elsődleges daganat kiterjedése, áttétek lokalizációja, száma és mérete) ezen összetett folyamatok „nettó végeredményét" tükrözik. A daganatos disszeminációban „kitüntetett" szerepet játszó — azonban a metasztázisképzésnek mindössze egyetlen „lépcsőjét" alkotó — daganatsejt-endothel interakcióban is összetett adhéziós kölcsönhatások sorozatával (adhéziós kaszkád, l. fentebb) kell számolni. Még kevésbé áttekinthetők az adhéziós kölcsönhatások a metasztázisképzés egészére vonatkoztatva — hiszen mint láttuk —, ebben az egyes adhéziós molekulák bizonyos „lépcsőfokoknak" megfelelően ellentétes szerepet kapnak.

A referátumban arra törekedtünk, hogy az újabb ismeretek közreadása mellett feltárjuk azokat az ellentmondásokat is (esetlegesen ma még nem megfelelően értelmezhető, de az egyes entitásokon belül ténylegesen létező különbségeket), melyek „zavarólag" hatnak az adatok elemzésekor. A B-sejtes lymphoma/leukaemiák vonatkozásában mai tudásunk szerint bizonyosan az ismertetett adhéziós molekulákat tarthatjuk a „legfontosabbnak", de nyilvánvaló, hogy számolni kell egyéb receptorok/ligandok szerepével is, pl. „E-selectin-sialyl Lewis-X", ahogy ezt T-sejtes leukaemiák esetén már bizonyították (19). A feltárt adhéziós profilok, ugyan fenntartásokkal, de mégis

fontos következtetések levonását engedik meg. 1. A BCP-ALL-re vonatkozó adatok a leukaemiás infiltrátumok sejt-sejt és sejt-mátrix kapcsolatait világítják meg, melyben az Ig-szupercsaládba tartozó molekulák (VCAM-1, ICAM-1) és az integrinek (LFA-1, VLA-4) kapnak kitüntetett szerepet. 2. CLL-ben az L-szelektin expresszió meghatározó lehet a leukaemiás sejtek fiziológiás recirkulációhoz hasonló (vér-nyirokcsomó irányú) migrációjában. 3. Egyéb érett B-sejtes lymphoma/leukaemiákban az alacsonyabb L-szelektin szembetűnő. 4. A MALT-lymphomák LPAM-1 integrinjeinek expressziója további megerősítésre vár. 5. A tüsző eredetű lymphomákban a noduláris szerkezet kialakításában VCAM-1/VLA-4 és ICAM-1/LFA-1 interakciók elsődlegesek. 6. A magas malignitási fokozatú B-sejtes lymphomák adhéziós profilja változatos, következtetések inkább csak a CD44 molekula prognosztikai értékével kapcsolatban vonhatók le. 7. A MM és a PCL eltérő disszeminációs sajátosságait a HEV-adhéziós tesztek eredményei ugyan tükrözni látszanak, de jelenlegi ismereteink szerint a neoplasztikus plazmasejtek adhéziós profiljai ezekre nem szolgáltatnak magyarázatot.

A jövőben a kérdésben érdekelt vizsgálóknak egy-egy interakcióban szerepet játszó több adhéziós molekula expresszióját és funkcióját kell szimultán tanulmányozni, és figyelembe kell venni azokat a nem jelentéktelen különbségeket, melyek akár azonos hisztogenezisű daganaton belül is észlelhetők. Ugyanígy számításba kell venni, hogy jelentős eltérések lehetnek — még egyazon eseten belül is —, függően attól, hogy a vizsgált daganatsejtek milyen lokalizációból származnak (a daganatsejtek adhéziós receptorait ugyanis az eltérő mikrokörnyezetben más és más hatások érhetik, így eltérésekkel kell számolni például vérből, csontvelőből és nyirokcsomóból származó neoplasztikus sejteknél). Egyes receptorok a fiziológiás regulációs stimulusok hatására (de még a kíméletes sejtpreparációra is) gyors expresszióváltozásokat mutathatnak („up- and down-regulation"). Nem kétséges, hogy a felsorolt tényezők figyelembevételével elemzett adatok alapján az „ellentmondások" többsége a jövőben feloldható lesz és az adhéziós molekulák szerepe a részletezetteknél még komplexebb értelmezést nyerhet.

Köszönetnyilvánítás: A szerző hálával tartozik mindazoknak a munkatársainak, akik a Pécsi OTE Patológiai Intézete „Recirkulációs Munkacsoportjának" tevékenységében kitartóan részt vállaltak és közreműködtek az összefoglaló referátumban „saját eredményként" hivatkozott vizsgálatok megvalósításában. A munkacsoport tevékenységét 1990. évtől kezdve az Egészségügyi Tudományos Tanács (ETT-576/90) és az Országos Tudományos Kutatási Alap (OTKA-1624/90) támogatta. Köszönet illeti Szekeres Júlia dr. egyetemi tanárt (Pécsi OTE, Mikrobiológiai Intézet) és Magyarlaki Tamás dr. egyetemi adjunktust (Pécsi OTE, Patológiai Intézet) a kézirat áttanulmányozásáért és kritikai megjegyzéseikért. A referátum végső formájának kialakításában nagy segítséget jelentett a kézirat lektorának magas szintű szakértői tevékenysége, értő megjegyzései és gondos korrekciói, amiért szerző ezen a helyen is — ismeretlenül is — szeretné köszönetét kifejezni.

IRODALOM: 1. *Ahsmann, E. J. M., Lokhorst, H. M., Dekker, A. W. és mtsa:* Lymphocyte function-associated antigen-1 expression on plasma cells correlates with tumor growth in multiple myeloma. Blood, 1992, *79,* 2068—2075. — 2. *Carlos, T. M., Harlan, J. M.:* Leukocyte-endothelial adhesion molecules. Blood, 1994, *84,* 2068—2101. — 3. *Christiansen, I., Gidlöf, C., Wallgren, A.-C. és mtsai:* Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 are increased in chronic lymphocytic leukemia and correlate with clinical stage and prognostic markers. Blood, 1994, *84,* 3010—3016. — 4. *Csanaky, Gy., Kalász, V., Kelényi, G. és mtsai:* Expression of an adhesion molecule and homing in B-cell chronic lymphocytic leukemia: I. Application of the HEV-binding assay to a clinical series. Med. Oncol. Tumor Pharmacother., 1993, *10,* 125—129. — 5. *Csanaky, Gy., Vass, J. A., Losonczy, H. és mtsa:* Expression of an adhesion molecule and homing in B-cell chronic lymphocytic leukaemia: II. L-selectin expression mediated cell adhesion revealed by immobilized analogue carbohydrates in B-cell chronic lymphocytic leukaemia and monoclonal lymphocytosis of undtermined significance. Med. Oncol. Tumor Pahrmacother., 1993, *10,* 173—180. — 6. *Csanaky, Gy., Vass, J. A., Milosevits, J. és mtsai:* Expression and function of L-selectin molecules (LECAM-1) in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Haematologica, 1994, *79,* 132—136. — 7. *Csanaky, Gy.:* High endothelial venules and cell adhesion molecules in B-cell chronic lymphocytic leukemia and related low grade B-cell lymphoma/leukemia: I. High endothelial venules and lymphocyte migration. Histol. Histopath., 1994, *9,* 571—575. — 8. *Csanaky, Gy., Vass, J. A., Milosevits, J. és mtsai:* Changes in adhesion molecule expression and function in B-cell chronic lymphocytic leukaemia after in vitro interferon-α stimulation. Eur. J. Haematol., 1995, *54,* 27—33. — 9. *Csanaky, Gy.:* Cell adhesion receptors on neoplastic plasma cells. Am. J. Hematol., 1995, *49,* 361—362. — 10. *Eichelmann, A., Koretz, K., Mechtersheimer, G. és mtsa:* Adhesion receptor profile of thymic B-cell lymphoma. Am. J. Pathol., 1992, *141,* 729—741. — 11. *Erikstein, B. K., Holte, H., Kvaløy, S. és mtsai:* Expression of CD18 (integrin β_2 chain) correlates with prognosis in malignant B cell lymphomas. Br. J. Haematol., 1993, *83,* 392—398. — 12. *Evans, S. E., Collea, R. P., Appenheimer, M. M. és mtsa:* Interferon-α induces the expression of the L-selectin homing receptor in human B lymphoid cells. J. Cell. Biol., 1993, *123,* 478—483. — 13. *Freedman, A. S.:* Expression and function of adhesion receptors on normal B cells and B cell non-Hodgkin's lymphomas. Semin. Hematol., 1993, *30,* 318—328. — 14. *Grogan, M. T., Miller, T. P.:* Immunobiologic correlates of prognosis in lymphoma. Semin. Oncol., 1993, *20,* 58—74. — 15. *Hanson, C. A., Gribbin, T. E., Schnitzer, B. és mtsai:* CDllc (Leu-M5) expression characterizes a B-cell chronic lymphoproliferative disorder with features of both chronic lymphocytic leukemia and hairy cell leukemia. Blood, 1990, *76,* 2360—2367. — 16. *Harris, N. L., Jaffe, E. S., Stein, H. és mtsai:* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood, 1994, *84,* 1361—1392. — 17. *Inghirami, G., Wieczorek, R., Zu, B. Y. és mtsai:* Differential expression of LFA-1 molecules in non-Hodgkin's lymphoma and lymphoid leukemia. Blood, 1988, *72,* 1431—1434. — 18. *Isaacson, P. G., Spencer, J.:* Low grade B cell lymphoma of gut-associated lymphoid tissue (GALT): a model of structure and migration pathways of the B cell component of normal human GALT. Digestion, 1990, *46, (Suppl. 2),* 274—279. — 19. *Ishakawa, T., Imura, A., Tanaka, K. és mtsai:* E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 mediate adult T-cell leukemia cell adhesion to endothelial cells. Blood, 1993, *82,* 1590—1598. — 20. *Jalkanen, S., Joensuu, H., Söderström, K. O. és mtsa:* Lymphocyte homing and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Invest., 1991, *87,* 1835—1840. — 21. *Jansen, J. H., van der Harst, D., Wientjens, G.-J. H. M. és mtsai:* Induction of CDlla/leukocyte function antigen-1 and CD54/intercellular adhesion molecule-1 on hairy cell leukemia cells is accompanied by enhanced susceptibility to T-cell but not lymphokine-activatted killer-cell cytotoxicity. Blood, 1992, *80,* 478—483. — 22. *Jewell, A. P., Yong, K. L., Worman, C. P. és mtsai:* Cytokine induction of leukocyte adhesion molecule-1 (LAM-1) expression on chronic lymphocytic leukemia cells. Leukemia, 1992, *6,* 400—404. — 23. *Kalász, V., Pap, T., Csanaky,*

Gy. és mtsa: Endothelial cell receptors on leukemic palsma cells. Leuk. Res., 1989, *13*, 863—868. — 24. *Kim, I., Uchiyama, H., Chauhan, D. és mtsa:* Cell surface expression and functional significance of adhesion molecules on human myeloma-derived cell lines. Br. J. Haematol., 1994, *87*, 483-493. — 25. *Kimby, E., Ricon, J., Patarroyo, M. és mtsa:* Expression of adhesion molecules CD11/CD18 (Leu-CAMs, beta 2-integrins), CD54 (ICAM-1) and CD58 (LFA-3) in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia and Lymphoma 1994, *13*, 297—306. — 26. *Koopman, G., Heider, K.-H., Horst, E. és mtsai:* Activated human lymphocytes and aggressive non-Hodgkin's lymphomas express a homologue of the rat metastasis-associated variant of CD44. Exp. J. Med., 1993, *177*, 897—904. — 27. *Kuriyama, Y., Nakano, M., Kawanishi, Y. és mtsai:* Significance of VLA-4 and LFA-1 expressions in neoplastic follicle formation and its deterioration in B-cell non-Hodgkin's lymphomas. Leukemia and Lymphoma, 1994, *13*, 123—129. — 28. *Maio, M., Pinto, A., Carbone, A. és mtsai:* Differential expression of CD54/intercellular adhesion molecule-1 in myeloid leukemias and in lymphoproliferative disorders. Blood, 1990, *76*, 783—790. — 29. *Manabe, A., Murti, G. K., Coustan-Smith, E. és mtsai:* Adhesion-dependent survival of normal and leukemic human B lymphoblasts on bone marrow stromal cells. Blood, 1994, *83*, 758—766. — 30. *Marotta, G., Zagonel, V., Pinto, A.:* Induction of LFA-1/CD11a and ICAM-1/CD54 adhesion molecules on neoplastic B cells during in vivo treatment of chronic lymphocytic leukemia with interferon-α_{2a}. Blood, 1993, *81*, 267—269. — 31. *Miyasaka, M.:* Cancer metastasis and adhesion molecules. Clin. Orthoped., 1995, *312*, 10—18. — 32. *Pajor, K., Pap, T., Csanaky, Gy. és mtsa:* High endothelial venules in B-cell non-Hodgkin malignant lymphomas. J. Pathol., 1990, *161*, 173—177. — 33. *Pals, S. T., Horst, E., Ossekoppele, G. J. és mtsai:* Expression of lymphocyte homing receptor as a mechanism of dissemination in non-Hodgkin's lymphoma. Blood, 1989, *73*, 885—888. — 34. *Pals, S. T., Meijer, C. J. L. M., Radaszkiewicz, T.:* Expression of the human peripheral lymph node homing receptor (LECAM-1) in nodal and gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas. Leukemia, 1991, *5*, 628—631. — 35. *Pals, S. T., Drillenburg, P., Dragosics, B. és mtsai:* Expression of the mucosal homing receptor alpha 4 beta 7 in malignant lymphomatous polyposis of the intestine. Gastroenterology, 1994, *107*, 1519—1523. — 36. *Petrasch, S., Kosco, M., Schmitz, J. és mtsai:* Follicular dendritic cells in non-Hodgkin-lymphoma express adhesion molecules complementary to ligands on neoplastic B-cells. Br. J. Haematol., 1992, *82*, 695—700. — 37. *Picker, L. J., Medeiros, L. J., Weiss, L. M. és mtsai:* Expression of lymphocyte homing receptor antigen in non-Hodgkin's lymphoma. Am. J. Pathol., 1988, *130*, 496—504. — 38. *Ree, H. J., Khan, A. A., Elsakr, M. és mtsai:* Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) staining of reactive and neoplastic follicles. Cancer, 1993, *71*, 2817—2822. — 39. *de Rossi, G., Zarcone, D., Mauro, F. és mtsai:* Adhesion molecule expression on B-cells chronic lymphocytic leukemia cells: Malignant cell phenotypes define distinct disease subsets. Blood, 1993, *81*, 2679—2687. — 40. *de Rossi, G., Tenca, C., Cerruti, G. és mtsai:* Adhesion molecule expression on B-cells from acute and chronic leukemias. Leukemia and Lymphoma, 1994, *16*, 31—36. — 41. *Ruff, M., Henne, C., Barth, T. és mtsai:* PMA-activation of peripheral blood and tonsillar B lymphocytes induces adhesive cells reminescent of large extrafollicular (monocytoid) B cells. Virchows Arch., 1994, *424*, 195—204. — 42. *Ryan, D. H.:* Adherence of normal and neoplastic human B cell precursors to the bone marrow microenvironment. Blood Cells, 1993, *19*, 225—244. — 43. *Salles, G., Zain, M., Jiang, W. és mtsai:* Alternatively spliced CD44 transcripts in diffuse large-cell lmyphomas: Characterization and comparison with normal activated B cells and epithelial malignancies. Blood, 1993, *82*, 3539—3547. — 44. *Spertini, O., Freedman, A. S., Belvin, M. P. és mtsai:* Regulation of leukocyte adhesion molecule-1 (TQ1, Leu-8) expression and shedding by normal and malignant cells. Leukemia, 1991, *4*, 300—308. — 45. *Springer, T. A.:* Traffic signals for leukocyte recirculation and leukocyte emigration: The multistep paradigm. Cell, 1994, *76*, 301—314. — 46. *Stamper, H. B., Woodruff, J. J.:* Lymphocyte homing into lymph nodes: in vitro demonstration of selective affinity of recirculating lymphocytes for high endothelial venules. J. Exp. Med., 1976, *144*, 828—833. — 47. *Stansfeld, A. G., Diebold, J., Kapanci, Y. és mtsai:* Updated Kiel classification for lymphomas. Lancet, 1988, 292—293. — 48. *Stauder, R., Hamader, S., Fashing, B. és mtsai:* Adhesion to high endothelial venules: A model for dissemination mechanism in non-Hodgkin's lymphoma. Blood, 1993, *82*, 262—267. — 49. *Szekanecz, Z., Szegedi Gy.:* Sejtfelszíni adhéziós molekulák: szerkezet, működés, klinikai vonatkozások. Orv. Hetil., 1992, *133*, 135—142. — 50. *Tsutani, H., Sugiyama, T., Shimizu, S. és mtsai:* Discordant LFA-1/ICAM-1 expression in a case of secondary plasma cell leukemia associated with subcutaneous plasmocytoma. Am. J. Hematol., 1993, *42*, 299—304. — 51. *Vacca, A., Ranieri, G., Ribatti, D. és mtsai:* Differential expression of two ICAM-1 epitopes and LFA-1 chains in B-cell non-Hodgkin's lymphomas. Eur. J. Haematol., 1994, *53*, 85—92. — 52. *Vass, J. A., Csanaky, Gy.:* L-selectin ligand analogs as cytochemical probes in cytospin preparations. Folia Histochem. Cytobiol., 1995, *33*, 39—41. — 53. *Wotherspoon, A. C., Doglioni, C., Diss, T. C. és mtsai:* Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. Lancet ii. 1993, *342*, 575—577.

(Csanaky György dr., *Szombathely*, Markusovszky u. 3. 9700)

ZP Hematofluorometer Model 206D

Vas-anyagcsere rendellenességek, vashiány és ólommérgezés meghatározások teljes vérből...

Vizsgálat három lépésben: egyszerű, mint az ABC

Gyors, egyszerű, pontos, gazdaságos

Forgalmazza:

REAGENS KFT.

1135 Budapest, Reitter Ferenc u. 42. Tel./fax: 149-8775.

Útmutató az Orvosi Hetilap szerzői számára

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetéseket közöl a klinikai kutatás bármely területéről. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a mindennapos klinikai orvosi gyakorlattal szoros kapcsolatban vannak.

Közlünk még folyóiratreferátumokat, leveleket a Szerkesztőhöz, beszámolókat, könyvismertetéseket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti. Az útmutató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

Kéziratok. A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne.

A kézirat tartalmazza: 1. címoldal; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrajegyzék; 9. ábrák, külön mellékletként.

Az oldalszámozást a címoldaltól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címoldalon sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, mely rövidítést nem tartalmazhat, a szerzők neve — az utolsó szerző neve előtt „és" —, a szerzők munkahelye (feltüntetve a várost is), pontos utalással arra, hogy mely szerző mely munkahelyen dolgozik.

2—3. Az összefoglalást magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön lapon. Nem tartalmazhat rövidítéseket. Megszerkesztésénél az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

Célkitűzés, módszer, eredmények és következtetés(ek) lényegre törő megfogalmazása történjék oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt — külön-külön — ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

Az Index Medicusban használt kulcsszavakat kell alkalmazni. Ha ilyen nincs (pl. új gyógyszer esetén), akkor az Index Medicus alapelvei az irányadók.

4. A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni.

5. A kézirat világos szerkesztése különösen fontos az olvasó számára. Az eredeti közleménynél a bevezetőben néhány mondatban meg kell jelölni a kérdésfelvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímet nem kap.

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a módszereket már közölték, csak a metodika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

A kézirathoz csatolni kell klinikofarmakológiai vizsgálatok esetén az illetékes etikai bizottság állásfoglalását, és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia — Egészségügyi Tudományos Tanács állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes. A metodikai részben erre utalni kell.

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámnál az értékek törtként való megadását és a százalék érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

A megbeszélés rész legyen kapcsolatban az ide vonatkozó legújabb ismeretanyaggal, valamint azokkal a megállapításokkal, amelyekből a szerzők a következtetéseket levonták. Az eredmények újszerűsége világosan tűnjön ki.

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A közlemény hossza. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál a 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (30 sor, 60 leütés) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat abc sorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellel elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai" (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsa") írandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

Példák:

Bajusz, S.: Interaction of trypsin like enzymes with small inhibitors. In Proteinase action. Szerk.: Elődi Pál. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1984, 277-298. old.

Casolaro, M. A. Fells, G., Wewers, M. és mtsai: Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-l-antitrypsin. J. Appl. Physiol., 1987, *63,* 2015—2023.

Rónai P., Daubner K.: A Dixon műtéttel szerzett tapasztalataink. Orv. Hetil., 1982, *123,* 2293—2298.

Az idézett hivatkozások száma maximálisan 50 lehet. A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának zárójelben való megadásával történjék.

Az irodalomjegyzék végén meg kell adni a levelező szerző nevét és pontos címét.

7. A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen.

8. Valamennyi ábra címét és a hozzá tartozó esetleges rövidítések magyarázatát egy közös lapon kell megadni.

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

9. A fotók mérete lehetőleg 8 vagy 17 cm széles legyen. Színes ábrák közlésére jelenleg nem tudunk vállalkozni. Korábban már közölt ábra csak a szerző és a kiadó engedélyével közölhető.

Kémiai nevek és rövidítések. Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Ha márkanév említésre kerül, meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

Ortográfia. A köznyelvben meghonosodott idegen szavak írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimologikus írásmód követendő.

A kézirat beküldési helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége Budapest 7, Pf.: 142. 1410.

A közlemények végső elfogadása csak abban az esetben történik meg, ha azok formailag teljes egészében megfelelnek ezen útmutatásnak.

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

Stroke és diabetes mellitus

Bassam Ali dr., Dudás Mihály dr. és Iványi János dr.

Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, Gyula, I. sz. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Iványi János dr.)

A szerzők kórházi tanulmánya 362 heveny stroke esetet dolgoz fel és ezekből 100 (28%) egyidejűleg diabeteses is volt. Mindegyik beteget kórházi elbocsátásukig észlelték. A diabetes a stroke-ot több szempontból befolyásolja: a diabeteses stroke-os betegek 3,5 évvel fiatalabbak, mint a nem diabetesesek és hypertonia gyakrabban fordul elő közöttük (82%, 74,8%-kal szemben, $p<0,05$). Diabeteses betegeken az intracerebrális vérzések gyakorisága kisebb. A recidív agyi történések száma nagyobb a diabeteses betegeken (21%, 9,2%-kal szemben $p<0,01$), a halálozásuk eltérése (30%, 28,2%-kal szemben) nem volt szignifikáns.

Kulcsszavak: stroke, kockázati tényezők, stroke és diabetes mellitus

Stroke and diabetes mellitus. The authors' hospital-based study included 362 acut stroke patients (100—28% — had diabetes). All patients' were evaluated until the exmission. Diabetes influences stroke in several aspects: the diabetic stroke patients were 3.5 years younger than the non-diabetic stroke patiens and they had hypertension more frequently (82% versus 74.8, $p<0.05$). Intracerebral hemorrhages were four times less frequent in diabetic patients. Recurrency rate was higher in diabetic patients (21% versus 9.2, $p<0.01$) while the difference in mortality (30% versus 28.2%) was not significant.

Key words: risk factors of stroke, stroke and diabetes mellitus

A cerebrovascularis betegségek száma fokozatosan emelkedett az elmúlt évtizedekben. Ennek oka egyes országokban az életkörülmények, az életszínvonal romlásával, a kockázati tényezők halmozódásával magyarázható. Más országokban a várható élettartam hosszabbodása miatt kell egyre több cerebrovascularis beteg ellátásáról gondoskodni (14). A WHO adatai szerint a stroke miatti halálozás harmadik helyen áll a mortalitási statisztikában, minden évben 1000 ember közül átlagosan 2-ben alakul ki cerebrovascularis insultus. Magyarországon évente 40 000 friss esettel kell számolni. A betegek 30%-a az akut szakban (az első négy hétben) meghal (10).

Az agyi érkatasztrófa (stroke) az agyműködés globális vagy fokális zavarával jellemezhető, gyorsan kialakuló klinikai tünetegyüttes, amely több mint 24 órán keresztül áll fenn, vagy halált okoz, s melynek bizonyíthatóan nincs más oka, mint az agyi érrendszerben kialakult elváltozás.

A stroke (TIA-tól a roncsoló agyvérzésig) kockázati tényezői között első helyen a hypertonia szerepel, ezen kívül számos befolyásolható, ill. nem befolyásolható faktor tehető felelőssé a stroke betegség kialakulásában (dohányzás, alkoholfogyasztás, kábítószer-élvezet, hyperlipidaemia, pitvarfibrilláció, antikoncepiens szedése, életkor, nem, előző stroke, myocardialis inf., bal kamra hypertrophia és a stroke familiáris halmozódása). Az említetteken kívül a diabetes mellitus is számottevő gyógyszerrel befolyásolható rizikótényezőként szerepel a betegség kialakulásában. A hypertonia és a diabetes mellitus együttes előfordulása esetén a stroke kockázata jelentősen növekszik. A diabetes mint rizikófaktor hypertoniában kétszeres, szívbetegekben ugyanilyen és ischaemiás cerebrovascularis betegségekben két-négyszeres gyakorisággal szerepel, összehasonlítva azokkal a betegekkel, akikben ezen betegségek mellett diabetes nem található (6).

Becslések szerint az USA-ban mintegy hárommillió betegben fordul elő a diabetes és a hypertonia együttesen. A hypertonia kb. kétszer gyakrabban fordul elő diabetesesekben, mint a nem diabeteses populációban (17).

A diabetes mellitus egyik legfontosabb szövődménye az atherosclerosis, mely elsősorban az ischaemiás stroke okozója.

Epidemiológiai tanulmányok szerint diabeteses férfiakon 2—2,5-szer gyakrabban fordul elő atherothrombotikus agyinfarctus, nőkben 2,2—3,5-szeres gyakorisággal nem diabetesesekhez viszonyítva (1, 17, 18). Hasonló következtetések találhatók egy 12 éves kaliforniai feldolgozásban is (3).

Ezen adatok ismeretében határoztuk el annak vizsgálatát, hogy saját, stroke-ot elszenvedett betegeink között a diabetesesek agyi vascularis insultusának kialakulásában, ill. kimenetelében nagyobb kockázatot jelent-e betegségük a nem diabetesesekhez viszonyítva.

Módszer, betegek

A cukorbetegek számának állandó gyarapodása, a cukorbetegség és a magas vérnyomás ismert kapcsolata, a betegség érrendszert károsító hatása, valamint a vérnyomást csökkentő szerek egyre

bővülő választéka miatt három, tízévenként következő esztendőben (1972, 1982, 1992) megvizsgáltuk belosztályunkon fekvő betegeink között a diabetes és a stroke előfordulását.

E három naptári évet azért választottuk vizsgálatra, mivel az eltelt periódusban az osztály ágyszáma, felvett betegeink összetétele és az osztály vezetése nem változott, így a feldolgozás eléggé egységesen történhetett. Másrészt viszont ugyanebben az időszakban jelentősen változott részben a vérnyomáscsökkentő terápia, részben a stroke-ot elszenvedett betegek aktuális terápiája is. Így pl. 1972-ben vérnyomáscsökkentőként még zömmel Rausedylt és dehydrálásra hypertoniás dexrose-t használtunk. 1982-ben a diuretikumok és Dopegyt mellett megjelentek a bétablockolók, dehydrálásra leginkább glycerint adtunk. 1992-ben már az ACE-gátlók uralták az antihypertensiv terápiát, agynyomáscsökkentésre többségében Mannisolt használtunk. Figyelemmel arra, hogy stroke-ot elszenvedett diabeteses betegeink zömmel II. típusúak (NIDDM) voltak, kis adagú frakcionált és gyors hatású inzulinkezelést csak akkor adtunk, amikor azok eszméletlen állapotban voltak és szájon keresztüli táplálásuk nem volt lehetséges. Az egyidejű cukorbevitel hypertoniás cukoroldat formájában történt.

Osztályunk 50 ágyas, endokrinológiai és diabetológiai profilú. 1972-ben 1801 kibocsátott betegből 232 volt diabeteses, 1982-ben 1765-ből 325, 1992-ben 1542-ből 375.

Feldolgozásunk retrospektív kórlapelemzésen alapult, felhasználtuk még a boncolási jegyzőkönyveket is.

Statisztikai elemzésként a *Student-féle egymintás „t"-próbát* és *„χ²" próbát* használtuk. *Szignifikanciát* 5%-os szinten ($p<0,05$) számoltunk.

Eredmények

A három vizsgált évben összesen 362 stroke-on átesett betegről (diabeteses és nem diabeteses) vannak feldolgozható adataink, klinikai jellemzőiket az *1. táblázat* mutatja be.

Annak ellenére, hogy évente csökkenő számban bocsátottunk el betegeket, a stroke-ot szenvedett betegek száma növekedett. A diabeteses betegek stroke incidenciájának növekedésére az irodalom is felhívja a figyelmet (5).

Növekedést figyeltünk meg a betegek átlagos életkorát illetően is. Mindhárom évben a stroke-ot elszenvedett betegek többsége a II-típusú (NIDDM) diabetesesek közé tartozott. A cukorbetegség fennállásának átlagos időtartama a vizsgált években 6,6—8,5—11,1 év volt; 8—6—8 beteg friss diabeteses. A 100 diabeteses betegből 16-nak évtizedek óta inzulinnal kezelt diabetese (IDDM beteg). Átlagos életkoruk vizsgálatunk időpontjában 47,5 év. Az általunk is regisztrált rizikófaktorok közül a hypertonia túlsúlya emelhető ki. Betegeink többsége korábbról ismert és kezelt hypertoniájáról írásos dokumentációval rendelkezett.

Ami a stroke-ot elszenvedett diabeteseseinket illeti, arányuk mindhárom időszakban 25% felett volt. Velük kapcsolatban megjegyzendő, hogy recidíva közöttük több mint kétszer gyakrabban fordult elő, mint a nem diabeteses betegek között. Az ismételt agyi vascularis laesiók fellépése (recidíva) nagy időbeli szórást mutatott, recidíva alatt az első esemény után több mint egy héttel újból jelentkező cerebrovascularis insultust fogadják el (15). A halálozást illetően a különbség kisebb, de az egyidejűleg diabetes mellitusban szenvedők halálozási aránya még így is magasabb.

A 2. táblázat a felvett, diabetes mellitusos, stroke-ot elszenvedett diabeteses és nem diabeteses betegeink számszerű adatait tünteti fel a halálozási mutatókkal. Kitűnik, hogy diabeteses betegekre vonatkoztatva a stroke lényegesen gyakrabban fordul elő, mint nem diabetesesek között. A halálozásra vonatkozóan hasonló megfigyeléseink vannak. Sectio során (90,4%-os boncolási arány) a halálok legtöbbször bronchopneumonia volt.

A 3. táblázatban a két leggyakrabban előforduló stroke megjelenési forma változását tüntettük fel. A kisebb arányú haemorrhagiás esetek a vizsgált 3 év során tovább csökkentek, a diabetesesek között jelentősebb arányban. Ezzel szemben az ischaemia előfordulásának fokozatos növekedése figyelhető meg.

1. táblázat: 362 stroke-on átesett beteg klinikai jellemzői (retrospektiv elemzés)

		1972	1982	1992	Összesen
Osztályra felvett beteg		1801	1765	1542	5108
Stroke betegek száma		80 (4,4%)	127 (7,2%)	155 (10,1%)	362 (7,08%)
Nem Férfi		42	75	80	197
Nő		38	52	75	165
Életkor (39—91 év)		66	68	73	69
Ápolási idő (1—48 nap)		10,2	8,31	10,16	9,55
Rizikó faktorok (regisztrált)*	Hypertonia	54 (67,5%)	98 (77,2%)	117 (75,2%)	269 (74,70%)
	Pitvar fibrilláció	9 (11,25%)	14 (11,02%)	15 (10,66%)	38 (10,49%)
	Kolesterin (mmol/l)	8,1	6,31	5,69	6,7
	Lezajlott MI**	5 (6,25%)	7 (5,1%)	11 7,09%)	23 (6,35%)
	Diab. mell: IDDM	4 (18,8%)	6 (18%)	6 (13%)	16 (16%)
	NIDDM	17 (81,2%)	27 (82%)	40 (87%)	84 (84%)
Diab. mell.		21 (26,2%)	33 (26%)	46 (29,7%)	100 (27,6%)
Stroke forma	Ischaemia	59 (74%)	109 (85,8%)	138 (89%)	306 (84,53%)
	Haemorrhagia	21 (26%)	18 (14,2%)	17 (11%)	56 (15,4%)
Recidíva	Diabetesesekben	3 (15,8%)	5 (15,2%)	13 (28,3%)	21 (21%)
	Nem diabetesesekben	7 (6,5%)	4 (4,3%)	13 (12,6%)	24 (9,16%)
	Összesen	28 (35%)	32 (25,2%)	44 (28,4%)	104 (28,77%)
	Diabesesekből	6 (28,6%)	10 (30,3%)	14 (30,4%)	30 (30%)

*: egy betegnél több rizikófaktor is szerepelhet, ** MI: myocardiális infarctus

2. táblázat: Az összes betegszámra vonatkoztatott adatok (stroke-re vonatkoztatva)

	1972	1982	1992	Összesen
Összes felvett beteg	1801	1765	1542	5108
Diab. mell.	239	315	375	929
Nem diab. mell.	1562	1450	1167	4179
Diab. mell. + stroke	21 (8,8%)	33 (10,5%)	46 (12,3%)	100 (10,8%)
Nem diab. + stroke	59 (3,8%)	94 (6,5%)	109 (9,3%)	262 (6,3%)
Összhalálozás	93 (5,2%)	156 (11,5%)	112 (7,9%)	361 (7,1%)
Stroke miatti halálozás*	28 (30%)	32 (30,1%)	44 (39,2%)	104 (28,8%)
Diabetesesek halálozása*	13 (14%)	25 (16%)	36 (32%)	74 20,5%)
Diab. + Stroke miatti halálozása**	6 (46%)	10 (40%)	14 (39%)	30 (40,5%

* : Az összhalálozáshoz viszonyítva. ** : a diabetesesek halálozásához viszonyítva.

3. táblázat: A stroke formák változása

		1972	1982	1992	Összesen
Nem diabetes	Összes beteg	59	94*	109**	262
	Ischaemia	44 (74,9%)	80 (85,1%)*	95 (87,1%)**	219 (83,6%)
	Haemorrhagia	15 (25,3%)	14 (14,8%)	14 (12,8%)	43 (16,4%)
Diabetes	Összes beteg	21	33	46*	100
	Ischaemia	15 (71,4%)	29 (87,8%)*	43 (93,4%)**	87 (87%)
	Haemorrhagia	6 (28,5%)	4 (12,1%)*	3 (6,5%)**	13 (13%)

* : $p<0,05$, ** : $p<0,001$

4. táblázat: Stroke megoszlása diabeteses betegeken

		1972	1982	1992	Összesen
Nem	Férfi	13	15	25	53
	Nő	8	18	21	47
Stroke-os betegek száma (összes)		80	127	155	362
Diab. betgek %-os előfordulása ebből		26,2%	26%	29,7%	27,62 (%)
Átlagéletkor (39—91 év) D/ND*		67/72,60	63,6/67	69,8/69,75	66,26/69,78
Ápolási idő (1—48 nap)		7,13	7,5	10	8,21
Diab. típusai IDDM		4 (14,3%)	6 (18,2%)	6 (13%)	16 (16%)
NIDDM	Tabl.	7 (38,1%)	8 (24,2%)	14 (30,6%)	29 (29%)
	Diéta	10 (47,6%)	19 (57,6%)	26 (57,4%)	55 (55%)
Halálozás Diab.-ben		6 (28,6%)	10 (30,3%)	14 (30,3%)	30 (30%)
Nem diab.-ben		28 (37,2%)	32 (23,4%)	44 (27,54%)	104 (29,3%)

D: dabeteses, ND: nem diabeteses.

A 4. táblázaton a stroke megoszlását tüntettük fel a 100 diabeteses betegen. A nemek arányát illetően az 53%-os férfitúlsúlyt tekinve nincs különbség a nem diabetesesek nemi arányához. A stroke-ot szenvedett diabetesesek átlagos életkora szignifikánsn kevesebb volt 3,5 évvel ($p<0,01$) a nem diabetesesekhez viszonyítva.

Megbeszélés

Mint bevezetőnkben már jeleztük, osztályunk endokrinológiai és diabetológiai profilú belosztály, ahova lényegesen több cukorbeteg kerül be, mint társosztályainkra (4). Ezért feltételezhető, hogy diabeteses stroke-ot elszenvedett betegeink aránya is nagyobb a nem diabeteses stroke-os betegekhez viszonyítva. Azaz nálunk 28%, az irodalmi adatok széles skálák között mozognak: 17,4—31,3% (10, 11, 16).

Összeállításunk egyéb okoknál fogva is különbözik a diabeteses stroke közleményektől. Aktív belosztályunkon teljes körű rehabilitáció nem lehetséges. Természetesen minden stroke-on átesett betegünkön korai mobilizációt kezdtünk lehetőség szerint, gyógytornász foglalkozik minden beteggel, elbocsátásuk alkalmával valamilyen módon (kiültetés, segítséggel járás stb.) a betegágyat elhagyták többségükben.

Mint említettük, munkánk nem prospektív jellegű, az adott év eseményeit rögzítettük, nem követtük betegeink sorsát éveken át, mint a közlemények többsége (2, 12, 13, 15).

Három naptári évet felölelő adataink retrospektív jellegük miatt helyenként hiányosak (kevés egyéb rizikótényе-

zőről történt említés), mindezeket egy másik, frissebb időszakot felölelő munkánkban kívánjuk lehetőség szerint pótolni.

A felvételi vércukorszint jelentőségét a prognózis szempontjából általában elismerik (5, 6, 9, 12, 13), de vannak ellentétes adatok is (1, 7, 11). Saját — hiányos — adataink is ellentmondásosak, mert diabeteses csoportunkban a túlélők, nem diabeteses stroke betegeink között a meghaltak felvételi vércukra volt magasabb.

Elemzésünk alapján a következő *konklúziókra* jutottunk:

— diabeteses betegeink 3,5 évvel fiatalabbak (korábban kifejlődő érszövődmények?);

— nagyobb a stroke aránya közöttük, mint a nem diabetesesek között;

— a recidíva előfordulása gyakoribb;

— halálozásuk magasabb.

Milyen végső *tanulságot* vonhattuk le vizsgálatunk eredményeiből? A stroke — így a diabeteses stroke — leggyakoribb kockázati tényezőjeként említett hypertonia az utóbbi években a számos antihypertensivummal eléggé befolyásolhatóvá vált, talán ezzel magyarázható egyik okként az életkor megnövekedése.

Az utóbbi években új és pontosabb diagnosztikus módszerek (agyi elektrofiziológiai vizsgálatok, CT — nálunk 1992 óta —, MR, SPECT stb.) alapján korai (pl. antikoaguláns), sőt preventív thrombocytagátló (aspirin, ticlopidin) kezelés bevezetése is lehetővé vált. Osztályunkon 1985. január 1-jén vezettük be a profilaktikus heparin rendszeres adását a többnyire tartósan fekvő — így a cerebrovascularis laesiókban (ha nagy valószínűséggel kizárható a cerebrális vérzés) szenvedő betegeken. A néhány éve bevezetett CT-vizsgálattal az indikáció felállítása nagyban könnyebbé vált (8). Ennek ellenére a stroke gyakorisága saját vizsgálati anyagunkban még nem csökkent. Az okok lehetséges tisztázása részletesebb elemzést igényel.

IRODALOM: 1. *Abbott, R. D., Donahue, R. P., Macmahon, S. W. és mtsai:* Diabetes and the risk of stroke: The Honolulu Heart Program. JAMA, 1987, *257*, 949—952. — 2. *Asplund, K., Hägg, E., Helmers, C. és mtsai:* The natural history of stroke in diabetic patients. Acta Med. Scand., 1980, *207*, 417—424. — 3. *Barrett-Connor, E., Khaw, K. T.:* Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? Am. J. Epidemiol., 1988, *128*, 116—123. — 4. *Bányai T., Iványi J.:* Cukorbetegek belgyógyászati betegségei. Népegészségügy, 1993, *74*, 9—12. — 5. *Bell, D. S. H.:* Stroke in the diabetic patient. Diabetes Care, 1994, *17*, 213—219. — 6. *Biller, J., Love, B. B.:* Diabetes and stroke. Med. Clin. N. Amer., 1993, *77*, 95—110. — 7. *Chukwuma, C. H., Tuomilehto, J.:* Diabetes and the risk of stroke. J. Diab. Comp., 1993, *7*, 250—262. — 8. *Fazakas I., Dudás M., Iványi J.:* Halálos tüdőembóliák számának csökkenése heparin prevencióra. Orv. Hetil., 1993, *134*, 1245—1247. — 9. *Gray, C. S., Taylor, R., French, J. M. és mtsai:* The prognostic value of stress hyperglycaemia and previously unrecognized diabetes in acut stroke. Diabet. Med., 1987, *4*, 237—240. — 10. *Halmos B., Kiss J., Juhász E. és mtsa:* Stroke-t szenvedett diabeteses betegek rehabilitációjának speciális szempontjai. Rehab., 1994, *4*, 343—345. — 11. *Jørgensen, H. S., Nakayama, H., Raaschou, H. O. és mtsa:* Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. Stroke, 1994, *25*, 1977—1984. — 12. *Kuusisto, J., Mykkänen, L., Pyörälä, K. és mtsa:* Non-insulin dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. Stroke, 1994, *25*, 1157—1164. — 13. *Lithner, F., Asplund, K., Eriksson, S., Hägg, E. és mtsai:* Clinical characteristics in diabetic stroke patients. Diabet. et Metabl., 1988, *14*, 15—19. — 14. *Nagy Z.:* Stroke ellátása. Springer Hungarica Kiadó Kft., Bp., 1994, 17. old. — 15. *Olsson, T., Viitanen, M., Asplund, K. és mtsai:* Prognosis after stroke in diabetic patients. A controlled prospective study. Diabetologia, 1990, *33*, 244—249. — 16. *Szabó L., Horváth E., Golub I.:* A cerebrovascularis laesiók (CVL) okozta hemiparesisek rehabilitációjával szerzett tapasztalataink diabeteses és nem diabeteses betegeknél osztályunkon öt éves (1987—1991) anyagában, Uzsoki Kórház Évkönyve, 1993, 107—114. old. — 17. *The National High Blood Pressure Education Program Working Group:* National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Hypertension in Diabetes. Hypertension, 1994, *23*, 145—158. — 18. *Wolf, R. N., Kannel, W. B.:* Reduction of stroke through risk factor modification. Semin. Neurol., 1986, *6*, 243—253.

(Bassam Ali dr., Pándy Kálmán Megyei Kórház, *Gyula*, Pf. 46. 5701)

A detroiti Henry Ford Kórház (USA) a már meghirdetett belgyógyász rezidensi állások mellett 2-2 fő gyermekgyógyász illetve aneszteziológus rezidensi állásra is felvételt hirdet!

Feltétel: orvosi diploma és USMLE vagy ECFMG vizsga

Személyes elbeszélgetés 1996. január 5-én, 14 órakor, a budapesti Haynal Imre Egészségtudományi Egyetemen. Jelentkezés a helyszínen, bővebb felvilágosítás dr. Szilágyi Géza professzor úrnál a HIETE I. Belklinikán, Telefon: 120-1077

Triptorelin kezeléssel szerzett kezdeti tapasztalataink idiopathiás pubertas praecoxos betegeken

Ságodi László dr. és Sólyom Enikő dr.

Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház-Rendelőintézet, Miskolc (igazgató: Katona Zoltán dr.)
HIETE II. Gyermekgyógyászati Tanszék (tanszékvezető: Velkey László dr.)
III. Csecsemő- és Gyermekosztály (osztályvezető főorvos: Sólyom Enikő dr.)

A szerzők 5 idiopathiás pubertas praecoxos beteg triptorelin kezelésével szerzett tapasztalataikról számolnak be. Adataik megerősítik azt a tényt, hogy a hosszú hatású GnRH agonista gátolja a hypothalamus—hypophysis—gonad tengely működését. A kezelt betegek nemi fejlődésének megállását, majd fokozatos regresszióját észlelték. A gonadarche krónikus szuppressziója mellett csökken a növekedés üteme és a csontérés. A szerzők rámutatnak arra, hogy a csontkor előrehaladásának a kifejezett csökkenése a lineáris növés rendelkezésére álló időszak megnyúlását eredményezi és ezzel javítja a felnőtt végmagasság prognózisát. Ennek ellenőrzésére longitudinális vizsgálatok szükségesek a triptorelin kezelése során.

Kulcsszavak: idiopathiás pubertas praecox, gonadotropin releasing hormon, gonadotropin releasing hormon agonista, végmagasság

Our starting experiences obtained by treating patients suffering from idiopathias pubertas praecox with triptoreline. The authors analyse their experiences with triptoreline obtained by treating five patients suffering from idiopathias pubertas praecox. Their data confirm the fact that long-affecting GnRH agonist is able to impede the function of the hypothalamus-hypophysis-gonad axis. They observed the arrest and then the gradual regression of the patients sexual progress. Besides the chronic suppression of gonadarche, the bone maturation and the rate of growth decrease. The authors point out that the explicit decrease of the progress of bone age results in the extension of the period necessary for the linear growth and hereby it improves the prognosis of the total adult height. To assure the latter continuous longitudinal examinations are inevitable during the treatment of triptoreline

Key words: girls with central precocious puberty, gonadotropin — releasing hormone, gonadotropin — releasing hormone agonist, final height

A centrális eredetű korai pubertásos gyermekek gyógyításában a hosszú hatású GnRH agonisták klinikai felhasználásával új korszak kezdődött (5, 17). A közlemények többségében a szerzők véleménye szerint a korábbi évek terápiás lehetősége (ciproteron acetát, medroxyprogeszteron) csupán a korai pubertás klinikai progressziójának megállítását biztosította, de nem befolyásolta a felnőttkori végmagasságot (19, 20). Egyes szerzők arról számoltak be, hogy a végmagasság a ciproteron acetáttal kezelteknél nem volt jobb, mint kezeletlen esetekben (19). A külföldi, elsősorban a multicentrikus vizsgálatok alapján írt közlemények beszámolnak arról, hogy a lassan felszívódó, hosszú hatású triptorelin nemcsak az alkalmazási mód és beteg tolerancia szempontjából jobb a rövid hatású GnRH (buserelin) készítményeknél, hanem hatástani szempontból is jobbnak tűnik a centrális korai pubertás gyógyításában (1, 2, 14). A közlemények utalnak arra, hogy a gonadarche szuppressziója mellett a hosszú hatású GnRH analógok pozitívan befolyásolják a végmagasságot is (3, 16). Mivel hazánkban még kevés adat áll rendelkezésre az idiopathiás pubertas praecox miatt triptorelinnel kezelt betegek nemi érése és növekedése vonatkozásában, ezért érdemesnek tartjuk 5 beteg 18 hónapos kezelése során szerzett kezdeti tapasztalataink közlését.

Betegek és módszerek

5 idiopathiás pubertas praecoxos beteget kezeltünk 12—18 hónapja triptorelin (Decapeptyl depot—Ferring) injekcióval (4 beteget 18 hónapja, 1 beteget 12 hónapja).

A betegek életkora 3—8 év között volt (átlag 6,78±1,92) a GnRH agonista kezelés elkezdésekor. A szekunder nemi jelek 0,5—1,5 éve jelentkeztek, 3 esetben már menarche is fellépett. A szekunder nemi jelek fejlődése minden betegünknél a 7. életév előtt kezdődött. Csontkoruk minden esetben meghaladta az életkorukat 1,5—3,5 évvel. Testmagasságuk és testsúlyuk a 75—97 percentil között volt. A testmagasság átlaga 129,2±15,28 cm, a testsúlyátlag 31,6±14,92 kg volt. Növekedési ütemük az utolsó 6 hónapban 97 percentil fölé emelkedett, átlagosan 10,7±1,15 cm

Rövidítések: GnRH = gonadotropin releasing hormon; GnRH agonista = gonadotropin releasing hormon agonista; FSH = follikulusstimuláló hormon; LH = luteinizáló hormon; E_2 = ösztradiol; DEHEA-S = dehidroepiandroszteron szulfát; SDS = standard deviációs score; Δ csontkor/kronológiai kor = a csontkor és életkor változás aránya

volt. Az emlők fejlettsége Tanner B_2—B_4 stádiumnak, a pubikális szőrösödés Tanner P_2 stádiumnak felelt meg. Képalkotó eljárások segítségével a centrális, illetve a perifériás tumor lehetőségét minden esetben kizártuk.

A valódi idiopathiás pubertás praecox igazolása után elkezdtük a tartós hatású GnRH agonista adását 60—100 μg/28 nap/kg dózisban (átlagosan 78 μg/kg/28 nap). A gyógyszert 2 hét múlva, majd ezt követően 4 hetente ismételtük.

A klinikai ellenőrző vizsgálatokat 3 havonta végeztük. Az ellenőrző vizsgálatok során mértük a testmagasságot, testsúlyt, rögzítettük a szekunder nemi jelek és a belső nemi szervek állapotát. Csontkor ellenőrzések 6 havonta történtek. A csontkort Tanner—Whitehouse módszerével állapítottuk meg. A terápia elkezdése előtt mindig meghatároztuk a szérum FSH, LH alap és stimulációs, valamint az E_2 és a DHEA-S szinteket. Ezt követően félévente történtek ellenőrző hormonvizsgálatok, melyek során alap FSH, LH, E_2 és DHEA-S meghatározások történtek. A szérum FSH, LH meghatározások microparticle enzyme immunoassay módszerrel (Abbott kitekkel, a DHEA-S meghatározás radioimmunoassay-vel, az ösztradiol meghatározás ELISA Kompetition mit Streptavidin-Technologie történt.

Statisztikai analízis során az egymintás t-próbát alkalmaztuk és az eredményeket az átlag±SD formában közöljük. A p értéket 0,05 alatt tekintettük szignifikánsnak. A számított végmagasságot Bayley és Pinneau módszere alapján adjuk meg.

Eredmények

Kezelés után a szekunder nemi jelek fejlődése leállt. Egy hónap múlva az emlő konzisztenciája felpuhult, a parenchyma állománya észrevehetően megkisebbedett, majd a kezelés során további csökkenést mutatott. A fanszőrzet a kezelés alatt változatlan maradt. A külső nemi szervek ösztrogenizációja megszűnt és ezzel együtt a hüvelyi folyás is. Akiknél méhvérzés a kezelés előtt már fellépett, az a második injekció után elmaradt. Az uterus és ovárium nagysága a 18 hónapos kezelés során a praepubertális állapotnak megfelelő méretre csökkent. A kezelés előtt az uterus hosszanti átmérője 35,4±6,8 mm, haránttátmérője 26,0±4,4 mm, majd a kezelés 18. hónapjában a hosszanti átmérő 27,2±5,2 mm, a harántátmérő 14±2,7 mm. A kezelés előtt az ováriumok életkorukhoz képest megnagyobbodtak és az ultrahang vizsgálattal az ováriumban 4—8 mm átmérőjű cisztás képletek voltak kimutathatók. A kezelés után a petefészkek nagysága is a status quietatisnak megfelelő méretre redukálódott. A pszichés zavarok fokozatosn megszűntek (hangulatlabilitás, ingerlékenység). Az iskolai teljesítmény javult. Kezelés alatt a gonadotropin szuppresszió és az ösztradiol csökkenése kimutatható volt. A terápia kezdetén a se FSH alapszint 4,46±2,52 U/l, a se LH alapszint 3,63±1,91 U/l volt. GnRH teszt során a stimulációra kapott maximális LH válasz 24,75±1,8 U/l, a maximális FSH válasz 15,15±7,56 U/l. Ösztradiol szérum szintek 28,23±2,8 pg/ml. Kezelés után 6 hónappal a se FSH, LH szintek szignifikánsan csökkentek ($p<0,005$). A se FSH átlag 1,1±0,23 U/l, se LH átlag 0,4±0,1 U/l volt. A hormoncitológiai vizsgálatok során a terápia alatt praepubertas állapotának megfelelő hormonválaszt láttunk. Az egyéves ellenőrzés során a gonadotropin szintek az életkorhoz képest alacsonyabb értékeket mutattak és az ösztrogén (10,04±15,59 pg/ml) a pubertás I—II stádiumának (Tanner után) megfelelő szintre esett vissza. A kezelés 18. hónapjában észleltük először az ösztrogén praepubertális szintre való visszaesését. A betegek kezelés előtti és alatti hormonváltozásait az *1. táblázatban* foglaltuk össze.

A betegek auxológiai paramétereit a *2. táblázat* mutatja be.

A csontkor növekedési üteme az egyéves kezelés alatt átlag 9±1,2 hó volt. A testmagasság növekedési üteme átlag 4,2±1,3 cm. A növekedési ütem szignifikánsan csökkent ($p<0,01$), de csökkent a csontkor előrehaladása és a *Δ* csontkor/*Δ* kronológiai kor arány is a terápia során. A kezelés előtt a csontkor : életkor arány 1,44±0,18 volt.

1. táblázat: A hormonértékek változása a kezelés különböző időpontjaiban (n = 5)

Hormonok ($\bar{x}$±SD)	0 hó	6 hó	12 hó	18 hó
FSH (U/l)	4,46±2,52	1,1±0,23	1,0 ± 0,53	0,67±0,69
LH (U/l)	3,63±1,91	0,4±0,1	0,34± 0,19	0,3 ±0,08
E_2 (pg/ml)	28,23±2,8	8,0±5,2	10,04±15,59	0,91±0,94
DHEA-S (μmol/l)	2,4 ±0,54	2,8±0,76	3,27± 1,42	4,25±0,97

2. táblázat: Betegeink fontosabb auxológiai paraméterei (n = 5)

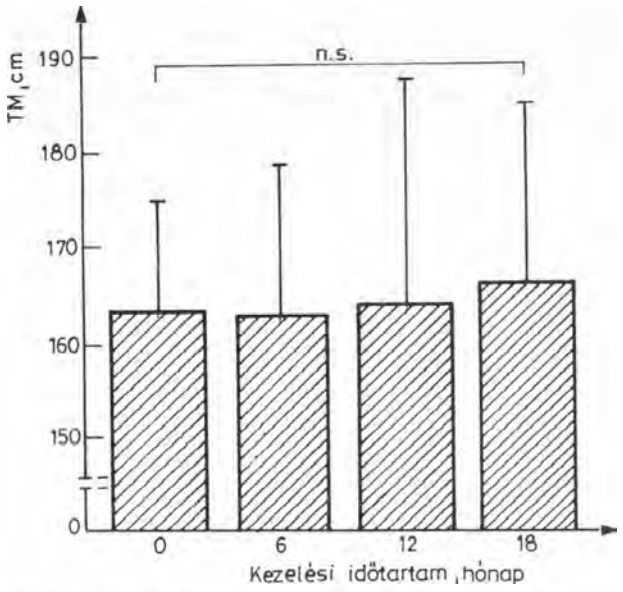
Betegek auxológiai adatai	Kezelés időtartama (hónap)			
	0	6	12	18
Életkor (év)	6,8 ± 1,9	7,2 ± 1,7	7,8 ± 1,6	8,4 ± 1,4
Csontkor (év)	9,5 ± 2,3	10,1 ± 1,6	10,4 ± 1,9	10,6 ± 2,4
Testmagasság (cm)	129,2 ±15,28	131,9 ±14,82	134,6 ±15,91	136,5 ±15,0
Számított végmagasság (cm)	161,3 ±13,34	161 ±17,11	162 ±25,50	164 ±20,50
Testsúly (kg)	31,6 ±14,92	34,0 ±15,15	35,7 ±15,31	37,1 ±16,06
Növekedés SDS	2,26± 1,08	1,85± 0,96	1,97± 1,02	1,75± 1,06
Növedekési ütem SDS	5,64± 2,64	−1,85± 1,61	−1,74± 0,8	−1,6 ± 0,9
*Δ*csontkor/*Δ*életkor	—	1,33± 0,12	0,5 ± 0,08	0,33± 0,12

Kezelés előtt a csontkor/életkor 1,44±0,18

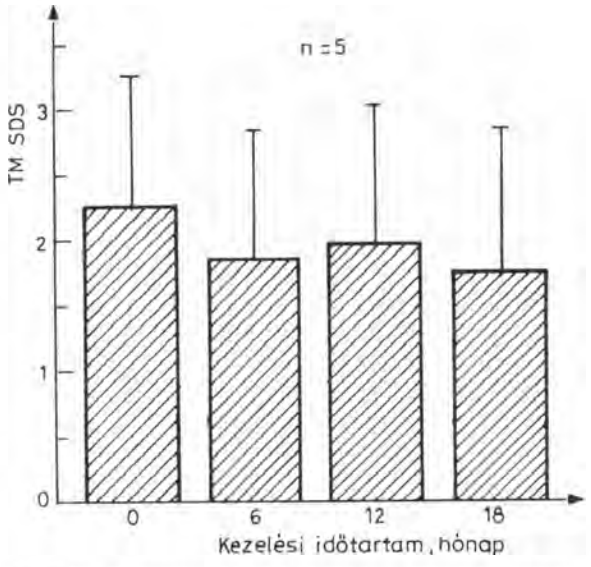
A számított végmagasság a kezelés alatt mérsékelten emelkedett, de szignifikáns eltérés nincs a terápia előtti és alatti értékekben. A terápia előtti számolt végmagasság átlag 161,3±13,34 cm, míg 18 hónapos kezelés után átlag 164±20,50 cm ($p<0,075$) *(1. ábra)*.

A testmagasság SDS triptorelin kezelés 18. hónapja alatti változását a *2. ábrán* mutatjuk be. A terápia előtti testmagasság SDS 2,26±1,08 szignifikánsan csökkent már a 6. hónapra 1,85±0,96 értékre ($p<0,01$), később lényeges változást nem mutatott.

A gyógyszer alkalmazása során általános vagy lokális mellékhatás — a két gyermeknél észlelt súlygyarapodáson kívül (8±2,5 kg) — nem jelentkezett.



1. ábra: A számított végmagasság alakulása triptorelin kezelés alatt



2. ábra: Testmagasság SDS alakulás a triptorelin kezelés folyamán

Megbeszélés

Modell állatkísérletekben és humán tanulmányokban tisztázták azt a tényt, hogy amíg a natív GnRH pulzációs adagolása helyreállítja a normális hypophyisis-gonád funkciót a GnRH-hiányos állapotokban, addig a natív GnRH vagy a GnRH analógok folyamatos adása a hypophysis gonadotropin szekrécióját tartósan és hatásosan gátolja (4, 5). Amikor a klinikai tanulmányokban a GnRH agonisták dózisát emelték, illetve az adagolás frekvenciáját növelték, úgy találták, hogy a gonadotropin szekréció egyértelmű gátlása lépett fel anélkül, hogy észlelték volna a kezdeti átmeneti stimulációs hatást (8, 9).

Vizsgálatokra alapozott az a felismerés, hogy a megfelelő agonisták alkalmazásával elérhető a hypophysis-gonad tengely működésének komplett és reverzíbilis gátlása.

A korai pubertásos gyermekek GnRH agonisták kezelésével a cél a pubertás fejlődésének a megállítása, hogy elkerüljük a pszichoszociális problémákat és javítsuk a felnőttkori végmagasságot (1, 6, 10). A pituiter gonadotropin és gonadális steroidok komplett gátlását biztosítja a hosszú hatású, lassan felszívódó triptorelin injekciós készítmény (18, 22). A rövid hatású GnRH agonistákkal szemben nemcsak alkalmazási könnyebbsége, hanem hatástani eredményessége miatt is előnyösebb készítménynek tűnik (11, 13, 20). Mivel a ciproteron acetát vagy a medroxyprogeszteron acetát a szerzők többségének közlése szerint nem javította a végmagasságot, így ma a hosszú hatású GnRH agonista a választható terápiás eljárás az idiopathiás pubertas praecox esetében.

Egy esetben sem identifikáltunk betegeinkben gonadális vagy mellékvese patológiás elváltozást vagy progrediáló központi idegrendszeri zavart. A gonadarche teljes gátlására törekedve átlagosan 78 μg/kg/28 nap dózisban alkalmaztuk a triptorelint intramuszkuláris formában.

Adataink megerősítik azt a tényt, hogy a GnRH analógok képesek gátolni a hypothalamus—hypophysis—gonad tengely működését a centrális korai pubertásos gyermekekben.

Minden esetben megállt a pubertás fejlődése, sőt fokozatos regresszió volt észlelhető. A gonadarche krónikus szuppressziója során konzekvensen és progresszíve esett a növekedés üteme. A növekedés ütemének meglassulása kifejezettebb volt az idősebb gyermekeknél, akiknél előrehaladottabb volt a csontérés a GnRH kezelés elkezdése előtt. A betegek kezelés előtti felgyorsult csontérése feltűnően lelassult és 18 hónapos kezelés során a csontkor előrehaladása kevesebb lett, mint ahogy a kronológiai kor előrehaladásának megfelelne. A terápia folytatása során várható a csontkor/életkor arány teljes normalizálódása. A növekedési ütem lassulása mellett fellépő csontérés csökkenés a lineáris növés rendelkezésére álló időszak megnyúlását eredményezi és ezzel reményeink szerint javítja a felnőtt végmagasságot. Betegeinknél a számított végmagasság, ha nem is szignifikánsan, de mérsékelten emelkedett a kezelés során. Valószínűleg azért, mert a gonadarche gátlása mellett az idősebb betegeinknél az adrenarche

fellépett, vagy már a meglévő progrediált. *Wierman és mtsai* rámutattak arra, hogy a mellékvese androgén emelkedett szintekkel rendelkező betegeknél manifesztálódik a legkisebb emelkedés a számított végmagasságban (23). Úgy gondoljuk, hogy azokban az esetekben, amikor a csontkor kifejezetten előrehaladott és a se DHEA-S emelkedés az adrenarche fellépését, illetve perzisztálását mutatja, nem számíthatunk a felnőttkori végmagasság lényeges javulására.

Több szerző beszámolt arról, hogy a GnRH agonista a gonadotropin pulzációs gátlásán túl csökkenti a növekedési hormon szekrécióját és ezzel az IGF I szintjét (4, 15, 21). Ez magyarázhatja a növekedési ütem SDS csökkenését.

Eredményeink azt igazolják, hogy a hosszú hatású GnRH agonista kezelés megállítja a pubertás további fejlődését és kedvezően befolyásolja a végmagasság alakulását, de az utóbbi biztosítása érdekében longitudinális vizsgálatok szükségesek. Így a testmagasság prognózisának változatlansága esetén idejében megfontolható a GnRH agonista kezelés növekedési hormon kombinációja (7). Az irodalmi adatok és saját, szerény tapasztalataink alapján úgy tűnik, hogy a GnRH agonista terápia a jelenleg javasolható gyógymód a pubertas praecox kezelésére (12, 19).

IRODALOM: 1. *Antoniazzi, F., Cisternino, M., Nizzoli, G. és mtsai:* Final height in girls with central precocious puberty: comparison of two different luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatments. Acta Paediatr., 1994, *83,* 1052—1056. — 2. *Boepple, P. A., Mansfield, M. J., Wierman, M. E. és mtsai:* Use of a potent, long acting agonist of gonadotropin-releasing hormone in the treatment of precocious pubety. Endocr. Rev., 1986, *7,* 24—33. — 3. *Boepple, P. A., Mansfield, M. J., Crawford, J. D. és mtsai:* Final heights in girls with central precocious puberty following GnRH agonist induced pituitary-gonadal suppression. Pediatr. Res., 1991, *29,* 74A. — 4. *Boepple, P. A., Crowley, W. F.:* Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy in Precocious Puberty. Advances in Pediatric Endocrinology. Szerkesztette Pintor, E. E., Müller, S., Loche, M. I. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1992, 151—165. old. — 5. *Borsos A.:* GnRH analógok szerepe a reprodukcióban. Gyógyszereink, 1994, *44,* 288—292. — 6. *Breyer, P., Haider, A., Pescovitz, O. H.:* Gonadotropin releasing hormone agonists in the treatment of girls with central precocious puberty. Clin. Obstet. Gynecol., 1993, *36,* 764. — 7. *Cappa, M., Grossi, A., Marini, R. és mtsai:* Long-term treatment with LHRH analogues in patients with central precocious puberty. Advances in pediatric endocrinology. Szerkesztette: Pintor, E. E., Müller, S., Loche, M. I. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1992, 173—183. old. — 8. *Conn, P., Crowley, W.:* Gonadotropin-releasing hormones and its analogues. N. Engl. J. Med., 1991, *324,* 93—103. — 9. *Crowley, W. F. Comite, F., Vale, W. és mtsai:* Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting LHRH agonist: a potential new treatment for idiopatic precocious puberty. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1981, *52,* 370—372. — 10. *Donaldson, M. D. C., Stanhope, R., Lee, T. J. és mtsai:* Gonadotropin responses to Gn RH in precocious puberty treated with GnRH analogue. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 1984, *21,* 499. — 11. *Holland, F. J., Fishman, L., Costigan, D. C. és mtsai:* (D-SER(TBU)6EA9 LHRH in precocious puberty: pharmacokinetics of SC, IV, and intranasal use. Pediatr. Res., 1985, *19,* 633 (abstract). — 12. *Kauli, R., Kornreich, L., Laron, Z.:* Pubertal development, growth and final height in girls with sexual precocity after therapy with the GnRH analogue D-Trp-6-LHRH. Horm. Res., 1990, *33,* 11—17. — 13. *Kreiter, M., Burstein, S., Rosenfield, R. L. és mtsai:* Preserving adult height potential in girls with idiopathic true precocious puberty. J. Pediatr., 1990, *117,* 364—370. — 14. *Lin, T., LePage, M. E., Henzl, M. és mtsa:* Intranasal LHRH analogue treatment of idiopathic central precocious puberty in girls. 1985, *19,* 633. (abstract). 15. *Mansfield, M. J., Beardsworth, D. E., Loughlin, J. S. és mtsai:* Long-term treatment of central precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. N. Engl. J. Med., 1983, *305,* 1545—1550. — 16. *Oerter, K. E., Manasco, P. K., Barnes, K. M. és mtsai:* Effects of luteinizing hormone-releasing hormone agonists on final height in luteinizing hormone-releasing hormonale-dependent precocious puberty. Acta Paediatr., 1993, *388,* (Suppl.) 62—68. — 17. *Oostdijk, W., Hümmelink, R., Odink, R. J. H.:* Treatment of children with central precocious puberty by a slow-release gonadotropin-releasing hormone agonist. Eur. J. Pediatr., 1990, *149,* 308—313. — 18. *Oostdijk, W., Gevers, E. F., Drop, S. L. S. és mtsai:* Growth and pubertal developoment during and after treatment with a slow-release gonadotropin-releasing hormone agonist in central precocious puberty. Horm. Res., 1991, *36,* 121—125. — 19. *Sippell, W. G., Partsch, C. J., Hümmelink, R. és mtsa:* Langzeittherapie mit dem Retard-LHRH-Agonisten Decapeptyl-Depot bei Mädchen mit Pubertas praecox vera. Gynäkologe, 1991, *24,* 108—113. — 20. *Sippell, W. G., Partsch, C. J., Hümmelink, R. és mtsai:* Complete versus incomplete gonadotropin suppression in girls with central precocious puberty: Impact on growth and final height prediction. Sexual precocity: etiology, diagnosis and management. Szerkesztette: Gilman, D. Grave and Gordon, B., Cutler, Jr., Raven Press Ltd., New York, 1993, 27—34. old. — 21. *Stanhope, R., Brook, C. G. D.:* The effect of gonadotropin releasing hormone analogue on height prognosis in growth hormone deficiency and normal puberty. Eur. J. Pediatr., 1988, *148,* 200—202. — 22. *Swaenepoel, C., Chaussain, J. L., Roger, M.:* Long-term results of long-acting luteinizing-hormone-releasing hormone agonist in central precocious puberty. Horm. Res., 1991, *36,* 126—130. — 23. *Wierman, M., Beardsworth, D. Crawford, J. és mtsai:* Adrenarche and skeletal growth during luetinizing hormone releasing hormone analogue suppression of gonadarche. J. Clin. Investig., 1984, *77,* 171—176.

(Ságodi László dr, *Miskolc,* Szentpéteri kapu 76. 3515)

EGÉSZSÉGÜGYI VÁLLALKOZÁSOK MANAGEMENTJE '96

Célkitűzések: A tanfolyam az egészségügyben vállalkozást kezdő, vagy már folytató fogorvosok, orvosok, családorvosok, gyermekorvosok, szakorvosok, magánrendelést folytatók részére nyújt a vállalkozás pénzügyi, jogi, biztosítási, adó szakmai ismereteire vonatkozóan képzést és továbbképzést. Naprakész információk, problémák megoldási lehetőségei, gyakorlati buktatók és azok elkerülése elméleti és gyakorlati szakemberekkel folytatott kötetlen megbeszélések, kerekasztal-konferenciák valamint előadások, konzultációk keretében.

A 7 napos tanfolyam a Vállalkozásfejlesztési Alapítvány anyagi támogatásával kerül megrendezésre.

A részvételi díj: 6000,- Ft/fő.

Kezdési időpont: 1996. január 19.

Bővebb információ: SPEED CONGRESS BT. 9026 Győr, Bácsai u. 44. Tel./fax: 96/331-023

Klinikai tapasztalatok ólommal szennyezett őrölt fűszerpaprika okozta mérgezés során

Kákosy Tibor dr.,[1] Soós Gábor dr.,[2] Lászlóffy Marianna dr.,[1] Écsy Mária dr.,[1] Papp Csilla dr.,[2] Hudák Aranka dr.,[1] Goór Ildikó dr.,[2] Környei Zsuzsanna dr.,[2] Náray Miklós dr.[1] és Guha Györgyi[1]

Országos Munka- és Üzemegészségügyi Intézet (főigazgató: Ungváry György dr.)[1]
Fővárosi Szent István Kórház (főigazgató: Podhorányi György dr.)[2]

A szerzők az 1994-es paprikahamisítás következtében fellépett „ólommérgezés-járvány" klinikai tapasztalatairól számolnak be Budapest és Pest megye felnőtt lakosságának vonatkozásában. Egyszáznegyvenegy személyt vizsgáltak meg, akiknek paprikájában a kémiai vizsgálat a megengedettnél nagyobb ólomszennyezést mutatott ki. Ötvenhárom betegen állapítottak meg klinikailag manifeszt ólommérgezést, huszonhat főn pedig fokozott vérólomszintet és ólomürítést klinikai tünetek nélkül. A klinikai képet az ólomkólika (harminckilenc fő) és/vagy az anaemia (huszonhat fő) uralta. A betegek többségét több intézményben vizsgálták a helyes diagnózis megszületéséig. A laboratóriumi diagnosztikában a vér ólomkoncentrációja mellett a vörösvértestek cink-protoporfirin tartalmának meghatározása és az EDTA mobilizációs teszt, a gyógyeredmény követésében pedig a vizelet ólomtartalmának EDTA-kezelést követő meghatározása bizonyult a leghasznosabbnak. A kelátképző $CaNa_2EDTA$ adására valamennyi eset maradványtünet nélkül gyógyult.

Kulcsszavak: alimentaris ólommérgezés, szennyezett paprika, EDTA mobilizációs teszt, $CaNa_2EDTA$-kezelés

Lead intoxication epidemic caused by contaminated ground paprika ingestion. The authors describe their clinical experiences gained by alimentary intoxications caused by ground paprika ingestion contaminated with lead. One hundred forty one adult person consumed ground paprika containing lead above the maximum allowable level of 5 mg/kg. Fifty three of them had symptoms and signs of a manifested lead poisoning. The most common clinical signs were colic and/or anemia. Twenty six persons showed increased lead-absorption without any clinical consequences. The determination of the zinc-protoporphyrin ratio in the red blood cells and the EDTA mobilisation test were the most suitable laboratory tests for the detection of the intoxication and increased absorption of the lead, respectively. For the follow-up of the result of the treatment was used the determination of the lead concentration in the urine. Chelating therapy with $CaNa_2EDTA$ resulted in complete healing without any residual symptoms or signs.

Key words: alimentary lead poisoning, lead-contaminated paprika, EDTA mobilisation test, $CaNa_2EDTA$ treatment

Az ólommérgezés az esetek többségében foglalkozási betegségként jelentkezik (29). Az alimentáris forma ritkább, forrásaira vonatkozóan összefoglaló munkánkra utalunk (10).

Az alábbiakban egy — a napisajtóból már ismert — sajátos okra visszavezethető alimentáris tömegmérgezés *klinikai* tapasztalatait foglaljuk össze.

Rövid „történeti áttekintés"

1994 májusában egyik vidéki kórház belgyógyászati osztálya telefonon megkereste intézetünk Foglalkozási Betegségek és Belgyógyászati Osztályát. Egy ólommérgezésben szenvedő házaspár átvételét kérték, mivel e téren nem volt kellő tapasztalatuk és laboratóriumi hátterük sem. Helyhiány miatt csak egy hét elteltével tudtuk átvenni őket, addig a hasi görcsöket panaszoló betegeket tanácsunkra $CaNa_2EDTA$ (Chelintox®-infúziók)-kezelésben részesítették. Ennek köszönhetően átvételkor már közel panaszmentesek voltak. Ólomexpozícióban sosem dolgoztak, a mérgezés (melyet a később részletezésre kerülő laboratóriumi vizsgálatok igazoltak) eredetére vonatkozóan felvilágosítást többszöri kikérdezésre sem tudtak adni. Eredménytelen maradt a területileg illetékes Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat (ÁNTSZ) igen részletes helyszíni vizsgálata is. Az eredet tisztázása érdekében megvizsgáltuk a házaspár két gyermekét és a velük együtt lakó nagymamát is. Ők panaszmentesek voltak, de a laboratóriumi vizsgálatok náluk is fokozott ólomfelszívódást igazoltak. A rejtélyt végül a nagymama „oldotta meg", aki az egyik viziten megmutatta nekünk az első sajtóközleményt, amelyik a paprikahamisításról hírt adott. Utóbbira egyébként egy — a Szent László Kórházban fekvő, szintén ólommérgezésben szenvedő — család környezeti vizsgálata (Pest megyei ÁNTSZ) kapcsán derült fény. Ennek nyomán sor került az osztályunkon kezelt család paprikájának és az azzal készült hurka és kolbász vizsgálatára is, amely a megengedett ólomérték több ezerszeresét mutatta, igazolva a mérgezés alimentáris eredetét.

Országszerte egyre több eset kerül észlelésre, ezért a kérdésben illetékes közegészségügyi szakemberek körlevélben rögzítették a feladatok megosztását. Intézetünknek a fővárosi és Pest megyei felnőtt betegek ellátása és az ország összes betegeinek klinikai konzultálása jutott. A 14 éven aluli betegeket a Heim Pál Kórház Toxikológiai Osztálya, a vidékieket a területileg illetékes kórház látta el.

Tapasztalatainkat az alábbiakban foglaljuk össze.

Rövidítések: ZP = cink-protoporfirin; TVK = teljes vaskötőképesség

Vizsgálati alanyok és módszerek

Osztályunkon a leírt területekről azok a lakosok kerültek vizsgálatra, akiknek paprikájában az erre illetékes laboratóriumok a megengedettnél (5 mg/kg) magasabb ólomszintet mutattak ki, tekintet nélkül arra, hogy panaszuk volt-e vagy sem. A paprikaminták ólomtartalma 20 és 11 000 mg/kg között ingadozott, az esetek többségében króm (ólomkromát), valamint Red 1 és 3 pigment (toluidinszármazék) is kimutatható volt bennük.

A vizsgálat első lépéseként meghatároztuk a vörösvértestek (vvt) cink-protoporfirin (ZP) tartalmát hematofluorometriás módszerrel (6). A lakossági normálérték felső határa 70 μmol/l hem, de teendőt panaszmentes felnőtteken csak a — magyar munka-egészségügyi normában 45 éven aluli nők részére megengedett — 100 μmol/mol hem-et meghaladó érték esetén tartottunk szükségesnek (3). A ZP eredmények értékeléséhez esetenként a szérum vasszintjét is meghatároztuk, mivel ismeretes, hogy a hyposiderosis is emeli a ZP értékét (1, 5, 6, 11). Ha a ZP emelkedettnek bizonyult, akkor elvégeztük a vér ólomszintjének meghatározását atomabszorpciós spektrofotometriás módszerrel (6). A normális felső határának a 200 μg/l (1,0 μmol/l) értéket tekintettük (33).

Ha a leírt két paraméter értéke kóros vagy a határzónában mozgó volt, sor került az EDTA-mobilizációs teszt egyszerűsített formájának elvégzésére: a beteg 2 g $CaNa_2EDTA$-t (Chelintox®) kapott infúzióban, majd a 4 órán keresztül gyűjtött vizeletből — szintén atomabszorpciós spektrofotometriás módszerrel (6) — ólommeghatározást végeztünk. A normális felső határának a 650 μg/l (3,12 μmol/l) értéket tekintettük (27).

A vizsgálatra jelentkezőktől foglalkozási és betegségi anamnézist vettünk fel, belgyógyászati fizikális vizsgálatot végeztünk, különös tekintettel az ólommérgezés esetleges fizikális tüneteire (ólomkolorit, ólomszegély, extensor-gyengeség, spasztikus sygma).

Az előbbiekben leírt laboratóriumi vizsgálatokon kívül indokolt esetekben elvégeztük a vérkép, a vizelet, továbbá a szérum urea, kreatinin, bilirubin és húgysav meghatározását is.

A normális ZP értéket mutató panaszmentes egyéneket megnyugtatás után elbocsátottuk, a panaszosokat további vizsgálatok végzése céljából visszairányítottuk a háziorvoshoz. A manifeszt intoxikáció klinikai és laboratóriumi jeleit mutatókat befektettük osztályunkra, a hospitalizációt elutasítókat és a fokozott felszívódás laboratóriumi jeleit mutató panaszmentes egyéneket ambulans $CaNa_2EDTA$ (Chelintox®-infúziók)-kezelésben részesítettük az ólomürítés normalizálódásáig.

Eredmények

Az 1994. év folyamán 141 főt (93 nőt és 48 férfit) vizsgáltunk meg. Átlagos életkoruk 46,3, ill. 43,2 év volt. A vizsgáltak többségét családok vagy házaspárok alkották, hiszen a közös étkezésből adódóan az ólomszennyezés általában az együttélőket érintette. Az ólomfelszívódás mértéke alapján a vizsgáltakat három csoportra osztottuk.

1. Negatív esetek: 62 fő. Ebbe a csoportba azokat a személyeket soroltuk, akiknek ZP értéke maximum 100 μmol/mol hem volt.

2. Praeintoxicatio: 26 fő. Ebbe a csoportba azok kerültek, akiknek laboratóriumi leletei — a metodikai részben leírt paraméterek szerint — fokozott ólomfelszívódást igazoltak, de erre visszavezethető klinikai panaszaik és tüneteik nem voltak. A továbbiakban a „praeintoxicatio" és a „fokozott ólomfelszívódás" fogalmakat szinonimaként alkalmazzuk.

3. Intoxicatio: 53 betegen a jellegzetes klinikai és laboratóriumi jelek egyaránt jelen voltak.

1. táblázat: Ólommérgezés okozta panaszok és tünetek, valamint — nem az ólomfelszívódás kimutatására szolgáló — laboratóriumi eltérések betegeinken

Kóros eltérés	Esetszám	%
Colica abdominalis	39	73,6
Fáradékonyság, gyengeség, aluszékonyság	29	54,7
Anaemia	26	49,1
Fejfájás, szédülés	17	32,1
Hányinger, hányás	13	24,5
Fogyás	9	17,0
Étvágytalanság	8	15,1
Obstipatio	7	13,2
Diarrhoea	7	13,2
Arthralgia	7	13,2
Collapsus	2	3,8
Homályos látás	2	3,8
Emelkedett szérum-urea	1/37	2,7
Emelkedett szérum-kreatinin	9/36	25,0
Emelkedett szérum-húgysav	7/34	20,6
Emelkedett szérum-bilirubin	5/25	20,0
Emelkedett szérum-vas	9/35	25,7
Alacsony szérum-vas	17/35	48,6
Fokozott vizelet ubg	7/25	28,0
140/90 feletti vérnyomás	19/71	26,8

A csak 1—1 esetben jelentkező panaszokat és tüneteket nem tüntettük fel. A laboratóriumi eltérések esetében a nevező a vizsgáltak számát, a számláló a kóros esetek számát jelzi.

A panaszokat és a — nem ólomfelszívódás kimutatására irányuló — laboratóriumi értékeléseket az *I. táblázaton* mutatjuk be.

Érdemes megemlíteni, hogy a betegek többsége hasi panaszai és/vagy vérszegénysége miatt több intézetet is megjárt, mire a helyes kórisme megszületett. Ennek illusztrálására néhány jellegzetes kórtörténetet röviden bemutatunk.

1. Gy. I.-né 45 éves beteg jobb bordaív alatti görcsös fájdalom, hányinger, hányás, fogyás miatt került vizsgálatra egyik vidéki kórház belgyógyászati osztályára. Laboratóriumi leleteiből kiemelendő anaemiája (Ht: 29, majd 25%; Hb: 98, majd 83 g/l; vvt: 3,11, majd 2,7 T/l), leukocytosisa (9,4, majd 13,4 G/l), enyhe azotaemiája (szérum kreatinin: 169, majd 129 μmol/l; urea: 12,8, majd 7,0 mmol/l). Hasi UH, gyomor-rtg, dinamikus cholescintigraphia, sternum-punctio eredménye negatív.

Gastroscopia: epés reflux, enyhe duodenitis. Colonoscopia: colon irritabile. Kiírási dg: Cholecystitis ac. Colon irritabile. Hiány-anaemia? Egy héttel távozása után passage-zavarra utaló klinikai tünetekkel sebészeti osztályra szállítják be. Itt 4—4 alkalommal natív hasi átvilágítás és hasi UH, egy alkalommal pedig gyomor-rtg vizsgálat történt negatív eredménnyel. Panaszait postoperativ adhaesiókkal (27 évvel korábban appendectomián esett át) magyarázták és műtétet javasoltak. Ezt a beteg későbbi időpontban kívánta elvégeztetni és otthonába távozott. Három hét múlva ismét intenzív hasi görcsök miatt került a belgyógyászatra. Laboratóriumi leletei lényegében az első bentfekvéskor észleltekkel egyezők. Ekkor merült fel az ólommérgezés gyanúja, amelyet az intézetünkben végzett célzott laboratóriumi vizsgálatok [ZP: 857 μmol/mol hem; vérólom: 1310 μg/l (6,3 μmol/l); vizelet-koproporfirin: 5500 μg/l] igazoltak. Ezután történt meg áthelyezése osztályunkra. Négyhetes Chelintox® kezelés hatására panaszai megszűntek, vérképe javult, ólomürítése 250 μg/l (1,2 μmol/l), ZP értéke 857-ről 453-ra csökkent.

Betegünkön tehát csak a harmadik kórházi ápolás után született meg a helyes kórisme, miközben „adhaesiones postop." ku-

lisszadiagnózissal majdnem műtétre is sor került. A kórházi ápolások során panaszai feltehetően azért mérséklődtek, mert a méregfelvétel átmenetileg megszűnt.

2. A. L.-né 45 éves nőbeteg panaszai 1994 júliusában kezdődtek: erős csontfájdalmak, hasi panaszok, hőemelkedés, gyengeség, fogyás miatt az egyik fővárosi kórház belosztályán vizsgálták. Vizsgálati leletei között a haemolyticus jellegű anaemia dominált, ezért áthelyezték az Országos Vértranszfúziós és Haematologiai Intézetbe. Itt haematologiai betegséget nem tudtak bizonyítani, de a vörösvértestekben látható basophil punctatio alapján felmerült az ólommérgezés lehetősége, amit az intézetünkben mért magas ZP érték (630 μmol/mol hem) is alátámasztott, ezért áthelyezték osztályunkra. Az anamnézis felvételekor kiderült, hogy az elmúlt 2—3 hónapban piacon vett paprikát fogyasztott férjével egyetemben, aki egy nappal korábban heveny kólikás panaszokkal került osztályunkra. Az EDTA mobilizációs teszttel 6636 μg/l (31,8 μmol/l) értéket találtunk. Egyéb leleteiből kifejezett anaemiája (vvt 2,35 T/l, Ht 0,20, Hb 70 g/l) és leukocytosisa (Fvs 13,0 G/l) emelhető ki. 25 Chelintox® infúzió hatására panaszai fokozatosan megszűntek, ólomürítése és vérképe normalizálódott.

Második betegünk fő panaszát az *arthralgiák* képezték, a hasi panaszok ezek mellett háttérbe szorultak. A tüneti képet a — kezdetben haemolyticus jellegű — *anaemia* uralta, amely joggal vetette fel primaer haematologiai betegség gyanúját (13).

3. K. J. 52 éves fegyverkereskedőt egyik fővárosi kórház belosztályáról vettük át anamnesztikus hasi görcsök és haemolytikus anaemia tüneti képével ólommérgezés gyanúja miatt, ami magas (572 μmol/mol hem) ZP érték alapján merült fel. 1968-ban jobb lábszárán lövési sérülés érte, melynek szilánkjai ma is láthatók voltak röntgenfelvételen. Fegyverkereskedőként ólommal nem kerül érintkezésbe, csak csomagolt árut forgalmaz. Vérólomszintje 1190 μg/l (5,72 μmol/l), ólomürítése Chelintox® adása után 4136 μg/l (19,8 μmol/l). Vvt 2,5 T/l, Hb 82 g/l, Ht 0,249 l/l.

Hospitalizált formában elkezdett, majd ambulantaer folytatott Chelintox®-kúrára panaszai megszűntek, ólomürítése és vérképe normalizálódott. Távozása után kaptuk meg az OÉTI-ben kezdeményezésünkre végzett ólommeghatározás eredményét a beteg családja által használt őrölt pirospaprikából: 42,1 mg/kg (a megengedett érték max. 5 mg/kg).

Harmadik betegünk kapcsán az aetiologiát illetően érdekes és lényegében eldöntetlen differenciáldiagnosztikai probléma merül fel: a 26 éve bentrekedt (esetleg ólomtartalmú) szilánkok okozták-e az intoxikációt vagy a — relatíve kismértékben — ólommal szennyezett paprika? Utóbbi lehetőség mellett szól a beteg családtagjainak fokozott ólomfelszívódása. A kérdést csak a beteg további observatiója fogja eldönteni.

4. K. J. 84 éves férfit szintén egyik fővárosi kórház belgyógyászati osztályáról vettük át, ahol hasi görcsök, obstipatio, étvágytalanság, fogyás, nagyfokú anaemia miatt gastrointestinalis tumor irányában vizsgálták igen részletesen. Miután valamennyi vizsgálat negatív eredményt adott, felmerült az ólommérgezés lehetősége, amit a laboratóriumi paraméterek igazoltak. Chelintox® adására rövid idő alatt panasz- és tünetmentessé vált, laboratóriumi leletei is normalizálódtak.

Negyedik betegünk esetében az ólommérgezés tehát hasi tumort utánzott, a tüneti kép lényegében mindkét kórformának megfelelt. A helyes nyomra a gastrointestinalis vizsgálatok negativitása és a „paprika-járvány" ismerete vezetett.

Előfordultak ellenkező előjelű tévedések is, amikor „civil" belgyógyászati kórképeket próbáltak intoxikációval magyarázni.

5. T. J.-né 46 éves nőbeteget fejfájás, gyengeség, hypochrom anaemia (vvt 4,5 T/l, Ht 0,30 l/l, Hb 8,5 g/100 ml) és 441 μmol/mol hem ZP érték alapján felmerült ólommérgezés-gyanú miatt utalták be ambulanciánkra. Kikérdezéskor hypermenorrhea is explorálható volt. EDTA-teszt: 130 μg/l (0,6 μmol/l). A szérum vasszintje 1,5 μmol/l, TVK 96,4 μmol/l. Anaemiáját tehát secundaer vashiány magyarázta, fokozott ólomfelszívódás kizárható volt.

6. Sz. P. 22 éves férfit háziorvosa utalta osztályunkra, mivel bizonytalan eredetű paprikát fogyasztott és panaszai (gyengeség, fáradékonyság, sápadtság) hátterében nagyfokú anaemia volt kimutatható. ZP értéke (134 μmol/mol hem) csak enyhén emelkedett, vérszegénysége anaemia perniciosának bizonyult, mely a szokásos kezelésre rendeződött. Az EDTA mobilizációs teszt elvégzését albuminuria és mikrohaematuria miatt mellőztük. Nephrologiai consilium krónikus glomerulonephritist véleményezett.

A krónikus vese-laesio az EDTA terápiás alkalmazásának is gátját képezheti.

7. B. Gy. 64 éves férfit azért hospitalizáltuk, mert ZP értéke (361 μmol/mol hem) tetemes ólomfelszívódásra utalt, de anamnézisében polycystás vese szerepelt. Fehérjeürítése 0,9 g/24^h volt, mérsékelt azotaemia (CN: 28,9 mmol/l; szérum kreatinin: 483 μmol/l) is mutatkozott. EDTA-terhelését 0,5 g Chelintox® adásával végeztük, utána fehérjeürítése mégis 1,4 g/24^h-ra emelkedett, azotaemiája is fokozódott. A továbbiakban ezért — tekintetbe véve azt is, hogy lényegében panaszmentes, vérképe kielégítő és ólomürítése EDTA adása után mindössze 180 μg/l [0,9 μmol/l, annak ellenére, hogy a vér ólomértéke 2,54 μmol/l (526 μg/l)] — a mobilizációs kezeléstől eltekintettünk. Forszírozott diuresis hatására fehérjeürítése és vesefunkciós paraméterei visszatértek a kiindulási érték közelébe.

Számos olyan hasi görcsöt panaszoló beteget is küldtek vizsgálatra, akiken a laboratóriumi leletek egyértelműen kizárták az ólomfelszívódást.

2. táblázatunk a ZP, valamint a vér és a vizelet ólomértékének alakulását szemlélteti az egyes csoportokban $CaNa_2EDTA$-kezelés előtt és annak befejezésekor. Az eredmények alakulása alapján a ZP kontrollvizsgálatát a későbbiekben mellőztük.

3. táblázatunk az ólomürítés normalizálódásához szükséges infúziók számát mutatja be.

2. táblázat: A ZP érték, a vérólomszint és az ólomürítés az egyes csoportokban és alakulásuk EDTA-kezelés hatására

Csoport	Eset-szám	ZP (μmol/mol hem)				Norm.*
		átlag	SD	min.	max.	
Negatív	62	68,1	22,9	34	572	70
Praeintox.	26	422,3	279,0	101	1 154	
Intoxicatio	53	523,9	235,4	106	1 360	
Kezelés előtt	10	606,8	185,0	373	857	
Kezelés után	10	495,0	154,4	301	756	
		Vér-ólom szint (μmol/l)				
Praeintox.	14	2,5	0,9	1,5	4,6	1,0
Intoxicatio	28	3,7	2,1	1,3	10,3	
Kezelés előtt	7	5,6	3,2	3,0	10,3	
Kezelés után	7	1,4	0,8	0,4	2,7	
		Ólomürítés (μg/l)				
Negatív	8	322,5	223,2	120	520	650
Praeintox.	26	1 641,6	1 643,4	55	7 000	
Intoxicatio	53	3 808,4	3 257,5	536	15 880	
Kezelés után	79	451,5	230,7	90	970	

*Afiziológiás (szennyező) elemről lévén szó csak a lakossági szint felső határát adjuk meg.

3. táblázat: Az infúziós kezelések száma az egyes csoportokban

Csoport	Esetszám	Az infúziók száma		
		Átlag	Min.	Max.
Praeintox.	26	8,0	1	28
Intoxicatio	53	14,0	3	35

Megbeszélés

Őrölt fűszerpaprikával kapcsolatos ólommérgezést csupán cseh szerzők írtak le, de itt nem szándékos szennyezés, hanem véletlen csere történt. Disznótor kapcsán a család paprika helyett tévedésből por alakú míniumot (amely szintén vörös színű) tett a hurkába, kolbászba két különböző alkalommal (!) és mindkétszer súlyos hasi görcsökkel kerültek kórházba. A helyes kórismére csak a második hospitalizációkor derült fény (28).

Paprika *szándékos* ólomszennyezésével nem találkoztunk az irodalomban. Nem csoda tehát, hogy hosszú hónapok teltek el az első mérgezési esetek helyes kórismézéséig, majd a rejtélyes eredetű mérgezések okának felderítéséig, hiszen a paprikahamisítás ténye ekkor még nem volt ismeretes.

A klinikai képben az volt említésre méltó, hogy a hasi görcsöket — az ólommérgezésre az esetek döntő többségében jellegzetes szorulás helyett — több betegen hasmenés kísérte. Felmerül a lehetőség, hogy ezt a szokatlan tünetet talán a — szintén paprikahamisításra használt és hazánkban nem engedélyezett — színezék, a toulidinszármazék Red 1 és 3 pigment okozhatta, amely a paprika vizsgálatát végző laboratóriumok szerint szinte mindig együtt fordult elő az ólomszennyezéssel.

Az ólommérgezés laboratóriumi diagnosztikáját (1, 2, 7, 11—13, 15—17, 22, 24, 25, 27, 30, 33), differenciáldiagnosztikáját (4, 9, 10, 18, 26), valamint terápiáját (20, 27) illetően az irodalom adataira, többek között a közelmúltban megjelent összefoglaló munkánkra (10) utalunk.

Az esetek 26,8%-ában mértünk az első vizsgálatkor 140/90 Hgmm feletti vérnyomást, amely a betegek több mint $^1/_3$ részében a megfigyelési idő alatt normalizálódott. Az ólomnak több szerző szerint szerepe van a hypertonia keletkezésében kimutatható vesekárosodás nélkül is (14, 23, 32).

A vizsgált esetek 25%-ában észleltünk enyhén emelkedett szérum kreatinin értéket (max. 130 μmol/l; az ismertetett polycystás és chronicus glomerulonephritises eset nem szerepel köztük), amely csak két betegen normalizálódott kezelés közben. Az ólmot több szerző (7, 14, 22, 32) tartja — több évtizedes hatás esetén — nephrotoxikusnak, de ezzel ellentétes vélekedés is olvasható az irodalomban (31). Érdekes *Imai* megfigyelése, amely szerint a krómnak protektív hatása van az ólom nephrotoxikus hatásával szemben (8). Betegeink csekély száma nem engedi meg érdemleges következtetések levonását e két fontos kérdésben.

A szérum húgysavszintje az esetek 20,6%-ában volt emelkedett, ez nagyságrendileg megegyezik a *Poór* és *Mituszova* által akkumulátorszerelőkön megfigyelt 26,6%-os tünetmentes hyperuricaemiás aránnyal (21). Típusos ólomköszvény nem fordult elő betegeink között.

Haemolysisre utaló leletek (fokozott ubg a vizeletben, emelkedett szérum bilirubinszint) a vizsgált esetek 20—28%-ában voltak megfigyelhetők, ezek a kezelés során az esetek több mint felében normalizálódtak. Figyelemre méltó, hogy a szérum vasszintje a vizsgált esetek alig több mint $^1/_4$ részében volt normális. Az alacsony értékek domináltak, igazolva *Piomelli* és mtsai megállapítását, ami szerint a vashiány elősegíti az ólommérgezés kialakulását (19). Az emelkedett értékek valószínűleg haemolysissel (esetleg májbántalommal) magyarázhatók *(1. táblázat)*.

Ennek a sok káros következménnyel járó hamisításnak talán az volt az egyetlen „haszna", hogy kissé ráirányította az orvosi közvélemény figyelmét erre a feledésbe merült — vagy igazán soha meg sem ismert — kórképre.

Tartós egészségkárosodásra utaló jelet szerencsére egyetlen esetben sem észleltünk az általunk ellátott felnőtt populációban, de a sok vizsgálat, a kezelés és táppénz újabb nagy anyagi terhet jelentett amúgy is ezernyi nehézséggel küszködő egészségügyünknek, nem is szólva a betegek pénzben kifejezhetetlen szenvedéseiről.

A hasonló „járványok" *megelőzése* az élelmiszerek forgalmazásának ellenőrzésével foglalkozó hatóságok kompenteciájába tartozik.

Megjegyzés a korrektúránál: kéziratunk beküldése után jelent meg az Orv. Hetil. hasábjain (1995, *136*, 1113—1115.) *Győri B. dr., Nagy B. dr. és János E. dr.:* Alimentaris ólommérgezés — a colica abdominalis differenciáldiagnosztikai problémái c. közleménye, amelyben egy házaspár hamisított őrölt fűszerpaprika okozta alimentaris ólommérgezéséről számoltak be. Eseteik az első helyesen kórismézett betegek közé tartoztak.

IRODALOM: 1. *Alvarado, M. D. L. A., Rojas, C. L. G., Chaves, T. L. P. és mtsa:* Study of lead in people exposed to lead contamination. Sangre (Saragossa), 1986, *31*, 289—296. — 2. *Bánsági J., Bordás S., Pacséri I.:* Az ólomeredetű anaemia haematológiai vonatkozásai. Népegészségügy, 1951, *52* (5), 1—33. — 3. *Groszmann M., Tímár M., Hudák A. és mtsai:* Ólommal exponált dolgozók időszakos orvosi vizsgálata keretében történő biológiai monitorozás. Országos Munka- és Üzemegészségügyi Intézet Módszertani Közleményei. 17. Budapest, 1990, 5—6. old. — 4. *Haidl, G., Gluck, S., Melnik, S. és mtsa:* Do not forget: lead poisoning. Derm. Beruf. Umwelt., 1989, *37*, 206—209. — 5. *Hashmi, N. S., Kachru, D. N., Tandon, S. K.:* Interrelationship between iron deficiency and lead intoxication (Part 1.). Biol. Trace Elem. Res., 1989, *22*, 287—297. — 6. *Hudák A., Náray M., Groszmann M. és mtsa:* Erytrocyta cink-protoporfirin/hem arány-szűrővizsgálat vashiány és ólomfelszívódás detektálására. Hazai tapasztalatok Hematofluorometerrel. Orv. Hetil., 1992, *133*, 846—856. — 7. *Ibels, C. S., Pollock, C. A.:* Lead intoxication. Med. Toxicol., 1986, *1*, 387—410. — 8. *Imai, J.:* Toxic effects of lead chromate exposure on renal tubules. Acta School. Med. Univ. Gifu., 1987, *35*, 620—628. — 9. *Janin, I., Coinaud, C., Stone, A. és mtsa:* The „lead-induced colic" syndrome in lead intoxication. Surg. Ann., 1985, *7*, 287—307. — 10. *Kákosy T., Soós G.:* Egy örökifjú civilizációs ártalom: az ólommérgezés. Orv. Hetil., 1995, *136*, 1091—1097. — 11. *Labbe, R. F., Rettmer, L. S.:* Zinc protoporphyrin: a product of iron-deficient erythropoesis. Sem. Hematol., 1989, *26*, 40—46. — 12. *Lahaye, D., Everaet, E. Roosels, D.:* Value of the diagnostic sodium calcium edetate

mobilisation test as a criterion of lead absorption. J. Soc. Occup. Med., 1989, *39*, 136—140. — 13. *Mátrai Z., Kákosy T.:* Heveny ólommérgezés. Karolina úti Szombat Délelőttök (5). 1994. nov. 26. — 14. *Nowack, R., Ritz, E.:* Lead intoxication — new insights into an old problem. Pediatr. Nephrol., 1992, *6*, 287—291. — 15. *Okamoto, Y., Kawai, M.:* Significance of various biochemical indicators in lead exposure. Acta School Med. Univ. Gifu., 1988, *36*, 238—252. — 16. *Ong, C. N., Phoon, W. D., Lee, B. L. és mtsai:* Lead in plasma and its relation to other biological indicators. Ann. Occup. Hyg., 1986, *30*, 219—228. — 17. *Pagliuca, A., Mufti, G. J., Baldwin, D. és mtsai:* Lead poisoning: clinical, biochemical and hematological aspects of a recent outbreak. J. Clin. Pathol., 1990, *43*, 277—281. — 18. *Patascu, T. Vereanu, I., Georgescu, A.:* Acute pseudoobstruction of the colon in the course of chronic lead intoxication. Rev. Chir. Oncol. Radiol. ORL Ophthalmol. Stomatol., 1990, *34*, 63—66. — 19. *Piomelli, S., Seaman, C., Ezpeleta, C.:* Lead-induced abnormalities of porphyrin metabolism. The relationship with iron deficiency. J. Toxicol. Clin. Toxicol. Ann. New York Acad. Sci., 1987, *514*, 278—288. — 20. *Pollock, C. A., Ibels, C. S.:* Lead intoxication in paint removal workers on the Sidney Harbour Bridge. Med. J. Aust., 1986, *145*, 635—639. — 21. *Poór, Gy., Mituszova, M.:* Saturnine gout. Bailliere's Clin. Rheumatol., 1989, *3*, 51—56. — 22. *Rempel, D.:* The lead-exposed worker. JAMA. 1989, *262*, 532—534. — 23. *Ritz, E., Wiecek, A., Mann, J.:* Kidney function in lead burden. Klin. Wochenschr., 1986, *64*, 871—875. — 24. *Schimmelpfennig, W., Rex, G., Schubert, E. és mtsai:* Studies into effectiveness of disodium calcium compound of EDTA orally applied to workers with exposure to lead. Z. Klin. Med., 1991, *46*, 779—781. — 25. *Schroeter, C., Schroeter, H., Huffmann, G.:* Neurological and psychiatric manifestations of lead intoxication in adults: Case report and survey of literature. Fortschr. Neurol. Psychiatr., 1991, *59*, 413—424. — 26. *Selbst, S. M., Henretig, F. M., Pearce, J.:* Lead encephalopathy. Clin. Pediatr., Phila., 1985, *24*, 280—282. — 27. *Soós G., Rózsahegyi I., Erdődi Z.:* Ólommérgezettek kezelése hazai E. Gy. T. 1271 jelzésű calciumaethylendiamin-tetra-acetat (Ca EDTA) készítménnyel. Orv. Hetil., 1959, *100*, 1081—1084. — 28. *Sperl, J., Antolik, M., Ambrovicova, P. és mtsai:* A case of repeated lead poisoning. Cas. Lek. Ces., 1992, *131*, 557—559. — 29. *Timár M.:* Foglalkozási betegségek. OMIKK. Budapest, 1990, 24—35. old. — 30. *Torrance, J. D., Mills, W., Green, A. és mtsai:* Eryhtrocyte zinc protoporphyrin determination for lead exposure. S. Afr. Med. J., 1985, *67*, 848—850. — 31. *Vacca, C. V., Hines, J. D., Hall, P. W.:* The proteinuria of industrial lead intoxication. Environ. Res., 1986, *41*, 440—446. — 32. *Wedeen, R. P.:* Bone lead, hypertension and lead nephropathy. Environ. Health Persp., 1988, *78*, 57—60. — 33. *WHO:* Environ. Health Criteria 85. Lead—Environmental Aspects. Geneva. 1989.

(Kákosy Tibor dr., *Budapest*, Nagyvárad tér 1. 1096)

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Pest Megyei Budagyöngye Kórház** pályázatot hirdet *gastroenterologiai állás* betöltésére.
Pályázati feltétel: Ultrahangos jártasság. Bérezés Kjt. alapján. Az állás azonnal betölthető.
Benyújtani személyesen az orvos igazgatóhoz. Budapest, 1021 Tárogató u. 84.

A **Tamási Város Szent Orsolya Kórház-Rendelőintézet** (7084 Pincehely, Gróf Széchenyi u. 92. sz.) orvos igazgatója meghirdeti az alábbi orvosi állásokat: *2 fő belgyógyász szakorvos.*
A fenti állásokra a bérezés a Kjt. szerint. A kórház területén lakás biztosított. Pályakezdők jelentkezését is várjuk. Házaspárok jelentkezését előnyben részesítjük.
szakorvos, vagy szakvizsga előtt álló, cardiologiai érdeklődésű orvos jelentkezését kérjük.
Pályázathoz csatolni kell: részletes szakmai önéletrajzot, végzettségről, szakképzettségről szóló okiratokat.
Pályázatot a Magyar Imre Kórház orvos igazgatójához (Ajka, Kolányi F. u. 1. 8401) kell benyújtani a megjelenéstől számított 30 napon belül.

Küronya Pál dr.
orvos igazgató

Az **Állampusztai Országos Büntetés-végrehajtási Intézet** (6327 Állampuszta) parancsnoka pályázatot hirdet megüresedett *fogorvosi álláshely* betöltésére.
A pályázó főbb feladatai: a fogva tartottak és a személyi állomány fogászati ellátása.
Pályázati feltétel: büntetlen előélet, magyar állampolgárság, legalább 3 éves szakmai gyakorlat.
Pályázathoz csatolandó: orvosi diploma (másolat), részletes szakmai önéletrajz.
Illetmény a szolgálati idő függvényében.
Szolgálati lakást tudunk biztosítani.
A pályázatokat az intézethez kell benyújtani a megjelenéstől számított 30 napon belül.
Bővebb információt a 78-407-685/236 mellék telefonszámon adunk.

Kucsera Pál
bv. ezredes intézetparancsnok

Az **ajkai Magyar Imre Kórház** orvos igazgatója pályázatot hirdet az alábbi állások betöltésére:
— *anaesthesiologia-intenzív therapiás osztályon vezető főorvosi állás* betöltésére.
Pályázati feltétel: szakirányú szakképesítés, legalább 10 éves szakmai gyakorlat. Kiemelt bér, lakás biztosított.
— *Az anaesthesiologia-intenzív therapiás osztályon 2 fő szakorvos,* vagy *szakvizsga előtt álló orvos* részére. Kiemelt bér, lakás megbeszélés tárgyát képezi.
— Az *ideggyógyászati osztályon 1 fő orvosi állás* betöltésére. Lakás megbeszélés tárgyát képezi.
— Az *infectologiai osztályon 1 fő orvosi,*
— a *csecsemő-gyermekosztályon 1 fő orvosi*
— az *I. sz. belgyógyászati osztályon 1 fő orvosi állás* betöltésére, melyre elsősorban

---

Budapest Főváros I. kerület Önkormányzata pályázatot hirdet *szervezetek* és *vállalkozók részére* foglalkozás-egészségügyi szolgálat ellátására az 1996. évre.
Pályázati feltételek:
— a 44/1995 (XII. 7.) NM rendelettel módosított 27/1995. (VII. 25.) NM rendelet szerinti szakképesítés
— érvényes ÁNTSZ engedély
— rendelő biztosítása szükséges.
A pályázat beadásának határideje:
1996. január 15.
A pályázatokat írásban az alábbi címre kérjük: Budapest Főváros 1. kerületi Önkormányzat Polgármesteri Hivatala Népjóléti Osztály, (Budapest, I. kerület Krisztina krt. 61/a. 1013).
Érdeklődni lehet Detrichné Török Zsuzsánál és Pomázi Miklósnál, a 1565-468 és a 1756-844/107 telefonszámokon.

medicina '96

15. Nemzetközi Orvostechnikai Kiállítás és Szimpózium

1996. január 23-26.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem

•

HOME CARE Konferencia

1996. január 24-25.

medicina •
pharma •
dental •
labor •
hospital •
reha •
ortho •

Felvilágosítás:

hbm&p
hans bruno maassen & partner Marketing Kft

1027 Budapest,
Fő u. 68. I. 122.

•

Tel.: 201-7019

•

Fax: 202-0883

Jehovista beteg súlyos anaemiával járó myelomájának kezelése: vérkészítmény helyett erythropoetin

Telek Béla dr., Kiss Attila dr., Ujj György dr. és Rák Kámán dr.

Debreceni Orvostudományi Egyetem II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Udvardy Miklós dr.)

A szerzők myelomás jehovista betegük erythropoetin-kezelésével szerzett tapasztalataikat ismertetik. A vérkészítményeket határozottan elutasító betegben kombinált kemoterápiával a haemostatus fokozott javulása és stabilizálódása volt elérhető. Mellékhatást nem észleltek, a beteg általános állapota, életminősége kedvezően alakult. Áttekintik a myeloma multiplexben szenvedők erythropoetin-kezelésének az irodalmát, valamint a vérkészítményeket elutasító betegek (Jehova Tanúi) kezelésével kapcsolatos orvosi, erkölcsi és jogi nehézségeket.

Kulcsszavak: myeloma multiplex, anaemia, erythropoetin, Jehova Tanúi

Treatment of a Jehovah's Witness suffering from multiple myeloma and severe anaemia: erythropoietin instead of blood products. Results of combined treatment of a Jehovah's Witness who definitely refused blood transfusion are presented. Chemotherapy with simultaneous administration of erythropoietin resulted in a gradual improvement and stabilisation of haemoglobin level. No side effects were observed and the quality of life also improved. The literature of the use of erythropoietin in the myeloma treatment is reviewed, together with the medical, ethical and legal considerations referring to the care of Jehovah's Witnesses.

Key words: multiple myeloma, anaemia, erythropoietin, Jehovah's Witnesses

A myeloma multiplexben gyakran észlelhető anaemia elsősorban a csontvelő myeloma-sejtes infiltrációjának a következménye, de az erythropoesis szuppressziójának és egyéb tényezőknek (vérvesztés, haemolysis, veseelégtelenség, csökkent erythropoetin-képzés, kemoterápia stb.) szintén szerepe lehet kialakulásában (2, 4, 5). Súlyos anaemia eseteiben transzfúziós kezelés szükséges, ezért a vérkészítmények alkalmazását elutasító betegek (általában „Jehova Tanúi") kezelése napjainkban is gondot okoz. Van már tapasztalat és van irodalma is az ilyen betegek alternatív (vér nélküli) kezelésének; ennek ellenére a kezelés során orvosi, etikai, morális és jogi kérdések egyaránt felmerülhetnek (3, 6). Miután tudomásunk szerint sem a hazai, sem a nemzetközi irodalomban nem számoltak még be myelomában szenvedő, súlyosan anaemiás jehovista beteg vérpótlást helyettesítő erythropoetin-kezeléséről, érdemesnek tartjuk egy betegünk ellátása során szerzett tapasztalatunkat röviden ismertetni.

Betegismertetés

A 44 éves férfi *anamnézisében* komolyabb betegség nem szerepel. 1993 novemberében súlyos fokú anaemia, láz, derékfájdalom miatt kórházi belosztályra került felvételre. A kivizsgálás során myeloma multiplex igazolódott. A beteg a transzfúziós kezeléstől elzárkózott, ezért a kezelés várható nehézségei miatt átvételét kérték a klinikára. Általános állapota kielégítő, *fizikális vizsgálattal* halvány nyálkahártyákon kívül egyéb említésre méltó eltérés nem volt, hepar, lien, kóros nyirokcsomó nem tapintható.

Laboratóriumi adataiból: süllyedése 108 mm/ó, hgb: 49 g/l, htk: 0,16, fvs: $4,4\times10^9$/l, thrombocyta-szám: 235×10^9/l, kvalitatív vérképében egy-egy plazmasejt tűnt fel. Szérum összfehérje: 122 g/l. Elektroforézissel a gamma régióban paraprotein (M-komponens) mutatható ki, amely immunelektroforézis vizsgálattal IgG-kappa típusú monoklonális immunglobulinnak felelt meg. A vizelet vizsgálatakor proteinuria, illetve Bence Jones-protein is kimutatható volt. Urea, szérum kreatinin, calcium és az egyéb elektrolitek szintje normális. Az enzimek (GOT, LDH, alkalikus foszfatáz) és a szérum vas, vaskötő kapacitás szintén normális tartományban vannak.

Csontvelői lelet: fokozott celllularitás, csökkent ütemű erythropoesis és granulopoesis, jól képviselt megakaryocytopoesis, a myeloma-sejtes részvétel 60—70%-os.

Csontfelvételeken (koponya, csigolyák, medence) a myelomára jellemző osteolytikus eltérések ábrázolódnak.

A beteg, lévén jehovista, a súlyos fokú anaemia ellenére elutasította az újból javasolt transzfúziós kezelést (írásos nyilatkozatában minden körülmény között, valamennyi vérkészítmény alkalmazását határozottan elutasította), ezért erythropoetin (Eprex, Cilag) adását kezdtük el (a készítményt a gyár biztosította). Figyelembe véve a kiterjedt myelomát, az erythropoetinnel (hetente 3×8000 U sc., mintegy 150 U/kg-nak megfelelő dózis) egyidejűleg kombinált kemoterápia (vincristin, cyclophosphamid, adriamycin, prednisolon, ún. VCAP-protokoll) is indult. A beteg a kezelés hat ciklusát jól tűrte, haemoglobin-szintje az egyidejű kemoterápia ellenére fokozatosan emelkedett. A haemostatus javulásával panaszai csökkentek és a folyamatos (hetente háromszor alkalmazott) erythropoetin-kezeléssel, kiegészítve orális vas adásával, a beteg számára elfogadható haemoglobin-szint és klinikai állapot volt biztosítható (1994 áprilisában hgb: 85 g/l, htk: 0,27).

A reticulocyta-szám növekedés (32×10^9/l-ről 64×10^9/l-re) mellett a kemoterápia befejezésekor végzett kontroll csontvelő-

vizsgálat is az erythropoesis élénkülését mutatta (a változatlan myeloma-sejtes infiltráció mellett élénk normoblastos erythropoesist észleltünk).

1994 júliusában a haemoglobin-szint csökkenése, a fokozódó derékfájdalom (a beteg az ajánlott palliatív sugárkezeléstől is elzárkózott), valamint a szérum fehérjeszintjének az emelkedése az alapbetegség progresszióját jelezte. A beteg egyetértésével szeptemberben újabb VCAP-kezelést kezdtünk el, melynek hatására (a közlemény írásáig újabb négy ciklus) fájdalmai csökkentek, állapota javult, haemoglobin-szintje stabilizálódott, de a korábban észlelt legjobb értékeket a folyamatos erythropoetin-kezelés ellenére sem értük el (1994 decemberében hgb: 75 g/l, 1995 januárjában hgb: 83 g/l).

Megbeszélés

Myleomában gyakori az anaemia. Kialakulásában a csontvelő myeloma-sejtes infiltrációja, az erythropoesis szuppresszió ja (cytokinek), valamint egyéb tényezők, közöttük az anaemia mértékéhez képest elégtelen erythropoetin-képzés, játszanak szerepet (2). Ilyenkor az alapbetegség kezelése mellett, fontos az anaemia korrekciója. A transzfúziót (valamennyi vérkészítményt) visszautasító betegek (ezek legtöbbször jehovisták) anaemiájának kezelése napjainkban is nehéz. Különösen a malignus haematologiai betegségekkel járó anaemia vér nélküli kezelése lehet eredménytelen. Ilyenkor többnyire kemoterápia szükséges, s annak myelosuppressiv hatása fokozza az egyébként is súlyos anaemiát. Ezzel számolhattunk betegünknél is, mivel Jehova Tanúja lévén, a súlyos anaemia ellenére elutasította a javasolt transzfúziós kezelést.

A legtöbb országban, hazánkban is, tiszteletben tartják a betegnek azt a jogát, hogy a terápiás eljárások alkalmazásáról vagy azok visszautasításáról maga döntsön. Helyzetünket megkönnyítette, hogy rendelkeztünk a beteg, tanúk előtt tett, írásos nyilatkozatával, melyben saját felelősségére minden körülmény között (öntudatlan állapot, illetve akár fatálissá is súlyosbodó anaemia esetére is) elutasította a vérkészítmények alkalmazását. Előfordulhatnak azonban kevésbé egyértelmű esetek (vérző, eszméletlen állapotban lévő beteg, írásos nyilatkozat hiánya), melyek megítélése a nemzetközi gyakorlat szerint sem egységes. A szakmailag helyesen eljáró és a beteg életének megmentése érdekében vérpótlást is alkalmazó orvos ugyanis jogilag felelőssé tehető és elítélhető (3). Ugyancsak vitatott a szülőknek az a joga, hogy a megfelelő kezelés (így életveszélyes anaemia esetén a traszfúzió) visszautasításával a kiskorú, döntési képességgel és joggal nem rendelkező gyermeküket hátrányosan érintő, akár halálát eredményező döntést hozzanak. Érthetőek tehát ezeknek a kérdéseknek a megoldására és rendezésére irányuló törekvések. Olyan írásban, illetve rendeletben rögzített ajánlásra van szükség, amely az ilyen betegek vallásos meggyőződésének tiszteletben tartása mellett szabályozza az orvosok etikai és jogi felelősségét. Addig is elfogadható az a nézet és gyakorlat, hogy a sürgősségi („emergency") esetekben, amennyiben kétség merül fel az elhárítás határozottsága felől (a beteg gyaníthatóan nem minden körülmény esetén utasítaná el a transzfúziós kezelést), életmentő célzattal vérkészítmény is adható (3).

Betegünknél, miután vérkészítményt nem kaphatott, erythropoetin-kezelést kezdtünk. Az irodalmi és szerény saját tapasztalatunk alapján — négy-négy anaemiával járó myelomás betegünk Eprex (Cilg), illetve Recormon (Boehringer) kezelésben részesült — az erythropoetin sikerrel alkalmazható anaemiás myelomásokban (2, 4, 5). A rekombináns human erythropoetin (r-HuEPO) a csontvelő erythroid progenitoraira hat, elősegíti azok proliferációját és differenciálódását, tehát fokozza az erythropoesist és négy-öt hetes kezelés után a betegek 70—80%-ában javul a haemostatus. Ritkábban ennél tartósabb kezelésre lehet szükség (5).

Myeloma vagy más malignus betegség miatt kombinált kemoterápiában részesülő betegekben általában hetente 3×150 U/kg erythropoetin (sc.) adása javasolt, a dózis havonta 50 U/kg-mal növelhető és a maximális dózis elérheti a heti 3×300 U/kg-ot (4). Betegünkben a haemostatus javulása kezdetben lassú volt, nyolc hét múltán azonban a haemoglobin-érték fokozatos növekedését tapasztaltuk, s az négy hónapos kezelés után a beteg számára elfogadható szinten stabilizálódott.

Elsősorban az alacsony szérum erythropoetin-szintű (<100 U/l) és két-három hét alatt megfelelő haemoglobinszint emelkedéssel (>5 g/l) reagáló betegekben várható, hogy az erythropoetin-terápia eredményes lesz (7). Ugyanakkor az erythropoetin-szubsztitúció valószínűleg eredménytelen marad azokban a betegekben, akiknek az anaemiája az erythropoesis szuppressziójának a következménye vagy akik nem képesek (csontvelő-károsodás miatt) megfelelően reagálni az erythropoetin-stimulációra (4). Lassú vagy elégtelen lehet az erythropoetin-hatás a korábban tartós kezelésben (kemoterápiában és/vagy irradiációban) részesült betegekben, továbbá például infekciók vagy az alapbetegség progressziója esetén (1). *Beguin és mtsai* (2) 62 myelomás beteg erythropoesisének a tanulmányozása során nagy százalékban észleltek csökkent, illetve nem megfelelő erythropoetin-képzést. Szerintük az anaemia mértékéhez képest elégtelen erythropoesis részben a csontvelő-infiltráció, részben a nem megfelelő erythropoetin-képzés következménye. Az erythropoetin-képzés zavara elsősorban a kiterjedt folyamatokban, valamint a renális elégtelenség tüneteit mutató betegekben bizonyítható. Ilyenkor már kisebb dózisú erythropoetin is hatékony lehet. Úgy tűnik, hogy nagy dózisú erythropoetintől bizonyos kedvező hatás szinte mindig várható, de nem rendelkezünk az erythropoetin hatékonyságát előre jelző megbízható módszerrel (7).

A szérum erythropoetin-szint meghatározására nem volt lehetőségünk, de a kifejezett myeloma-sejtes infiltráció ismeretében érthető a lassú és mérsékeltebb, bár klinikailag érzékelhető, haemostatus-javulás. A reticulocytaszám változása, valamint a kontroll csontvelővizsgálat során tapasztalható élénk normoblastos erythropoesis, változatlan myeloma-sejtes részvétel mellett, az erythropoetin kedvező hatását jelezte. *Ludwig és mtsai* (4) sem észleltek változást a myeloma-sejtek arányában, de az erythropoesis fokozódása, s a csontvelőben és a perifériás vérben lévő erythroid prekurzorok (erythroid burst-forming units, BFU-E) számának a növekedése eseteikben is jó eryth-

ropoetin-hatást jelzett. Valószínű továbbá, hogy a dózis növelése a haemostatus további javulását eredményezte volna betegünkben is. Ettől a beteg elfogadható általános állapota, jó közérzete és erőnléte miatt eltekintettünk.

Az erythropoetin-kezelés mellékhatásai jól ismertek. Közülük a hypertonia, illetve a hypertoniás krízis a legfontosabbak, melyek az aránylag gyorsan fellépő erythrocytosissal, a vörösvérsejttömeg növekedésével magyarázhatók. Ezért a kezelés során a vérnyomás rendszeres ellenőrzése ajánlott. Az a kezdetben felmerült aggodalom, hogy az erythropoetin fokozza a betegség progresszióját (a myeloma-sejtek is rendelkeznek erythropoetin receptorral), nem volt bizonyítható (7).

Betegünk a kezelést jól torelálta, vérnyomás-emelkedést vagy egyéb mellékhatást nem észleltünk. Tapasztalatunk szerint az erythropoetin, egyidejű kemoterápia mellett, hatásos a myelomás betegek anaemiájának kezelésében. Az erythropoetin-kezelés költséges, alkalmazásával azonban a transzfúziós kezelés ismert veszélyei (vírusinfekciók stb.) kiküszöbölhetőek, így szélesebb körű hazai eltejesztése a malignus betegségeket kísérő anaemiák kezelésében is kívánatos.

IRODALOM: 1. *Barlogie, B., Beck, T.:* Recombinant human erythropoietin and the anaemia of multiple myeloma. Stem Cells, 1993, *11*, 88—94. — 2. *Beguin, Y., Yerna, M., Loo, M. és mtsai:* Erythropoiesis in multiple myeloma: defective red cell production due to inappropriate erythropoietin production. Br. J. Haematol., 1992, *82*, 648—653. — 3. *Kleinman, I.:* Written advance directives refusing blood transfusion: ethical and legal considerations. Am.J. Med., 1994, *96*, 563—567. — 4. *Ludwig, H., Fritz, E., Kotzmann, H. és mtsai:* Eryhtropoietin treatment of anaemia associated with multiple myeloma. New Engl. J. Med., 1990, *322*, 1693—1699. — 5. *Ludwig, H.:* R-HuEPO for anemia associated with haematological malignancies. Erythropoiesis, 1994, *5*, 3—8. — 6. *Mann, M. C., Votto, J., Kambe, J. és mtsai:* Management of the severely anemic patient who refuses transfusion: Lessons learned during the care of a Jehovah's Witness. Ann. Intern. Med., 1992, *117*, 1042—1048. — 7. *Spivak, J. L.:* Recombinant human erythropoietin and the anemia of cancer. Blood, 1994, *84*, 997—1004.

(Telek Béla dr., *Debrecen*, Pf. 20. 4012)

MEGJELENT

BŐRGYÓGYÁSZAT ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE
1995. évi 5. szám

Dobránszky Irén dr., Hunyadi János dr.: Salt-split skin technika alkalmazása bullosus pemphigoidban
Badács Bernadett dr., Zombai Erzsébet dr.: Syringocystadenoma papilliferum és cylindroma együttes előfordulása
Marschalkó Márta dr., Hársing Judit dr., Pecze Károly dr., Horváth Attila dr.: Myeloproliferativ betegségben előforduló atípusos neutrophil dermatosis
Holló Péter dr., Várkonyi Viktória dr., Balázs Éva dr., Marschalkó Márta dr., Hársing Judit dr.: Lábszárfekély talaján kialakult carcinoma spinocellulare
Török László dr., Fórizs Anna dr.: Symptomás atrophiás papulosis SLE-s betegen
Berecz Margit dr.: A psoriasisos betegek Holt-tengeri kezelésének első magyar tapasztalatai
Békefi Péter dr., Horváth Endre dr., Karaszi Margarita dr.: Interferon alfa-2b therapia melanoma malignumban

MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM
1995. évi 5. szám

Makó Ernő dr.: Bevezető
Lakatos László dr.: A gyulladásos bélbetegségek
Telegdy László dr.: A Crohn-betegség infektív immunológiai vonatkozásai
Szende Béla dr., Berczi Lajos dr.: A Crohn-betegség patológiája
Makó Ernő dr.: A Crohn-betegség radiológiája
Zágoni Tamás dr., Tulassay Zsolt dr.: A gyulladásos bélbetegségek endoszkópos diagnosztikája
Kovács Ágota dr.: A gyulladásos bélbetegségek belgyógyászati kezelése
Ihász Mihály dr.: A Crohn-betegség sebészi vonatkozásai: 122 műtéti eset tanulságai
Mózsik Gyula dr., Bódis Beáta, Karádi Oszkár, Figler Mária, Sütő Gábor: A Crohn-betegek dietoterápiája
B. Kovács Judit dr.: Crohn-betegség és colitis ulcerosa a gyermekkorban
Farkas Erzsébet dr.: A Crohn-betegség reumatológiai vonatkozásai
Horváth Attila dr., Temesvári Erzsébet dr.: A Crohn-szindróma bőrgyógyászati vonatkozásai
Gábriel István dr.: A Crohn-betegség szemészeti manifesztációi
Lázár Imre dr.: Az idült gyulladásos bélbetegségek (IBD) pszichoneuroimmunológiája

MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM
1995. évi 3. Supplementum

Orosz László dr.: Bevezető
Orosz László dr.: A chronic fatigue syndrome definíciója és kritikája
Tímár László dr.: Az infekció és az idült fáradtság szindróma kapcsolata
Szabó Béla dr.: Humán herpes-, retrovírusok és a krónikus fáradtság szindróma (CFS)
Bodolay Edit dr.: Immunológiai funkciók krónikus fáradtság szindrómában
Demeter József dr.: A krónikus fáradtság szindróma neuropszichiátriai vonatkozásai
Pfliegler György dr., Udvardy Miklós dr.: A krónikus fáradtság szindróma neuroendokrin vonatkozásai
Surányi Péter dr.: Fibromyalgia és idült fáradtság szindróma
Dalmi Lajos dr.: A krónikus fáradtság szindróma belgyógyászati kezelési lehetőségei
Glaub Teodóra dr.: Krónikus fáradtság szindróma. Pszicho- és farmakoterápia
Orosz László dr.: Zárszó

MAGYAR ORVOS
1995. évi 11. szám

Parlamenti vitanap az egészségről (Szabó György miniszteri expozéja, Csehák Judit tájékoztatója)
A főváros 1994. évi morbiditási és mortalitási adatai
Finanszírozási reform
MOK oldalak
Egyeztetési program
Pártok a MOK pártján
Állásfoglalás
Csúcstalálkozó a minisztériumban
A nógrádi kamara felhívása
Más-más szögből
Vélemények a WHO-jelentésről
Iránytű
A MOK Etikai Kollégiumának állásfoglalása
Jogszabályváltozások az alapellátásban
Ombudsman az egészségügyben
Él a közbeszerzési törvény
Tudomány-képzés-minőség
SOTE—HIETE fúzió?
SOTE fórum
A Nobel-díjas G-fehérjékről

Pénzügyeink
Nyílt levél a pénzügyminiszterhez
„KAMARA" nyugdíjpénztár
A betegségbiztosítás első fecskéi
Vállalkozó kórházi orvosok
Újdonságok
Betegségmenedzselés és költégcsökkentés
1994. Bestseller gyógyszerei
Gyógyszeripari óriás
Info
Közlönyfelügyelő
OEP-info
Állásközvetítés
A colon polipózis megelőző programja
Krónika
Felhívás
Kérjük a kollégákat, hogy az adataikban történt változásokat a helyi, illetve a megyei kamaráknál szíveskedjenek bejelenteni!
Ezek hiányában nem tudjuk lapunkat Önöknek megfelelő címre eljuttatni.

MEDICUS UNIVERSALIS
1995. évi 10. szám

Ilyés István dr.: A minőségbiztosítás és a folyamatos továbbképzés a háziorvos gyakorlatában
Schnell Endre dr.: Bálint Mihály elméleti munkássága egy holisztikus orvosi gondolkodás tükrében
Molnár László dr., Harmathy Éva dr.: A „Ferencváros-modell": három év távlatából
Rojkovich Bernadette dr.: Retrospektív felmérés a reumatoid arthritises betegek antireumatikum szedéséről és a gyógyszeres interakciókról
Bollók Sándor dr.: Kommunikációs zavarok a csecsemő- és kisgyermek korban
Szántó Ferenc dr., Hörömpöli Csaba dr.: A klimax gondozói hálózat kiépítése és első eredményei Csongrádon
Folyóirat- és Könyvreferátumok
A szerkesztőség rovata

MEDICUS UNIVERSALIS
1995. évi 11. szám

Hirschberg Jenő dr.: Stridor csecsemő- és gyermekkorban
Lipcsey Attila dr.: A parkinson-betegség az általános orvosi gyakorlatban
Ilyés István dr., Sári Bálintné dr.: A gyermek- és serdülőkori elhízás gyakorlati kérdései IV.
Kerkovits Gyula dr.: Újabb felismerések a hypertonia kezelésével kapcsolatban
Soós Aladár dr.: Borfogyasztási szokások a főváros IX. kerületében
Telekes András dr.: Gondolatok a morfinról — a racionális morfinterápia
Kovács Andrea dr., Halmos Béla dr., Bíró Gizella dr.: Ebrantil-kezeléssel szerzett tapasztalataink időskori hypertoniában
Szauder Ipoly dr.: A Cordaflex® spray antihypertenzív és antianginás hatása hypertoniás, effort anginás betegeknél, terheléses EKG-vizsgálattal
Folyóirat- és könyvreferátumok
A szerkesztőség rovata
Terápiás melléklet
Inger Shim: A balkamra hypertrophia és a humán artériák média/lumen arányának regressziója magas vérnyomás betegségben perindopril-kezelés alatt
Kékes Ede dr.: Az ACE-inhibitor Coverex® antitensiv hatása
Trefor Morgan, Olive Morgan: A vérnyomás 24 órás szabályozása: a magas vérnyomás kezelésében ma elengedhetetlenül szükséges
Dános Péter dr., Szöllősi István dr.: A Coverex® (perindopril) hatása hypertoniás betegek vérnyomásának circadian ritmusára 24 órás vérnyomás-monitorozás alapján
John L. Reid, D. M., Robert J. MacFadien, M. B. Ph. D., Iain B. Squire, M. B., Kennedy R. Lees, M. D.: ACE-inhibitorok szívelégtelenségben: Az első dózist követő vérnyomásváltozások
M. J. Metcalfe, M. D. Prof., H. J. Dargie, Prof. I. Ford.: Perindopril hatása és biztonságossága szívelégtelenségben szenvedő betegekben
Szauder Ipoly dr.: A hathónapos Coverex®-kezelés után létrejött echokardiográfiával mért balkamrai szívizomtömeg-változás hypertoniában és korrelációja a vérnyomással

MOTESZ MAGAZIN
1995. évi 5. szám

Úban az „euro-diploma" felé
A „fehér könyv" második változata
Beszélgetés dr. Sándor Lászlóval
A patológus ma is polihisztor
ÁNTSZ: szolgáltató hatóság
Matejka Zsuzsanna dr.: Átalakul a bizottság
Gyógyszer Gyógyszer-támogatás Ny-Európában
Egészségbiztosítás Nőgyógyászati megbetegedések
Reformok Németországban
Hogyan tovább, orvostársadalom?
Válogatás a külföldi szaksajtóból
Mesterséges oxigénszállítók
Tuberkulózis
Kettős ünnep Marosvásárhelyen
MOTESZ elnökségi ülés
Interdiszciplináris fórumok
Hírek
Audiatur altera pars!
Pályázat

Praxis
1995. évi 10. szám

Osztályos kezelést igénylő pszichiátriai állapotok
Pszichiátriai ABC
Az akut és a krónikus prostatisis antibiotikum-kezelése
Olvasói fórum
Nem immunológiai eredetű mozgásszervi megbetegedések, tünetegyüttesek — I. rész
Srobifer® Durules® vaspótló hatása fokozott vasigény esetén
Hírek — újdonságok — érdekességek
Quiz
A férfi emlő betegségeiről
Az emlőrákszűrésről
Infectiók diabetes mellitusban
Lesz-e végre rend a háziorvosi szakvizsgák terén?
A Quiz helyes válaszai
Keringési elégtelenség újszülött- és csecsemőkorban
I. keringési elégtelenség kialakulásának sajátosságai
Tegnap tudomány, ma gyakorlat —
Újdonságok a reumatológia területén
Genetikai tényezők hajlamosítanak a kardiovaszkuláris megbetegedésekre?
Folyóiratokból röviden
Az anaphylaxia fogalma és klinikai jelentősége
A nystagmus megítélése
Topolyai háziorvosi és gondozó szolgálat

A rendezvények és a kongresszusi híranyagok *leadásának határideje a lap megjelenése előtt* **40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.**

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Springer Hungarica Kiadó Kft.

A Nemzeti Osteoporosis Program irányelvei

Poór Gyula dr., Holló István dr. és a Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társaság vezetősége*

* Balogh Ádám dr., Bálint Géza dr., Bély Miklós dr., Berkő Péter dr., Bossányi Ada dr., Forgács Sándor dr., Halász Katalin dr., Horváth Csaba dr., Kollin Éva dr., Lakatos Péter dr., Marton István dr., Pap Károly dr., Szathmári Miklós dr., Szekeres László dr., Szűcs János dr.

1. Az osteoporosis népegészségügyi jelentősége, a jelen helyzet hazánkban

1.1. A betegség jelentőségének változása az elmúlt évtizedekben

Az 1990-es évekre az osteoporosis világszerte kiemelkedő és egyre növekvő népegészségügyi problémává vált. Számottevően megnőtt az osteoporosisos betegek száma és ez a betegséghez társuló fracturák összmorbiditási, mortalitási, rokkantsági és anyagi kihatását is jelentősen megnövelte. Az osteoporotikus combnyaktáji töréseket követő halálozás súlya az onkológiai, a cardiovasculáris, valamint a közúti baleseteket követő mortalitáshoz hasonló.

A beteség gyakoribbá válásának egyik oka a születéskor várható élettartam megnövekedése. Ez a populáció viszonylagos előregedéséhez vezet világszerte, és többek között avval a következménnyel jár, hogy a nőknek a csontvédő ösztrogén hormon hiányával jellemezhető postmenopausalis időszaka az élettartamuk mintegy harmadára terjed ki. A betegszám megnövekedésében ugyanakkor fontos szerepet játszik a rizikótényezők hatásának felerősödése is. Az életmódbeli civilizációs faktorok mellett, egyes csontrendszerre károsan ható gyógyszerek szedésének széles körű elterjedését is szükséges hangsúlyoznunk.

Az osteoporosisban szenvedő betegek számának növekedése mellett az elmúlt évtizedek másik jellemzője az volt, hogy a betegség diagnosztikájának és terápiájának lehetőségei lényegesen megváltoztak. Az osteodenzitometriás készülékek megjelenése a csonttömeg, illetve csontsűrűség reprodukálható és összehasonlítható pontos mérését tette lehetővé, megnyitva az utat a korai, időben történő kórismézés és a terápia hatékonyságának objektiválása irányában. A csont ultrahang vizsgálat remélhetőleg a jövőben a csontminőségről is bővebb információval fog szolgálni. A kifejlesztett újabb laboratóriumi eljárások a betegség hátterének tisztázásában, míg a biokémiai markerek a csontfolyamat jellemzőinek elemzésében vannak segítségünkre. A molekuláris genetikai kutatás fejlődése a genetikai faktorok szerepének tisztázása mellett esetlegesen az osteoporosis szűrésben nyithat új perspektívát. Az ez irányú gyógyszerkutatás is eredménnyel járt, hiszen folyamatosan hozza létre azokat a vegyületeket, melyek az osteoclastok blokkolása vagy az osteoblastok stimulálása révén a csonttömeg megőrzésében és a következményes fracturák megelőzésében egyaránt hatékonynak bizonyulnak.

A betegség kiemelkedő orvosi, szociális és társadalmi súlyát felismerve világszerte megalakultak azok a szervezetek, amelyek az osteoporosis elleni küzdelmet felvállalták. Nemzeti társaságok, alapítványok, betegklubok jöttek létre adequat programokkal, kongresszusok, rendszeres továbbképzések szolgálják a szakismeret bővítését. A legfejlettebb országokban a kérdés folyamatos kezelésére kormányzati intézkedések és elkülönített pénzalapok szolgálnak.

Hazánkban az osteoporosisos betegekkel foglalkozó szakemberek realizálták a népbetegség jelentőségét. Ezért alakult meg 1990-ben a különböző szakterületek képviselőiből a Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társaság (MOOT), mely tudományos kongresszusokon és egyéb rendezvényeken rendszeresen foglalkozik a kérdés hazai és nemzetközi vonatkozásaival. Kiemelten kezeljük a kérdéssel foglalkozó szakemberek folyamatos képzését, a különböző szakorvosok és háziorvosok vonatkozásában egyaránt, ugyanis az osteoporosis és általában az osteológia oktatása jelentőségének megfelelően sem az egyetemi, sem a postgraduális képzésben sajnálatos módon nincs jelen. A betegek is jóval több információra vágynak, amit az osteoporosisos betegek klubjának több helyen történő eredményes működése is jelez. Országszerte gombamód szaporodnak az osteoporosis szakambulanciák, és a modern diagnosztikus eszközök száma is örvendetesen nő. Ugyanakkor egyáltalán nem megoldott az itt folyó munka egyenletes szakmai színvonalának és ellenőrzésének biztosítása ami nemcsak a betegellátás, hanem a minőségbiztosítás és finanszírozás szempontjából is fontos problémákat vet fel.

A hazai klinikai kutatások eredményei egyre biztatóbbak, szakembereink közül sokan rövidebb-hosszabb időt neves külföldi intézményekben töltenek és egyre több publikáció jelenik meg nemzetközileg jegyzett szakfolyóiratokban hazai szerzők tollából.

A sok kedvező jel ellenére a hazai osteoporosis betegellátás, oktatás, kutatás és betegfelvilágosítás kérdése nem megoldott, mivel jelenleg nincsenek meg azok a szervezeti keretek, amelyek az eredményes, összehangolt, célirányos cselekvést biztosítanák. Az önálló struktúra és intézményhálózat létrehozása mellett szükség van egy átfogó szakmai programra is. A Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társaság átérezve a jelen helyzet tarthatatlanságát és a kérdésben viselt felelősségét a Népjóléti Mi-

nisztériumtól kapott felkérést követően nekilátott a Nemzeti Osteoporosis Program (NOP) kidolgozásához. Az elkészített programot a Népjóléti Minisztérium szakmailag elfogadta és anyagilag is támogatja. A program megvalósításában ugyanakkor számítunk az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat, az Országos Egészségbiztosítási Pénztár, az önkormányzatok és a hazai egészségügy összes felelős tisztségviselőinek erkölcsi és anyagi támogatására. Kiemelendő, hogy a „Népegészségügy prioritásai Magyarországon az ezredfordulóig" programban az osteoporosis a tíz legfontosabb nemzeti feladat között kapott helyet. A betegség elleni hazai küzdelemben csak átgondolt és következetes egészségügyi kormányzati stratégiával, széles társadalmi összefogással és az összes érintett szakterület szoros együttműködésével lehet eredményt elérni.

1.2. Az osteoporosis és a társuló csonttörések gyakorisága

A betegség és a következményes fracturák valódi jelentőségének érzékeltetéséhez a prevalenciára és az incidenciára vonatkozó valid nemzetközi és hazai adatokra van szükség. Csak ezek birtokában képzelhető el a kérdéssel kapcsolatban bármilyen szakmai program tervezése.

1.2.1. Definíció

Az osteoporosis gyakoriságának megítélése döntő mértékben függ a kórkép definíciójától. Kórtani értelemben osteoporosison a normálisan mineralizált csont tömegének olyan mértékű csökkenését és mikroarchitecturájának olyan fokú meggyengülését értjük, mely fokozott törési hajlamot eredményez. Klinikai értelemben ez a WHO definíciója szerint akkor következik be, amikor a csontsűrűség (BMD) vagy csonttömeg (BMC) értéke a nemnek megfelelő fiatal felnőttkori átlagértékhez képest 2,5 standard deviációval (SD) csökken. Ha ehhez már egy vagy több nem jelentős traumára kialakult fractura is társul, súlyos osteoporosisról beszélünk. Az eredményes korai kezelés szempontjából ezeknél jóval fontosabb azonban az ún. alacsony csonttömeget (low bone mass) mutató betegcsoport ahol a BMD vagy BMC a fiatalkori átlagértékhez képest 1 és 2,5 SD között van.

1.2.2. Nemzetközi adatok

Az 1990-es Consensus Development Conference helyzetfelmérése alapján Európában, az Egyesült Államokban és Japánban az osteoporosis betegek száma mintegy 75 millióra becsülhető. Más számítások alapján világszerte összesen 200 millió embert érinthet a betegség. Az egész világon 2,5 millió osteoporotikus törés jön létre évente, melyből 1,7 millió csípőtáji. Ezen szám helyett 2050-re pusztán a populáció átlagéletkorának növekedése alapján 6,3 millió combnyaktörést prognosztizálnak a világon. Ezért is állítják a szakemberek, hogy az osteoporosis kérdés a XXI. század egészségügyének egyik legnagyobb kihívása lesz.

Az Egyesült Államokban, ahonnan a legpontosabb ezirányú statisztikai adatok származnak, 25 millióra tehető a betegszám. Az osteoporosis következtében kialakult összes csonttörés gyakorisága 1,3 millió évente, a 45 év felett kialakult fracturák 70 százalékát tulajdonítva osteoporosisnak. Ezek között 500 ezer csigolyafractura, 250 ezer combnyaktáji törés és 240 ezer radius törés szerepel.

Az osteoporosis legsúlyosabb következményét jelentő proximális femurtörések incidenciájában jelentős földrajzi eltérések mutathatók ki. A 35 év feletti standardizált női lakossági mintákban a legmagasabb értéket Észak-Amerikában és Észak-Európában találták, ezek 4,2 és 2,3 ezrelék között változnak. Közép-Európában a gyakoriság valamivel alacsonyabb (2,2—1,4 ezrelék), míg a legalacsonyabb évenkénti új esetszám a szingapúri malájoknál és a dél-afrikai négereken fordul elő (0,2—0,1 ezrelék). Férfiaknál a proximális femurfracturák földrajzi megoszlása nagyjából hasonló a nőkéhez, azonban az incidenciaértékek kevés kivételtől eltekintve egyértelműen alacsonyabbak (2,3—0,1 ezrelék). A várható átlagos élettartamra (lifetime risk) vonatkoztatva a combnyaktáji törések kockázata nőknél 15 százalék, szemben a férfiak 5 százalékos kockázatával. A korspecifikus incidenciaráta emelkedése mindkét nemben exponenciális, a nőknél 55 éves kor körül, a férfiaknál később indul a meredeken ívelő szakasz.

Az osteoporosis senilis formájához asszociált combnyaktáji törésekkel szemben a vertebrális fracturák elsősorban a betegség postmenopausális eseteiben fordulnak elő. Egyesült Államokban végzett elemzések a 65 év feletti nők egyharmadánál, a 85 év felettiek felénél állapítottak meg csigolyatörést, az évenkénti új esetszám a proximális femurtörések mintegy kétszerese. Az 1994-ben befejeződött multicentrikus European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) eredményei kontinensünkön átlagosan mintegy 13 százalékos prevalenciát mutatnak és meglepő módon a csigolyafracturák férfiakban való előfordulása a nőkéhez igen közelít.

Az osteoporosishoz társuló törések közül a gyakoriság szempontjából szintén kiemelkedő distalis radiustörések is elsősorban a postmenopausalis betegségtípusra jellemzőek. Ezek 35 éves kor feletti átlagos gyakorisága, földrajzi megoszlása és női dominanciája nagyjából megfelel a proximális femurtörések mutatóinak. A nők átlagos kockázata 12—15 százalék, a férfiaké 2—5 százalék.

1.2.3. Hazai adatok

Az osteoporosis és a fracturák epidemiológiai jellemzőiről alkotott korábban szegényes hazai ismeretanyagunk a közelmúltban számottevően bővült. Az osteoporosis által érintett betegek számát a felmérések hazánkban mintegy hétszázezer—egymillió főre teszik. A Nemzeti Osteoporosis Programhoz kapcsolódó erőfeszítéseink eredményeképpen már rendelkezünk a combnyaktáji törésekre vonatkozóan országos adatokkal. 1993-ban nem súlyos traumát követően 35 év felett az esetszám nőknél 10 599, férfiaknál 5354 volt, ami 3,53 ezrelékes női és 1,87 ezrelékes férfi incidenciának felel meg. A nők töréseinek száma a menopausa elejéig (50 éves kor) alacsonyabb a férfiakénál, de ezt követően a szám fokozatosan emelkedik és 70 éves kor után már kétszerese, 80 éves kor után pedig a négyszerese a férfiakénak. Átlagosan mintegy kétszer annyi csípőtáji törés fordul elő nőkben, mint férfiakban.

Az EVOS hazai eredményei a vertebrális fracturák prevalenciáját a vizsgált 50 év feletti reprezentatív mintában

nők esetében 13,6 százaléknak, míg férfiak esetében 12,3 százaléknak találtuk. Ennek alapján Magyarországon ma mintegy 219 ezer csigolyatöréssel rendelkező női és 152 ezer férfi beteggel számolunk. A csigolyatörések gyakorisága az 50 és 59 közötti korcsoportban a férfiaknál magasabb volt, a nők mérsékelt dominanciája csak 60 év felett érvényesült.

A döntően ambuláns ellátás miatt a legnehezebben kiszámítható distalis radius törések évi előfordulása hazánkban mintegy 20 ezerre becsülhető.

1.3. Az osteoporotikus fracturák következményei a beteg egyénre és a társadalomra

A betegség legsúlyosabb következményét az osteoporotikus combnyaktörések utáni igen magas egy éven belüli *extra mortalitás* jelenti. Ez nemzetközi és hazai irodalmi adatok alapján átlagban 15 és 25 százalék között mozog a kontrollhoz képest, vagyis a betegek ezen százaléka azért hal meg, mert combnyaktörést szenvedett. Egyes szerzők, különösen idős populáció esetén 35 százalékos egy éven belüli mortalitásról is beszámolnak. A csökkent túlélés oka a fractura és az ezen betegeknél halmozottan kimutatható társbetegségek interakciójában keresendő. Az Egyesült Államokban évi 30 ezer haláleset fordul elő a proximális femurtöréseket követő szövődmények miatt. Csökkent ötéves túlélést írtak le nemcsak combnyaktörés után, hanem a csigolyatörést mutató betegeknél is.

Az összes osteoporotikus eredetű csigolya és perifériás fracturán átesett betegnél egyértelműen kimutatható, hogy a törést szenvedettek *életminősége* romlik, tartós fájdalom és mozgáskorlátozottság alakul ki, ennek foka a fractura lokalizációjától, a beteg korától és általános egészségi állapotától függ, a betegek jelentős része testileg, lelkileg és anyagilag egyaránt elnyomorodik. A combnyaktörést túlélt betegek mintegy fele önmagát ellátni nem tudja, másoktól függővé válik, a betegek egyharmada pedig önellátásra képtelen lesz, ezért különböző otthonokban ápolható csak tovább. Proximális femurtörések okozta *rokkantság* miatt az ilyen otthonok lakóinak 8—10 százaléka kerül az intézményekbe. Sajnos nem rendelkezünk pontos hazai adatokkal arról, hogy ezen fracturák miatt mekkora a táppénzes napok száma, hány beteg kerül valamilyen otthonba.

Az osteoporosis és következményei *súlyos anyagi terhet* rónak a társadalomra és az egészségügyi kormányzatokra. Az Egyesült Államokban 1990-ben az összes osteoporotikus törés költségét 10 milliárd dollárra becsülték, a combnyaktörések ebből 7,5 milliárd dollárnyi összeget tettek ki. Egy proximális femur fractura teljes kórházi kezelése az azt követő otthoni ápolási, rehabilitációs és szociális költségekkel, valamint a munkából kiesett napokkal együtt mintegy 30 ezer dollárt jelent. Mivel az USA-ban a jelenleg évi 250 ezer helyett 2040-re 512 ezer combnyaktörést prognosztizálnak az összköltséget akkorra már 16 milliárd dollárra teszik. Angliában és Walesban a proximális femurtörések 1985. évi 46 ezres száma 2016-ra előreláthatólag 117 ezerre nő. Itt a betegek napi kórházi költsége mintegy 120 fontot, csak a hospitalizáció költsége 150 millió fontot tesz ki évente. A combnyaktörések utáni átlagos kórházi tartózkodás Nagy-Britanniában mintegy 30 nap, és naponta országosan 3500 ágyat foglalnak el ezen betegek.

Hazánkban az osteoporosis és a fracturák teljes költségét illetően pontos és reális díjtételek híján csak hozzávetőlegesen becsülni tudjuk. Társaságunk számításai szerint 1994-ben a megközelítőleg 16 ezer combnyaktáji törés műtéti és összes kórházi ápolási költsége (minimálisan 200 ezer Ft/törés), az otthoni gondozás, a rehabilitáció és a gyógyszeres kezelés költségeivel együtt mintegy 5,7 milliárd forintba került. Ha ehhez hozzávesszük az alkartörések 1,3 milliárdos és a csigolyatörések 1 milliárd forintos legszerényebben becsült költségét, akkor leszögezhetjük, hogy az osteoporotikus törések 1994-ben minimálisan 8,0 milliárd forint körüli összeggel terhelték az egészségügyi költségvetést.

2. A Nemzeti Osteoporosis Program legfontosabb célkitűzései

2.1. Az osteoporosis ellátás önálló hazai szervezetének kiépítése

Ez a program kulcseleme, melynek létrehozása nélkül a további programpontok számottevő részének végrehajtása is veszélybe kerül. Az önálló osteoporosis intézményhálózat döntően ambuláns jellegű és a már működő különböző szakmai hátterű egységekre épül. A tervezett osteoporosis ellátás struktúrája az irányító szerepet is betöltő országos osteoporosis referencia centrumból, a regionális központokból és a lokális központok hálózatából áll, melyek a háziorvosi rendszerrel szoros munkakapcsolatban lesznek. Az osteoporosis ellátás szervezetének egyes egységei a Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társaság által kidolgozott és a NOP-ban meghirdetett személyi, tárgyi és szervezeti kritériumrendszer teljesülése esetén nyernek felvételt a rendszerbe. A hivatalos akkreditációt a MOOT vezetőségének javaslata alapján a Népjóléti Minisztérium végzi. A központok különböző osteodenzitometriás készülékekkel való felszerelése a NOP költségvetéséből pályázati rendszerben, gyógyszergyári támogatással és egyéb forrásból (pl. OEP pályázat) történik. Ezen egységek a diagnosztikus és terápiás betegellátó munka mellett oktató, betegfelvilágosító és a lehetőségekhez igazodó kutatómunkában is részt vállalnak. Mivel az itt folyó szakmai munkát a MOOT ellenőrzi és szakmailag irányítja, el kell érni, hogy a munka minőségére való tekintettel az Országos Egészségbiztosítási Pénztár ezt a tevékenységet minden körülmények között finanszírozza.

2.2. Diagnosztika

Rendelkezvén a csontállomány objektív megállapítására szolgáló osteodenzitometriás, valamint radiomorfometriás lehetőségekkel, célunk, hogy ezek kellő számban, elhelyezésben, valamint megfelelő szakértelemmel kísérve jelen legyenek a hazai osteoporosis-osteologiai ellátásban. Ugyanakkor el kell érni, hogy a rutin laboratóriumi eljárások mellett a hálózat minél több ellátóhelye legyen felszerelve a betegség differenciáldiagnosztikájához és hátterének tisztázásához szükséges kivizsgálási lehetőséggel.

Legalább egyes központoknak megfelelő hazai tapasztalattal kell rendelkezniük a csontépítés és a csontlebontás specifikus biokémiai markereit, valamint a csont ultrahang vizsgálatokat illetően.

2.3. Prevenció

A betegség megelőzésének legfontosabb eleme a primer prevenció, mely az egészséges életmódra neveléssel (megfelelő mennyiségű kalcium- és D-vitamin-bevitel, kellő fizikai aktivitás, a dohányzás, alkoholfogyasztás és felesleges gyógyszerszedés kerülése stb.) révén a maximális csúcs-csonttömeg kifejlődését és a későbbiekben a csonttömeg megőrzését segíti elő.

A secunder prevenció következetes és széles körű alkalmazásával el kell érni a veszélyeztetett gyors csontvesztők és más rizikócsoportok mielőbbi kiszűrését és korai kezelését. Ezen csoportoknál a hazai forgalomban lévő osteoporosis elleni gyógyszerek alkalmazásával cost/benefit, cost/utility és cost/effectiveness tanulmányok végzése szükséges a csonttömegre, a törésekre, ezáltal az életminőségre, a rokkantságra és a halálozásra gyakorolt hatásuk, valamint a költségek elemzésével. Ezen belül külön figyelmet érdemel a hormonpótlás szélesebb körű hazai bevezetésének és feltételrendszerének vizsgálata a gyors csontvesztők esetén.

A tercier prevencióban a csonttömeg megőrzése mellett igen fontos az esések számának és következményeinek csökkentése is. Általánosságban szükséges felmérni, hogy a prevenció költségei hogyan viszonyulnak a betegség és szövődményeinek kezelési költségeihez.

2.4. Terápia

Az osteoporosis kezelésben igazoltan hatékony gyógyszerek kínálatának bővítésével el kell érni, hogy a nemzetközileg kipróbált szerek hazánkban forgalomban legyenek és azokat a betegek elérhető áron, a betegség stádiumát tekintve még időben megkaphassák. Ezt a szándékot érvényesíteni szeretnénk a mindenkori gyógyszerár-támogatási rendszerekben. A rendelkezésre álló és a bevezetendő szerek esetén új kezelési sémák kidolgozása szükséges, figyelembe véve a hazai beteganyagot és az adottságokat. Az egységes szakmai irányelveknek egyértelműen tükrözniük kell, hogy kit kezeljünk, milyen gyógyszerrel, hogyan és mennyi ideig. A gyógyszeres kezelés mellett a gyógytorna és egyéb fizioterápiás eljárások széles körű bevezetése az osteoporosis terápiájába mihamarabb indokolt.

2.5. Rehabilitáció

Kiemelt fontosságú a csigolya és perifériás fracturán átesettek rehabilitációjának megszervezése járó és fekvő betegek vonatkozásában egyaránt. Az ehhez szükséges személyi, tárgyi és szervezeti feltételrendszer kidolgozása, az egységek kijelölése, valamint a szakprofilú munka mielőbbi megkezdése ajánlott.

2.6. Szakemberképzés

Az osteoporosis ellátásban dolgozó szakorvosok, gyógytornászok, asszisztensek, nővérek, szociális munkatársak, valamint az osteoporosis ellátáshoz szorosan kapcsolódó háziorvosok és egyéb szakorvosok folyamatos és magas színvonalú továbbképzése az érdemi munkához egyaránt nélkülözhetetlen. Célul kell kitűzni, hogy az osteoporosis és az anyagcsere-csontbetegségek az eddigieknél jóval nagyobb teret kapjanak a hivatalos postgradualis és az egyetemi oktatásban. A Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társaság tagjai közötti szakmai kommunikáció elősegítése céljából önálló folyóirat elindítása indokolt.

2.7. Kutatás

Kiemelten szorgalmazni kell a hazai kutatómunkát az osteoporosis és az osteologia területén, az alap-, klinikai, epidemiológiai és gyógyszerkutatások vonatkozásában egyaránt. Segíteni kell a magas impact faktorú lapokban hazai szerzők publikációinak megjelentetését, és a nemzetközi multicentrikus vizsgálatokban való részvételt.

2.8. Epidemiológia

Az osteoporosisra és a következményes törésekre vonatkozó epidemiológiai vizsgálatok folytatása, a hazai helyzet részletesebb elemzése szükséges. Fontos az országos adatok mellett a város és falu, valamint a különböző régiók közötti összehasonlítás elvégzése és a különbségek okainak feltárása. A betegség népegészségügyi jelentőségének pontos és részletes elemzése, ezen belül a betegek fájdalmára, mozgáskorlátozottságára, életminőségére, a rokkantságra, a halálozásra és a költségekre gyakorolt hatás tisztázása. Sokkal több információval kell rendelkeznünk a hazai táplálkozási szokásokról, elsősorban a csúcscsonttömeget befolyásoló kalcium, D- és K-vitamin fogyasztásáról, valamint az objektiválható átlagos napi mozgásról és testedzésről. Fontos tudnunk az osteoporosis elleni szerek felírásának és a beteg által történő szedésének szokásait, és ezeket szükséges összevetni szakmai irányelvekkel. A tervezéshez fontos a betegek betegségükről alkotott ismereteinek felmérése is.

2.9. Adatbázis

Egységes országos adatbázis létrehozása indokolt a diagnosztizált és kezelt esetekről osteoporosis és fracturák vonatkozásában egyaránt (Országos Osteoporosis és Fractura Regiszter). Ennek előfeltétele az osteoporosis ellátás hálózatának kialakítása és azon belül az egységes adatfelvétel és -szolgáltatás.

2.10. Betegfelvilágosítás

Széles körű betegfelvilágosító tevékenység kifejtése szükséges az osteoporosis hálózaton belül és azon kívül. Minél több ismeretterjesztő anyag, könyv készítését, kiadását, és terjesztését kell vállalnunk.

A betegklubokat a betegekkel való kapcsolattartás és az informálás fontos formájának tekintjük, ezért ezek minél szélesebb ösztönzése és támogatása ajánlott.

2.11. Public relation tevékenység

Rá kell döbbenteni az orvosi társadalmat és a közvéleményt a betegség valódi jelentőségére a hazai egészségügyben. Kiemelt fontosságú a sajtó informálása és támogatásának megnyerése. Külön figyelmet szükséges fordítani arra, hogy a leginkább veszélyeztetett egyének, vala-

mint a velük első kontaktusban lévő családorvosok realizálják a potenciális veszélyt és a betegek mielőbb a megfelelő osteoporosis centrumokba jussanak.

2.12. Hivatalos támogatás

Célunk megnyerni a hivatalos szervek (Népjóléti Minisztérium, OEP, ÁNTSZ, önkormányzatok stb.) és az egészségügyi alapítványok tisztségviselőinek további erkölcsi és anyagi támogatását a program segítésére. Az anyagi háttérhez szükséges Nemzeti Osteoporosis Alapítvány létrehozása megtörtént.

3. Az osteoporosis ellátás önálló hazai szervezetének vázlata

A hálózat feladata az osteoporosisban és a következményes csigolyafracturákban, valamint az anyagcsere csontbetegségben szenvedő hazai betegek magas szakmai színvonalon és megfelelő műszeres háttérrel történő diagnosztikus és terápiás ellátása és az osteoporosisra leginkább veszélyeztetett populáció szűrése. Az ellátás döntően ambuláns jellegű, ugyanakkor létre kell hozni az osteoporotikus csigolya és perifériás fracturán átesettek rehabilitációját szolgáló fekvőbeteg-osztályokat is. A klinikai betegellátó munka mellett ez a hálózat az alapja a háziorvosok és a szakorvosok ez irányú országos továbbképzésének, a széles körű betegfelvilágosító munkának, valamint az országos adatszolgáltatásnak és a klinikai kutatásnak.

A hálózati ellátás három strukturális elemből áll, a lokális osteoporosis központok, a regionális centrumok, valamint az országos referencia centrum szintjéből. Ezek nemcsak egymással vannak megfelelő munkakapcsolatban, hanem szoros kollaborációt építenek ki az adott populációt ellátó háziorvosokkal, valamint az osteoporotikus töréseket ellátó traumatológiai egységekkel és az egyéb szakorvosokkal.

3.1. Lokális osteoporosis központok

Feladat

— Az osteoporosis betegek területi diagnosztikus és terápiás ellátása.
— Az egyéb calcipeniás osteopathiák felismerése és a regionális vagy az országos központba való irányítása.
— Háziorvosok oktatása, betegfelvilágosítás.
— Adatszolgáltatás (rutin és tudományos) az Országos Osteoporosis Centrum felé, annak előírásai alapján.

Személyi feltételek

Belgyógyász, nőgyógyász vagy reumatológus (esetenként ortopéd vagy traumatológus) szakorvos által felállított *munkacsoport* egy adott helyszínen folyamatos munkakapcsolattal. Az lehet a team vezetője, aki a kalciumanyagcsere-betegségek területén kellő tapasztalattal rendelkezik és a későbbiekben ezt vizsgaköteles tanfolyam elvégzésével igazolja. A munkacsoporthoz a fenti szakemberek mellett tartoznia kell röntgenmorfometriában is jártas radiológus szakorvosnak és képzett gyógytornásznak, valamint megfelelő asszisztenciának. A szükségessé váló további szakkonzíliumok lehetőségének biztosítása elengedhetetlen.

Tárgyi feltételek

— Alapvető radiológiai vizsgálatok elvégzésének lehetősége a közelben.
— Célzott rutin laboratóriumi vizsgálatok elvégzésének lehetősége a közelben (szérum és vizelet kalcium, foszfor, alkalikus foszfatáz, TRP meghatározás).
— Legalább single photon absorptiometriás vizsgálat lehetősége a denzitometria területén a szakambulancia helyszínén vagy a közelben. Ez utóbbi esetben folyamatosan biztosított kapacitást kell igazolni.
— A szükséges előírásoknak megfelelő helyiség és felszerelés.

Szervezeti feltételek

— Legalább heti 10 óra rendelési idő, minimálisan két különböző napon.
— A betegellátás szakmai és finanszírozásbeli ellenőrzésére, valamint országos adatszolgáltatásra alkalmas betegdokumentáció.
— A lokális központ működésének szervezeti leírása.

Ellátási egységek

Országosan arányosan elosztva legalább mintegy 50—60 lokális központ működése indokolt. A hálózati egységek kijelölésére pályázat meghirdetését követően, a fenti kritériumok teljesülése esetén kerül sor.

3.2. Regionális osteoporosis centrumok

Feladat

— Az osteoporosis betegek regionális diagnosztikai és terápiás ellátása.
— Az osteoporosison túl az egyéb anyagcsere-csontbetegségek diagnosztikája, differenciáldiagnosztikája és terápiája.
— A postmenopausás osteoporosis hormonális hátterének kivizsgálása.
— Klinikai kutatómunka.
— Háziorvosi, szakorvosi és lehetőség esetén graduális oktatás, betegfelvilágosítás.
— A lokális központok munkájának segítése a diagnosztika és terápia területén egyaránt.
— A szakmai munka összefogása, minőségének biztosítása és az adatszolgáltatás ellenőrzése a régióhoz tartozó lokális központokban.
— Adatszolgáltatás (rutin és tudományos) a regionális centrumok munkáját irányító Országos Osteoporosis Központ felé, annak előírásai alapján.

Személyi feltételek

Belgyógyász, nőgyógyász vagy reumatológus (esetenként ortopéd vagy traumatológus) szakorvos által felállított munkacsoport, mely a diagnosztikához és terápiához potenciálisan szükséges összes szakembert (pl. radiomorfometriában jártas radiológust, cytologiában jártas pathologust, cardiologust, gyógytornászt) helyben kell hogy tartalmazzon. Az intézmény munkatársainak már hosz-

szabb ideje kell foglalkozniuk kalciumanyagcserebetegségekkel. A munkacsoport vezetője magas színvonalú felkészültséggel rendelkezzen ezen a téren.

Tárgyi feltételek

— Radiológiai vizsgálat intézményen belül.
— DEXA vizsgálat intézményen belül.
— Laboratóriumi háttér a calcipeniás osteopathiák differenciáldiagnosztikájára és a secunder osteoporosis igazolására (parathormon, pajzsmirigy-, mellékvesekéreg hormonok, androgének, GH, etc), valamint a menopausa hormonális követelésére (FSH, LH, progeszteron, ösztrogének etc).

Szervezeti feltételek

— Legalább heti 3 nap rendelési idő, minimum 20 órában.
— A betegellátás szakmai és finanszírozásbeli ellenőrzésére, valamint országos adatszolgáltatásra alkalmas dokumentáció.
— A regionális centrum működésének szervezeti leírása.

Ellátási egységek

Az arányos területi ellátás, valamint az eddigi szakmai tevékenység alapján az alábbi 11 intézmény nyert kijelölést a regionális osteoporosis centrumokra kiírt pályázaton. Állami Gyógyfürdőkórház Hévíz, Állami Kórház Balatonfüred, Petz Aladár Megyei Kórház Győr, DOTE Női Klinika Debrecen, Semmelweis Kórház és Szent Ferenc Kórház Miskolc, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Szeged, Pécsi Orvostudományi Egyetem, Jósa András Kórház Nyíregyháza, valamint Budapesten a SOTE Ortopéd Klinika, MÁV Kórház.

3.3. Országos Osteoporosis Központ

Feladat

— A lokális betegellátás mellett minden olyan osteoporosisos beteg fogadása, akinek diagnózisa vagy terápiája máshol nem volt megoldható.
— A regionális centrumokhoz hasonlóan korlátozott densitometriás szolgáltatás a lokális központok felé.
— Az osteoporosis mellett az összes metabolikus csontbetegség szakszerű diagnosztikája és kezelése.
— Kiemelkedő hazai és nemzetközi szintű kutatómunka és kapcsolatrendszer, a hazai kutatómunka szakmai irányítása.
— Fokozódó jelenlét a graduális és posztgraduális képzésben, egységes tananyag kidolgozása.
— Módszertanilag országos referenciaközpontként való működés, szakmai irányelvek, ajánlások készítése.
— Az országos osteoporosis hálózat munkájának összefogása, a szakmai minőségbiztosítás folyamatos végzése és az egészségügyi intézményekkel való kapcsolattartás.

Személyi feltételek

A munkacsoport vezetőjének kiemelkedő elméleti és gyakorlati felkészültsége, magas színvonalú teammunka.

Tárgyi feltételek (a korábbiakon felül)

— A teljes endokrin profil mellett a csontturnover elemzése specifikus biokémiai markerekkel.
— Megfelelő tapasztalat a csont ultrahang vizsgálat terén.
— A csigolyafracturák ellátására fekvőbeteg-háttér és rehabilitációs lehetőségek biztosítása.

Ellátási egységek

A fenti feladatok elvégzéséhez egyetemi és országos intézeti háttérre egyaránt szükség van. Szakmai súlyuk, struktúrájuk, személyi és tárgyi feltételrendszerük, az osteoporosis ellátás-kutatás, oktatás és az osteologia területén eddig szerzett tapasztalatok, valamint a hazai mozgásszervi betegellátás és szakmai irányítás gyakorlata alapján a SOTE I. Belgyógyászati Klinikája és az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet került Országos Osteoporosis Centrumként kijelölésre. Az Országos Központ működése a fenti két intézmény egyenrangú partnerségén és közös tevékenységén alapul. Az országos irányító funkciót ezen intézmények osteoporosis munkacsoportjain alapuló és a MOOT Vezetőségével szorosan együttműködő interdiszciplináris kollégium gyakorolja.

4. Aktuális teendők 1995—1996

A regionális és lokális osteoporosis centrumokra, valamint a NOP költségvetéséből vásárolt osteodenzitometriás (DEXA) készülékekre kiírt MOOT pályázatok elbírálását követően kerül sor a központok Népjóléti Minisztérium által történő akkreditációjára. Ez a NOP legfontosabb célkitűzéseinek megvalósulása mellett megnyitja az utat az átfogó egységes finanszírozás irányába is. Az egész hálózat felállásának tervezett terminusa 1995. december 31. Az 1996-os év legfontosabb feladatát a hálózat sokrétű működésének beindítása jelenti.

MEGRENDELHETI külföldre bárhová, forintfizetés mellett

az ORVOSI HETILAP-ot

Magyar Posta Hírlapelőfizetési és Lapellátási Iroda (HELIR) Budapest XIII., Lehel út 10/a. 1900

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

A RESUSCITATIO KÉRDÉSEI

Hogyan kezelik a ventricularis fibrillatiót a cardiac arrest teamek orvosai? Tham, K. Y. és mtsai (Accident and Emergency Department, Cardiff Royal Infirmary, Cardiff, Nagy-Britannia): BMJ, 1994, *309,* 1408.

Az Európai Reszuszcitációs Tanács 1992-ben tette közzé irányelveit az életmentés korszerű gyakorlatáról. A dokumentum hangsúlyozta a gyors defibrillatio fontosságát a ventricularis fibrillatio okozta szívmegállás kezelésében.

A szerzők ennek az irányelvnek az ismeretét vizsgálták telefonos felmérés módszerével Anglia és Wales 62, véletlenszerűen kiválasztott kórháza 113, cardiac arrest teamben dolgozó, különböző képzettségi fokú orvosánál. A résztvevők közül 56-an a csoportok vezetői voltak. A kérdések a ventricularis fibrillatio okozta szívmegállás kezelési módjára, az Európai Reszuszcitációs Tanács irányelveinek ismeretére vonatkoztak és kíváncsiak voltak arra is, hogy részt vettek-e a megkérdezettek cardiopulmonalis resuscitatiós gyakorlaton a megelőző évben. Minden orvos kezelési gyakorlatát a tanács irányelveiben rögzített protokollal hasonlították össze.

32 orvos ismerte a ventricularis fibrillatio kezelésének minden lépését helyes sorrendben. 49-en válaszoltak jól az első beavatkozást illetően, 32 válasz viszont nem jelölte meg azt helyesen. A „súlyosnak" ítélt hibák a következők voltak: Az első gyógyszer helytelen megválasztása (adrenalin helyett lidocain, atropin, bretylium) (12 esetben). A mellkasi kompresszió és a mesterséges lélegeztetés defibrillatio elé helyezése (7 esetben). Alacsony energiájú shock alkalmazása (5 esetben). Rossz sorrendben végzett defibrillatio, légúti kezelés, cardiopulmonalis resuscitatio, iv. kezelés (5 esetben). Nem megfelelő számú defibrillatiós kísérlet (3 esetben). A megelőző évben gyakorlaton részt vevő orvosok járatosabbnak tűntek, mint azok, akik nem voltak ilyen tréningen, de a különbség nem volt szignifikáns (15%). Ugyancsak nem volt jelentős eltérés a csoportok vezetői, tagjai, ill. a különböző végzettségi fokú orvosok válaszai között.

A szerzők meglepőnek tartják, hogy az életmentés korszerű irányelveiben járatosnak hitt szakemberek többsége (több mint kétharmaduk) nem tudta felidézni a ventricularis fibrillatio kezelésének helyes sorrendjét. Fontos ezért, hogy a kórházak ne csak a kezdő orvosaik képzésére fordítsanak gondot, hanem minden képzettségi fokozatú orvosnak folyamatosan rendelkezésére álljon megfelelő színvonalú továbbképző tanfolyam. Javasolják, hogy legalább a csoportok vezetői vegyenek részt rendszeresen ilyen tréningen.

Buza Tibor dr.

A kórházon kívüli resuscitatio és a kórházi halálozás összefüggései. Grubb, N. R., Elton, R. A. és mtsa (Royal Infirmary of Edinburgh, Univ. of Edinburgh, UK): Lancet, 1995, *346,* 417.

A „túlélési lánc" — az azonnali újraélesztés elkezdése, a defibrillálás és a minél előbbi mentőszállítás — csökkenti a kórházon kívüli szívmegállás mortalitását. A Skóciában bevezetett „Heartstart Scotland kezdeményezés" (strukturált tréning a mentőszolgálatnál, az automata külső defibrillátor használatának elsajátítása stb.) oda vezetett, hogy egyre több beteg éri el a kórházat élve, és sokan gyógyultan is távoznak onnan. Szerzők 346 beteg vizsgálata során (270 retrospektív és 76 prospektív elemzés) meghatározták a kórházi halálozás és a kórházon kívüli szívmegállás jellemzői, körülményei, az újraélesztés és a kórházi felvételkor észlelt állapot közötti összefüggéseket.

A retrospektív kohorsz vizsgálat során 246 rosszullét volt kardiális eredetű. A Royal Infirmary of Edinburgh ellátási területe 1291 km^2, 604 070 lakossal. A fenti népességből egy év alatt 1992-ben 504 újraélesztés történt. A sürgősségi ellátás hármas szintű: a technikai személyzet az újraélesztés alapjait jól ismeri, beleértve a külső defibrillálás módszerét is, az ún. paramedikális személyzet endotrachealis intubációt és vénakanült behelyezést is tud végezni a mozgó orvosi személyzet therapiás beavatkozása előtt. Az elemzés a Heartstart Scotland adatbázisának felhasználásával történt. A szíveredetű rosszullétek okai: akut miokardium infarktus, koszorúér-betegség, cardiomyopathia, aorta stenosis, primer kamrafibrilláció voltak.

1990. január és 1993. szeptember között 270 beteg került újraélesztés után kórházba. Közülük 24 betegnek nem kardiális eredetű rosszulléte volt (>légzőszervi, 6 cerebrovascularis, 5 gyógyszer-túladagolás, 2 masszív gasztrointesztinális vérzés és egyéb: 4 eset); 22 halt meg a kórházban (92%). A 246 szívbeteg közül 173 férfi és 73 nő volt, átlagos életkoruk 64,8, illetve 67,6 év volt. 215 beteg (88%) EKG-ján kamrafibrilláció volt látható, 16 esetben (7%) asystolia, 8 esetben (3%) elektromechanikus disszociáció és 4 esetben (2%) kamrai tachycardia, 126 beteg halt meg a kórházban (51%), kissé többen a nőbetegek közül (58%). A kórtörténet és a terápia vonatkozásában nem volt szignifikáns összefüggés a kórházi halálozás és az előzetes hipertenzió, angina, miokardium infarktus, szívelégtelenség, szívműtét vagy a diabetes között. Az amiodaront szedők mind meghaltak, de egyéb gyógyszeres kezelés a mortalitásra nem volt befolyással.

Az azonnali újraélesztés elkezdése kedvező befolyású volt a kórházi túlélésre, ugyanígy alacsony volt a mortalitás, ha a rosszullét tanúk jelenlétében következett be. A kamrafibrilláció vagy kamrai tachycardia túlélése kedvezőbb volt, mint a más ritmuszavaré (47 vs 91%; P<0,001). A lélegeztetés esetén a halálozás nagyobb volt, mint ha nem volt szükség ilyen tevékenységre (P<0,001). A Glasgow-kómaskála jó előrejelző volt a 48 és 72 órás kórházi túlélés szempontjából. Többváriációs elemzés során az amiodaron kezelés, a kamrafibrilláción és a kamrai tachycardián kívüli ritmuszavar rossz prognózist támasztott alá. A káliumszint és az acidosis független volt a kórházi halálozástól. A három fő prediktív tényező (egyéb ritmuszavar, nem szakszemélyzet általi újraélesztés és a Glasgow-kómaskála) segítségével konstruált prospektív score rendszer jól bevált a kórházi halálozás előrejelzésére (a 76 prospektív esetnél).

A kórházon kívüli újraélesztés kimenetelét a felvételkor rendelkezésre álló adatokból előre lehet jósolni. Ettől független és a túlélést javító tényező lehet az újraélesztési képesség színvonalának állandó fokozása, a lakosság körében is. Ilyen tréningek bevezetése az iskolákban és a munkahelyeken kedvező eredményű, amelyet Cobb és munkatársainak tapasztalatai is alátámasztanak.

Orosz István dr.

Németországban leverőek a reanimatiós eredmények. Meijer Van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1995, *139,* 48.

A kölni mentőszolgálat által végzett reanimatiók nem bátorítóak (Der Spiegel, 1994. dec. 12.). 1987 és 1990 között 50 000-szer hívták segítségül a mentőket, 636 esetben későn érkezett a segítség, pulsus már nem volt tapintható. Ezek közül 224 betegnél megkísérelték a reanimatiót, 10 közül 3-nál sikerült a beavatkozás, de ezek közül a fele a következő napokban mégis meghalt. Sokkal szomorúbbak voltak a középtávú eredmények, csak 4 beteg élt fél év múlva. Egyikük ápolási otthonban áll ápolásban, súlyos idegi károkkal, egy másik sorsa ismeretlen, csak két beteg értékeli jelenlegi állapotát a baleset előtti állapotához hasonlónak. A lakosság kioktatása nem sokat segített a helyzeten, a szívmegállás után perceken belül kell alkalmazni a szívmassage-t, a szájból szájba lélegeztetést. Ha arra várnak, hogy megérkezzék a mentő, gyakorlatilag minden elkésett már.

Ribiczey Sándor dr.

Vízben fuldokló gyermekek; a hypothermia szerepe és az „adult respiratory distress" syndroma keletkezése. Veenhuizen, L. és mtsai (Utrecht, Amsterdam, Venlo): Ned. Tijdschr. Geneesk., 1994, *138,* 906.

Hollandiában évente 150 gyermek kerül kórházba vízben való alámerülés után, és kb. 40 hal meg vízbefúlással. Két szempont

szorul vizsgálatra: a vízbefúlást befolyásoló hypothermia szerepe és a víz alá kerülés utáni „adult respiratory distress" syndroma szerepe (ARDS). A víz alá kerültnél a hypothermia növeli az életben maradás esélyét. A gyermekek általában hosszabb ideig túlélik a víz alatti tartózkodást. A víz alatti tartózkodások időtartamának meghatározása azonban bizonytalan. A reanimatio kimenetele alapján állapítható meg megbízhatóan a halál beállta. Az ARDS a bekövetkező pulmonalis komplikációra vonatkozik, ennek bekövetkeztének idejét 24 órán belülre teszik, ezért a fuldoklókat egy napig tartják a kórházban. Szerzők, 1986. jan. és 1992. dec. között vízben alámerült 0—13 éves 29 fiún és 16 leánynál nyert tapasztalatokról számolnak be. A csoportból 29 volt 4 évnél fiatalabb. 26 esetben a víz alatti tartózkodás időtartamának meghatározása megbízható volt. Egy 2,5 éves leány 30 percig volt víz alatt, a helyi kórházba apnoésan és bradycardiásan érkezett, a testhőmérséklete 26°, a pupillái tágak és fényre merevek. Kb. 45 percnyi reanimatio (szívmassage, lélegeztetés és folyadékpótlás/infusio) hatástalansága miatt leálltak a reanimatióval, de egy idő múlva a leány szippantani kezdett, ismét elkezdték a reanimatiót, majd elhelyezték a gyermeket az intenzív osztályon és az ARDS-nél szokásos lélegeztetést folytatták. 1 hónap múlva maradványtünetek nélkül bocsátották ki a kórházból. Az adatok elemzése szerint az alacsonyabb testhőmérséklettel beszállítottak halálozása nagyobb. Az ARDS tünetei: a hypoxia által okozott és egyre fokozódó dyspnoe, mely rosszul reagál O_2 adására, de javulhat exspiratio végén alkalmazott pozitív nyomástól — további tünetei finom crepitatio és diffúz alveolaris-interstitialis tömörülések a tüdők rtg-képén. 37 betegnél alkalmaztak reanimatiót a vízparton kezdve és a kórházban. Az asystolia rossz prognosisra mutatott. 27 betegen (60%) jelentkezett az ARDS, minden esetben a baleset utáni 6 órán belül. A chlor jelenléte a vízben (uszoda) nem emelte az ARDS esetek számát. 11 halálozásból 5-ször agyhalál révén, vagy vegetáló állapotban következett be a halál, 2 esetben posthypoxiás cardiomyopathia következtében, 1 az ARDS-ben, 1 pneumonia okozta septikus schokban, 1 a tractus digestivusban bekövetkezett vérzésben, és egy halál eredménytelen reanimatio alatt következett be. 7 betegnél voltak neurológiai maradványtünetek: 4 esetben tartós volt a vegetáló állapot, egyikük 1 hónap múlva exitált pneumoniában, 1 beteg kibocsátáskor tévelygő szemmozgással, contactusteremtés lehetősége nélkül távozott, de ez később korának megfelelő functióval és fejlődéssel egészségessé vált, 1 gyermeknél félelemérzés, visszahúzódó viselkedés és hypotonia maradt vissza. Az alámerülést túlélő gyermekeknél posthypoxiás encephalopathia okozhat komoly hátrányt, az ajánlott kezelések: folyadékmegszorítás, hyperventilatio, indukált hypothermia, barbiturátkóma, izomernyesztés az első 4 órában nem váltak be; a prognosis nem javult, a gyermekek 10—25%-a súlyos hátrányokat szenved. A hypothermia csak akkor jó hatású, ha előbb okoz a jéghideg víz hypothermiát, mint a hypoxia bekövetkezte. Hollandiai időjárásnál ez nem fordulhat elő. Szerzők szerint az ARDS 6 órán belül jelentkezett, szerintük nincsen értelme a 24 órás kórházban tartásnak.

Ribiczey Sándor dr.

Akcidentális hypothermia. Danzl, D. F. (Dept. of Emergency Med., Univ. of Louisville, KY): Pozos, R. S. (Naval Health Research Center, Thermal Division, San Diego, Calif.): N. Engl. J. Med., 1994, *331,* 1756.

Az akcidentális hypothermia definíció szerint a maghőmérséklet csökkenése 35 °C alá — nem szándékos csökkentés útján. Ezen a hőmérsékleten a hőszabályozásért felelős koordinációs rendszerek gyengülnek, a kompenzatorikus reakciók pedig nagyon korlátozottak. A cikk szerzői áttekintik a téma patofiziológiai vonatkozásait és néhány hasznos tanácsot nyújtanak az újraélesztéshez és a felmelegítéshez. A hypothermia diagnózisa csapdás. Óvatlan klinikust könnyen vezethet tévútra egy-egy nyilvánvalóbb fizikális lelet. Amint megerősítettük a hypothermia diagnózisát, a maghőmérséklet folyamatos monitorozása szükséges, ideális esetben több helyen. A hypothermia balra tolja az oxyhemoglobin disszociációs görbéjét, ezáltal csökken az oxygen felszabadulás a hemoglobinból. A vasoconstrictio, ventilációs-perfúziós aránytalanságok és az emelkedett vérviszkozitás tovább nehezítik a szövetek oxygenhez jutását. Az alacsony szöveti perfúzióból, valamint a didergésből származó laktátképződés, a csökkent májmetabolizmussal és savkiválasztással együtt hozzájárul a metabolikus acidosis kialakulásához. Fontos a kálium gyakori ellenőrzése. Ugyanis a hypothermia elfedi a normálistól eltérő káliumszint EKG-jeleit. Az empirikus káliumpótlás ezért toxikus reakciókat idézhet elő, amint a beteg felmelegedik. Koagulopátiák gyakran fejlődnek ki hypothermiás betegekben annak ellenére, hogy az alvadási faktorok szintje normális és megtévesztően normális a prothrombin és parciális thromboplastin idő is. A hőmérséklet csökkenésével a thrombocyta aktivitás is gyengül. A felmelegedés időszakában jól megválasztott sav-bázis stratégia megelőzheti a kardiális és központi idegrendszeri szövődményeket. A vér lehűlésével az artériás pH emelkedik. Mivel a víz könnyebben disszociál magasabb hőmérsékleten, mint alacsonyabbon, így a neutralitás pH-ja 30 °C-on magasabb, mint 37 °C-on. Ha tehát korrigáljuk az artériás vérgázértékeket a beteg aktuális testhőmérsékletére, egy relatív respiratorikus acidózist idézünk elő. A melegítés passzív vagy aktív formái közül választhatunk.

Egy korábban egészséges beteg enyhe hypothermiájánál a passzív külső felmelegítés az ideális választás. Cardiovascularis instabilitás, poikilothermia (32 °C alatti hőmérséklet) és egy előzetes sikertelen felmelegítési kísérlet esetén az aktív forma választandó. Aktív külső melegítés érhető el elektromos paplanokkal vagy az alámerítéses módszerrel. Ez utóbbi akadályozhatja a resuscitatiót és a monitorozást. Az előbbi veszélye pedig az égési sérülés a vasoconstrictiós bőrfelületen. Vitatott a végtagok külső melegítése és a perifériás vasoconstrictio gyors oldása is. A hő közvetlen belülre szállításához egész technikai arzenál áll rendelkezésre. A légzőtraktus kevésbé hatásos hőcserélő, mint a peritneum vagy a pleura, mégis könnyen hozzáférhető, egyszerűen kivitelezhető módszer. A peritonealis lavage különösen a perfúzió nélküli, súlyosan hypothermiás betegek esetében alkalmazható eredményesen. Hasonlóan hatásos a zárt thoracotomiás nyíláson keresztül alkalmazott pleurális öblítés. Resuscitatio alatt az infúziós melegítés kap nagy szerepet, lehetővé téve egyúttal a masszív volumenpótlást is, ami a csökkent orális bevitel, hideg indukálta diuresis és megnövekedett vascularis permeabilitás miatt jelentős. A melegítés leghatékonyabb módja az extracorporalisan történő felmelegítés. 32 °C alatti maghőmérsékleten a szív fokozottan érzékeny kamrafibrillációra, amit a hypoxia, hypovolaemia és a resuscitatióból származó compressio válthat ki. Az extremen hideg, merev bal kamra passzív csőként működik. Szívmegállás esetén laterális thoracotomia mérlegelendő, ill. direkt defibrillációhoz és kamrai decompressióhoz median sternotomia megengedhető, azonban a nyitott szívmasszázs a ridegen kontrahált szíven nem mindig hoz létre antegrad perfúziót. A hypothermiás állapot farmakológiáját illetően óvatos gyógyszeres manipulációkra intenek a szerzők. Krisztalloidokra és melegítésre nem reagáló hypotonia esetén kis dózisú katekolamin bevetése indokolt. Kamrai extrasystolék gyakran szupprimáltak hidegben és melegítés során jelennek meg ismét. A legígéretesebb antiarrhythmiás szer alacsony hőmérsékleten a bretylium tosilate. A fertőzés jeleként értékelhető láz és leukocytosis ellentmondásos. Újszülöttekben, idősekben és immunsupprimált betegekben azonban empirikus antibiotikum profilaxis javasolt. Mivel specifikus kórokozó nem mutatható ki, egy fejlettebb generációs cefalosporin és aminoglycosid kombinációja ajánlott súlyos betegekben.

Kecskeméti Edit dr.

SZÜLÉSZET ÉS NŐGYÓGYÁSZAT

„Contempo 1995": Szülészet és nőgyógyászat. Quilligan, E. (University of California-Irvine College of Medicine, Orange, USA): JAMA, 1995, *273,* 1700.

Napjainkban az AIDS incidenciája a heteroszexuális populációban növekszik, mely nagyrészt a kábítószer-élvezettel függ össze. Az összes jelentett AIDS-eset egy-

harmada kábítószeres, ezek 70%-a pedig nő, vagy heteroszexuális férfi. Ezért egyre nagyobb a lehetőség a HIV fertőzött anyák számának növekedésére. Ez új kihívást jelent a szülészeknek, hiszen nemcsak a terhest kell kezelni, hanem megakadályozni a HIV-fertőzést az újszülöttön is. A terhes anyától a magzatra történő HIV-átfertőződés az esetek 15—40%-ában következik be. Connor és mtsai a fertőzött gravidát a gesztáció 4. hetétől a 34. hetéig kezelték zidovudinnal. A kezelést a szülés alatt is folytatták infúziós formában, majd az újszülötteket az első 6 hétig napi 6 alkalommal részesítették zidovudin kezelésben. Így elérték, hogy a HIV-fertőzött újszülöttek aránya 8,3% lett a kontroll csoport 25,5%-ával szemben.

Bár úgy tűnik, hogy a császármetszések aránya stabilizálódik — 1992-ben 22,6% —, az összes műtétek $^1/_3$-át az ismételt császármetszések adják. A császármetszést követő hüvelyi szülés aránya a különböző kórházakban 2%-tól több mint 50%-ig terjed; az 1985-ös 6,6%-os átlagról 1992-re 25,4%-ra nőtt. Miller és mtsai 17 521 előzetes császármetszést követő szülést elemeztek, melyek közül 12 796-nál hüvelyi szülés kísérlete történt. Ezen esetek közül 1 előzetes császármetszés után 82%-ban, 2 előzetes császármetszés után 75%-ban sikeres hüvelyi szülés zajlott le. Összesen 193 (1,1%) néma hegszétválást és 117 (0,7%) uterusz rupturát észleltek, melyek incidenciája az előzetes császármetszések számától függött. A 17 521 szülésből 8 uterusz rupturával összefüggésbe hozható perinatális magzati veszteség volt. Ez a nagy esetszámú tanulmány meggyőzheti az orvost és a beteget is a hüvelyi szülés biztonságáról és egy lökést adhat a császármetszések számának további csökkentésére.

A nőgyógyászat területén is folynak próbálkozások, amelyek az eddig csak műtéti kezeléssel megoldható elváltozások gyógyszeres kezelését próbálják előtérbe helyezni. A méh miómás elváltozásait eredményesen lehet kezelni gonadotropin rilízing hormon analógokkal (GnRH-a). Carr és mtsai GnRH-a alkalmazása esetén MRI-vel elvégzett vizsgálattal a miómás méhet 70%-kal kisebbnek találták. A GnRH-a kezelés legfőbb mellékhatása a hipoösztrogén tünetegyüttes, melyre Firdman és mtsai olyan ösztrogén-gesztogén terápiás tervet készítettek, amely nem gátolja a GnRH-a hatásosságát. Egy új műtét nélküli kezelési lehetőség nyert bizonyítást a méhen kívüli terhességek megoldásában: az egyszeri intramuszkuláris methorexat injekció. Stoval és Ling 120, 3,5 cm-nél kisebb ektópiás terhességet kezelt im. methotrexattal. A terápia 94%-ban hatásos volt, a felszívódási idő 35,5± 11,8 nap. A kezelésnek klinikailag mellékhatását nem észlelték, a később elvégzett hiszteroszalpingográfia az esetek 82%-ánál a tubák átjárhatóságát bizonyította. A methotrexat egyszeri dózisa ideális kezelési lehetőségnek tűnik a kicsi, rupturálatlan ektópiás terhességek esetén. A betegek azonban mégis szoros obszerválást igényelnek, mivel 6%-ban sebészi beavatkozás szükséges.

Bácskai József dr.

Császármetszés. Hogyan csökkentsük a gyakoriságát? Paul, R. H., Miller, D. A. (Dept. Obstet. Gynecol. Women's and Children's Hospital, Los Angeles): Am. J. Obstet. Gynecol., 1995, *172*, 1903.

Az Egyesült Államokban a császármetszések gyakorisága az elmúlt negyed század során mintegy ötszörösére emelkedett és elérte a 25%-ot. Ezen belül 17% a primer és 8% az ismételt császármetszések aránya. Az egészségügyi hatóságok szeretnék elérni ezen kedvezőtlen helyzet javítását és az ezredfordulóra a 15%-os frekvencia elérését tűzték ki célul (12% primer, 3% ismételt császármetszés).

A magas császármetszési arány kialakulásának okai sokrétűek, közülük kiemelendő a nagyobb biztonságra való törekvés, hiszen a terhesek elvárásai rendkívüli módon megnőttek, csak „tökéletes eredményt" hajlandók elfogadni. Ezzel függ össze az orvosoknak az esetleges jogi következményektől való félelme is.

A császármetszések mintegy harmada ismételt császármetszés. Míg Európában császármetszést követően a terhesek több mint 50%-a hüvelyen keresztül megszül, az Egyesült Államokban ez az arány 25%. Fel kell adni az „egyszer császármetszés, mindig császármetszés" idejétmúlt dogmáját. E célból az Amerikai Szülész-Nőgyógyász Kollégium kidolgozta a spontán szülésbe bocsátás liberálisabb feltételrendszerét. A kitűzött cél (3%) azonban akkor sem érhető el, ha sikerülne megközelíteni az 50%-os spontán szülési arányt. Az amerikai szülőnők 12—14%-ában szerepel ugyanis az anamnézisben császármetszés.

A primer császármetszések közel felében a műtét indikációja a dystocia. *(Ref.: „Nem halad a szülés".)* Emellett a másik két nagyobb kategória a medencevégű fekvés és a magzati distress. Csökkentésére a dystocia kategóriában lenne esély, jelenleg a szülőnők 7%-át operáljuk meg elhúzódó szülés miatt. Nem látszik irreális célkitűzésnek ezt az arányt a felére csökkenteni, amely megfelelne a nyugat-európai átlagnak.

A szerzők mindezek ellenére nem hiszik, hogy az ezredfordulóra a kitűzött cél, a 15%-os császármetszési frekvencia elérhető lenne.

[Ref.: Alighanem igazuk lesz, hiszen a tökéletes eredmény iránti elvárások sem fognak csökkenni, sőt növekednek. A szülést vezető orvos nem hibázhat, így döntését sokkal inkább motiválja a milliós nagyságrendű kártérítési és műhibaperektől való félelem, mint az egyébként tiszteletre méltó nemzeti egészségügyi célok megvalósításának az ügye.]

Gardó Sándor dr.

Sectio caesareához társuló nosocomialis infectio incidentiája. Henderson, E. és Love, E. J. Journal of Hospital Infection. 1995, *29*, 245.

A sectio caesareával szülő egészséges nők ki vannak téve mind az exogen, mind az endogen infectio lehetőségének.

A sectióval szültek infectiós rátája a tízszerese a vaginalis szülőknek. A post-sectiós infectio rizikója nő a vajúdással, a magzatburok-repedéssel és a szülés során lényegesen nagyobb számú orvosi vizsgálattal.

A post-sectiós infectiók százalékos aránya Kanadában igen változó volt az 1980 óta végzett surveillance szerint. Ez 4,1%-tól 71,5%-ig volt regisztrálva. Ebből 0,0%-tól 86%-ig regisztráltak endometritist, 0,0%-tól 66%-ig lázat.

A rizikófaktorok között szerepel még a sürgősségi sectio caesarea, szemben az elective, ill. másodlagos sectióval. Az alacsonyabb szocioökonómiai helyzetű pácienseknél szintén nagyobb volt az infectio lehetősége. Bizonyos magasabb eü. kultúrájú országokban (Nagy-Britannia, USA, Svédország) alacsonyabb volt a sectio caesareák utáni infectiós arány. Az antimikrobás profilaxis lényegesen csökkentette a nosocomialis infectiót. Ez a sürgősségi sectióknál 50%-os infectio csökkenést eredményezett.

A cikk elemzi a kanadai egyetemi oktatókórházban ezen nosocomialis infectiót és annak költségkihatásait.

A Calgary Egyetemi Oktatókórház Szülészetén 1985 és 1988 között 9587 szülés történt. Közülük 1460 sectio caesarea volt (14,8%). A szülőnők 30%-a dohányzott a terhesség alatt.

Az elsődleges sectiósoknál a nosocomialis infectio incidentia 42,1% volt. (Svédországban Nilsen adatai szerint ez csak 22,6%.)

Post-sectiós endometritis az elsődleges sectiósoknál 6,8% volt. Sebfertőzést 25,5%-ban, húgyúti infectiót 9,3%-ban, asymptomás bacteriuriát 7,6%-ban regisztráltak.

A sebfertőzés magasabb volt a másodlagos sectiósoknál. Nagyobb volt a fertőzési arány, ha a férj jelen volt a szülésnél.

Amennyiben a másodlagos sectiós incisio a kp. vonalban történt, úgy magasabb volt a sebfertőzési ráta, szemben a haránt-metszéssel.

A műtétet megelőzőleg adott 1 g Cephazolin (one shot), esetleg az első 24 órában 3×1 g Cephazolin prophilaxis 50%-kal csökkentette a nosocomialis infectiót. 1 g Cephazolin ára 2,00 kanadai dollár, szemben a nosocomialis szövődmény esetenkénti több 10 000 kanadai dolláros költségével.

Ribiczey Pál dr.

RU 486: A jelenlegi és nagy várakozással kísért esetleges és élő ellenállások. Serfaty, D. (Centre de Régulation des Naissances, Hôpital Saint-Louis, F 75475 Paris): Presse Médicale, 1995, *24*, 775.

Az RU 486 a mifepriston (DCI) kódneve. Ez egy 19-es nonsteroid szerkezet, amely közel áll a progesteronhoz és a különböző progestativekhez. Az RU 486 nagyon szoros kapcsolatban van a cortisollal is.

Az RU 486 in vitro és in vivo erőteljes

antiprogesteron hatást fejt ki és antiglucocorticoidot is, de nem elhanyagolható az antiandrogen hatás aktivitása sem.

Az RU 486 leglényegesebb klinikai alkalmazása az antiprogesteron hatásból indul ki; jelenleg számos indikáció alapján alkalmazzák, így a terhesség önkéntes befejezésében, a prostaglandin hatás előkészítésében, arra, hogy a terhesség megszakításakor a szülést beindítsák. Lehetséges indikáció továbbá az endouterin beavatkozáskor a cervix előkészítése, a szülés beindítása terminuskor és fogamzás ellen. Egyéb lehetséges indikációk: mellrák, endometriosis és uterus fibroma. — Meddig lehet elmenni az RU 486 alkalmazásában? Ez függ a szociális és gazdasági helyzettől, a droggal szembeni ellenállástól és legnagyobb mértékben az etikai megfontolásoktól. Az anti-RU 486 lobby fékezheti ennek az antiprogesteron ágensnek a fejlesztését a non-kontraceptív indikáció területén. Az RU 486 klinikai fejlesztését az antiprogesteron hatása eredményezi.

A köz- és magánkórházakban az RU 486 három indikációs területen kerül alkalmazásra, amit a szerző ábrán is bemutat: 1. progesteron hormon; 2. szintetikus analógja: a norenthidron, és 3. antihormon — RU 486. A lényeg ezekben az esetekben: a terhességmegszakítása intrauterin, méhen belüli aspiráció esetén, terápiás célú terhesség-megszakításkor a prostaglandin hatás előkészítésére; terhesség megszakításakor a szülés beindítására. Különös jelentőséggel bír akkor, ha a prostaglandinok kontraindikáltak.

A szerző részletesen foglalkozik az esetleges gynaeco-obstetricalis indikációval, az RU 486 adagolásával az endouterin beavatkozásokhoz a cervix előkészítésére, mert ez maga után vonja a cervix fellazulását, az uterusnyak tágulását, elősegíti a műtéti beavatkozást, csökkenti a fájdalmat.

Az RU 486 elősegíti a szülés időben történő megindulását s kiiktatja az újszülötteknél az esetleges biológiai anomáliákat. Ezek az eredmények már megerősítést nyertek. Az RU 486 minimális dózisának megismerése várat magára.

A mifepristont jelenleg egy abortív tablettaként könyvelik el, amely bebizonyítja, hogy ez az ágens postcoitalis kontraceptív szer, s hatásosan helyettesíti az abortust. Az RU 486 egyetlen 600 mg-os dózisban, a korai lutealis fázisban sokkal hatásosabb, mint a másnap reggeli adagolás.

Az RU 486 által létrehozott késői postcoitalis kontracepció időpontja az implantáció és a menstruáció között helyezkedik el. Két táblázatban elemzi a szerző: 1. a különböző dózisú RU 486 értékét a késői postcoitalis kontracepcióban; 2. az RU 486 (400—600 mg) hatása a késői kontracepcióban.

Az „antiimplantáció" kontracepcióban egy előzetes tanulmányból kiderül, hogy 200 mg RU 486 adagolása két napon át nagyon hatásosnak és eredményesnek bizonyul anélkül, hogy megváltoztatná a menstruációs ciklust. Az RU 486 ebben a helyzetben megváltoztatja az endometriumot is és az uterus kontrakcióját.

A szerző arra is utal, hogy 25—600 mg dózisban az RU 486 gátolja az ovulációt. Gyenge (2—5 mg) mennyiségben adagolva, az RU 486 megelőzi a menstruációt.

Számos kísérleti munka kimutatta, hogy azoknak a sejteknek a növekedése, amelyek a progesteron receptorait tartalmazzák, az RU 486 jelenlétében meglassúbbodik. A mellrákban második vagy harmadik rendű hormonterápiaként nyert alkalmazást, ez az antiprogesteron, bár hatásosságának bizonyításához további vizsgálatok szükségesek.

A továbbiakban a szerző felsorolja a szer alkalmazásának indikációit a gynaecologia-obstetricalis területen kívül (meningeomák, bizonyos Cushing-syndromákban). — A további kilátások az antiprogesteronnal szembeni ellenállástól függenek. Az RU 486-tal szembeni valódi ellenálás szocio-ökonómiai jellegű, illetve kulturális, főleg etikai vonatkozású és az antiprogesteron jövője főként attól függ, hogy a beindított abortusban az RU 486-tal szembeni ellenállásban a társadalom milyen mértékben vesz részt. Az ellenállás magyarázza, hogy az RU 486-ot ma még csak egyes országokban — Franciaország, Egyesült Királyság, Svédország — favorizálják.

Az RU 486 a terhesség megszakítása mellett még számos esetben lehet indokolt és hasznos.

Kövér Béla dr.

Hormonszubsztitúció ösztrogénekkel és gesztagénekkel. Kuhl, H. (Abt. f. gynäk. Endokrinologie, Univ. Frauenklinik Frankfurt a. Main, NSZK): Dtsch. med. Wschr., 1995, *120,* 765.

Az ovariális hormonok termelődésének csökkenése, ill. hiánya számos panasz és megbetegedés forrása lehet, melyek megfelelő ösztrogén és gesztagén kezeléssel hatékonyan gyógyíthatók vagy megelőzhetők.

A diagnosztikában a kórelőzménynek és a klinikai státusnak nagyobb a jelentősége, mint a hormonmeghatározásnak. A csontdenzitometriának hormonkezelésben nem részesülő, oszteoporózis rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél (családi anamn., dohányzás, alacsony testsúly) lehet jelentősége. A klimaktériumban a nők 70%-ánál hőhullámok, izzadás, alvászavarok alakulnak ki. Gyakori a fáradtság, ingerlékenység, koncentrációképesség csökkenése, romló teljesítmény, depressziós hajlam. Az ösztrogén kezelés a betegek 80%-ánál látványos javulást eredményez 3 hónapon belül. A csatlakozó gesztagén terápia, mely intakt méh mellett elengedhetetlen, csökkenti az ösztrogén pozitív hatását a betegek jó közérzetére.

A szerző a továbbiakban részletesen tárgyalja az urogenitális traktus atrófiás jelenségeit, a csontrendszer leépülését és a keringési rendszer változásait a posztmenopauzában. A hüvelyhám sorvadása diszpareuniát, viszketőt, égő panaszokat okozhat, az emelkedő hüvelyi pH elősegíti az infekciókat. A hólyag és húgycső hámsorvadása, a kötőszövet elöregedése, vérátáramlásának csökkenése húgyúti fertőzésekhez, inkontinenciához vezethet. Az ösztrogénkezelés megszünteti a hámsorvadást és következményeit, javítja a vérkeringést, elősegíti a hüvelyi milió normalizálódását, kedvezően befolyásolja az inkontinenciát. Hormonpótlással megállítható a csontleépülés, sőt tartós kezelés akár manifeszt oszteoporózis esetén is eredményes lehet, ill. egyéb kezelések hatékonyságát fokozza (calcitonin, Ca, D-vit.).

A posztmenopauzában emelkedő számú kardiovaszkuláris megbetegedésekben is van szerepe az ösztrogénhiánynak (öröklött tényezők, táplálkozás etc. mellett). Az ösztrogének kedvezően befolyásolják a zsíranyagcserét és artériás vazodilatációt okoznak. Kialakult ateroszklerózis, ill. rizikófaktorai (hipertónia, diabétesz, dohányzás, hiperkoleszterinémia) jelenléte esetén is jótékony hatásúak. Ennek megfelelően az arterioszklerózis rizikótényezői — szemben a hormonális antikoncepcióval — nemhogy kontraindikációját, de kifejezett javallatát képezik a természetes ösztrogének adagolásának. A hormonkezelés abszolút kontraindikációját szerző szerint csak a mamma karcinóma, fennálló trombózis képezi. Rizikófaktorok esetén sem nő a tromboembóliák száma!

Nincs bizonyíték arra, hogy a hosszan tartó kezelés növeli a mamma karcinóma gyakoriságát, megfelelő gesztagén dózis alkalmazásával pedig az endometrium karcinóma ritkábban fordul elő, mint nem kezelt nőknél. Nincs adat arra, hogy kapcsolat lenne a hormonterápia, ill. az ovárium karcinóma, a kollum karcinóma, vagy egyéb malignus tumor között. Szívinfarktus, agyvérzés, hipertónia esetén a gesztagének csak visszafogottan adagolandók (alacsony dózis, esetleg 3 havonta).

A hormonpótlás dozírozása a terápiás effektus alapján egyénileg történjen. Perimenopauzában ciklikus, a késői posztmenopauzában folyamatos kezelés javasolható. (Alapkezelésként 1—2 mg estradiolt, 0,6—1,25 mg konjugált ösztrogént, 50—100 μg transzdermális estradiolt, javasol.)

Intakt uterusz esetén ciklusonként legkevesebb 10 napig gesztagén szükséges. (0,075 mg levonorgestrel, 1 mg norethisteronacetat, 0,15 norgestrel, 5 mg medroxyprogesteronacetat naponta.)

Folyamatos kezelésnél a fenti dózis fele is elegendő. Az ösztriol kezelés gesztagén kompenzációt nem igényel, endometriumproliferációt nem okoz, nem hat a csontrendszerre, a zsíranyagcserére, de vazodilatatorikus effektusa van.

Schandl Károly dr.

A tuba sterilizációt követő fájdalom csillapítása a sterilizációhoz használt „Filschie" gyűrűn alkalmazott lokál anesztetikummal: randomizált kettős vak vizsgálat. Ezeh, U. O. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, and Anaesthesia, County Hospital, Lincoln LN2 5QY, UK): Lancet, 1995, *346,* 82.

A tuba sterilizáció jelentős postoperativ fájdalommal jár, mely kifejezettebb, mintha csak diagnosztikus laparoscopia történt volna. Erősebb a postoperativ fájdalom, ha a tuba sterilizációt gyűrűvel, klipsszel végzik és nem electrocoagulatióval. A fájdalom a nyomás vagy ischaemia következménye, melyet a gyűrű vagy klipsz okoz. Ez a fájdalom a postoperativ hányinger és hányás létrejöttében is szerepet játszik. A postoperativ fájdalom csökkentésére számos próbálkozás történt lokál anesztetikumoknak a kürtön történő alkalmazásával, melyek során lokál anesztetikumot csepegtettek a kürt serosa felszínére, mesosalpinx blockadot hoztak létre, vagy peritonealis mosást végeztek, azonban a postoperativ fájdalomcsillapítás nem mindig volt eredményes. A jelen közlemény szerzői abból az elképzelésből indultak ki, hogy ha a fájdalmat a nyomás vagy ischaemia okozza, akkor a sterilizációs eszköz helyén kell lokál anesztetikumot alkalmazni. Vizsgálatuk célja az volt, hogy a laparoscopos tuba sterilizációhoz használt Filshi gyűrűn alkalmazott 2%-os lignocain gél hatását vizsgálják kettős vak kísérletben placebo géllel szemben. A műtét után különböző időpontokban 100 mm-es vizuális skálán jelölték a betegek a fájdalom intenzitását. A lignocain géllel kezelt csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a fájdalomérzet, és a következményes hányinger, hányás is ritkábban fordult elő. Az eredmények alapján a laparoscopos tuba sterilizációhoz használt Filshi gyűrű lignocain géllel történő bevonása biztonságos és hatásos módszer a postoperativ fájdalom csökkentésében. Kisebb rizikóval jár, mint pl. a mesosalpinx blockad, mely sérüléssel, vérzéssel is járhat.

Szilágyi András dr.

Torulopsis glabrata vaginitis. Spinillo, A. és mtsai (Clinica Ostetrico-Ginecologica, Universita di Pavia): Obstet. Gynecol., 1995, *85,* 993.

A vaginitis második leggyakoribb oka a gombás fertőzés, amelynek előfordulása az utóbbi évtizedben mintegy kétszeresére emelkedett. A kórokozó többnyire a Candida albicans, az utóbbi évek során azonban egyre gyakrabban izolálhatók non-albicans Candida fajok.

A szerzők moniliás vulvovaginitises betegeinek 10%-ában, az ismétlődő fertőzéseknek pedig egyharmadában a Torulopsis glabrata gomba volt izolálható. Ezt a hyphát és spórát nem képző gombát sokáig a bél- és hüvelyflóra non-patogén tagjának vélték. Betegeiket összehasonlítva a C. albicans okozta vulvovaginitises esetekkel, megállapítható, hogy a T. glabrata fertőzés elsősorban az alacsonyabb szocioökonómiai státusú, iskolázatlan és idősebb nőbetegekben fordult elő. Ezek a betegek gyakrabban használtak tampont és gyakoribb volt köztük a HIV-pozitívok aránya. A klinikai kép nem annyira jellegzetes, mint C albicans fertőzés esetén, ugyanakkor ezek a betegek gyakrabban panaszkodnak dyspareuniáról. A T. glabrata az esetek 7%-ában rezisztens volt az imidazol-származékokkal szemben.

Gardó Sándor dr.

SZEXOLÓGIA, SZEXUÁLPATOLÓGIA

A gyermekkorukban szexuális visszaélésen átesett felnőttek utógondozása. Smith, D. és mtsai (Breakfree Service for Adult Survivors, Lincoln, LN2 2JP, UK): BMJ, 1995, *310,* 1175.

Napjainkban világszerte a közérdeklődés tárgya a gyermekek sérelmére elkövetett szexuális visszaélés. Ennek a valódi gyakorisága pontosan nem ismert, egyes angol felmérések akár 13%-os frekvenciáról is említést tesznek. A kérdéssel foglalkozó szakemberek szinte mind megegyeznek abban, hogy ilyen anamnézis esetén sok az olyan felnőtt, aki különböző psychés, neurotikus és pszichoszomatikus panaszok miatt az orvosi rendelők várószobáinak bérletese, kábítószeres, öngyilkosságot gyakran megkísérlő, alkoholista stb.

Az hogy egy adott esetben az orvosnak a beteg elmondja-e a gyermekkorában történteket, sok körülménytől függ, de gyakran főleg attól, hogy az orvos gondol-e rá és ha igen, sikeresen tudja-e explorálni a történteket.

Ezek az események mindenesetre olyan gyakoriak, hogy nagyon sok országban hoztak létre különböző „tanácsadókat" a velük való foglalkozás céljaira.

A cikk szerzői egy angol városban (Lincoln) kísérleti célból alapítottak egy speciális ambulanciát (tanácsadó, therapia, gondozás), ahol több különböző alapképzettségű munkatársat készítettek fel arra, hogy az ilyen felnőttekkel therapiás célból foglalkozzanak. Jellemző, hogy mind az intézet vezetésében, mind a munkatársak között általános orvosok is voltak.

Az intézményt nem nagyon propagálták, oda elég sokan mentek azért, mert egy sorstársuk hívta fel rájuk a figyelmet.

Az újonnan jelentkezőknél 1993. IX. 1. és 1994. VIII. 31. között speciális céllal végeztek tanulmányt. Az intézetben szokásos — de a cikkben nem említett — módszerrel végzett therápián kívül az első és utolsó foglalkozás alkalmával speciális (szociális aktivitási és distressz skála; általános egészségügyi; kiábrándultság, tünet és állapotfelmérés) kérdőíveket töltöttek ki és az utolsó alkalommal meginterjúvolták őket írásban az intézetre vonatkozó megelégedettségükre vonatkozóan is. Az első alkalommal pedig egyfelől leírták a gyermekkori szexuális visszaélés eseményét, másfelől pedig előre közölték, miszerint mindezekre csak azért van szükség, mert felmérés készül és csak akkor kerülnek a mintába, ha ebbe írásban beleegyeznek (informed consent).

A vizsgálat 1 évig tartott és azok a vizsgálatba beleegyezők kerültek be, akik az első 9 hónap alatt jelentkeztek először, tehát minimum 3 hónapig álltak kezelés alatt.

Az első — és a szerzők szerint legnagyobb — meglepetés akkor érte őket, amikor utólag megállapíthatták, hogy módszerükkel olyan nagy anyagot sikerült vizsgálniuk, amilyet más szerzők ez ideig nem produkáltak.

Összesen 128 fő jelentkezett náluk a jelzett 9 hónap alatt és közülük 116 írta alá a beleegyező nyilatkozatot. Ezek közül alkalmatlan volt a therapiára 10, tehát 106 kliensnél kezdték el a kezelést. Ebből is elmaradtak különböző okok miatt (elégedetlenség miatt is) többen, így végső soron 59 fejezte be a therapiát a vizsgálat lezárásáig.

Legtöbben már korábban is álltak valamilyen „szak"-kezelés alatt, de az részint eredménytelen volt, részint pedig a kliensek voltak elégedetlenek. A zárónyilatkozat szerint bár különböző mértékben, de mindannyian elégedettek voltak, akik a therapiát végigcsinálták.

Anyagiakra vonatkozó számítást is végeztek és megállapították, hogy 1 személy kezelése kb.700 fontba kerül és ez az összeg lényegesen kevesebb annál, mint amibe a kórházakban és egyéb helyeken végzett kezelés kerül.

[Ref.: A cikk nagyon tanulságos a tekintetben is, hogy miként kell egy ilyen intézményt megszervezni és ezen belül a költségeket is figyelembe venni. A magyar házi- és szakorvosok számára pedig a leírtak alapján az javasolható, hogy kábítószeres, alkoholista, a szuicidáló és neurózisukat eredménytelenül kezeltető egyének esetén gondoljanak e gyermekkori trauma lehetőségére is. Sajnos nem derül ki a cikkből, hogy mi volt az általuk alkalmazott speciális therapia lényege, és az sem, hogy mely nemhez tartoztak a kliensek. A közfelfogás szerint az áldozat szinte mindig nőnemű, ugyanakkor napjainkbn mind többet hallani arról, hogy fiúkkal is lehet szexuálisan visszaélni.]

Aszódi Ágnes dr.

Szükség van-e a teenagerek számára speciális családtervezési klinikára? Allaby, M. A. K. (Dept. of Public Health Medicine, Northamptonshire Health Authority, Northampton NN1 5DN): BMJ, 1995, *310,* 1641.

Nemcsak hazánkban gond a fiatalkorúak terhessége. A cél mindenképpen az, hogy ha már szexuálisan aktívak, legalább hatékonyan védekezzenek. E lányoknak módjukban áll, hogy a háziorvostól kérjenek fogamzásgátlási tanácsot, ill. tablettát és rendelkezésükre áll e célra egy speciális rendelés is.

A kérdés, amit a szerző vizsgált, az, hogy e két hely közül melyik a hatékonyabb. A cikkből úgy tűnik, hogy Angliában minden terhességet — végződjön az szüléssel vagy abortusszal — nyilvántartanak, mint hazánkban. Ezen adatokból az is

kitűnik, hogy a terhes hol lakik. A vizsgálat céljára 8 körzetet vettek mintául és kigyűjtötték azokat a 13—19 év közötti lányokat, akik a háziorvosnál, ill. a szakklinikán fogamzásgátlási tanácsot kértek 1990—1992-ben.

E két adat összevetéséből megállapítható volt, hogy azon lányok közül, akik bármelyik helyen fogamzásgátlási tanácsot kaptak, a megfigyelési idő alatt hányan estek teherbe. A számításokból azt a következtetést vonták le, hogy hatékonyabb a szakellátás, mint a háziorvosi, mert az előbbi helyen tanácsban részesültek közül kevesebben estek teherbe (tehát kitartóbban és hatékonyabban védekeztek), mint azok, akik az alapellátásban kaptak tanácsot.

A szerző azt emeli ki, hogy ez a számítási mód új és reális.

[Ref.: Sajnálatos, hogy a mintába került lányok számát nem adják meg, csak százalékokat ismertetnek és arról sem olvasható a cikkben, hogy a szerző szerint mi az oka a jelzett hatékonysági különbségnek. Az sem tudható, hogy városi vagy falusi településről van-e szó, csak annyit ad meg, hogy a volt Oxford régióban történt a vizsgálat. Feltehető, hogy a két ellátás hatékonysága közötti különbség oka többek között az is, hogy

— nagyobb gyakorlatuk van a lányokkal való e speciális foglalkozásban a családtervezéssel speciálisan foglalkozó orvosoknak, mint a háziorvosoknak,

— a háziorvosra vonatkozó azon információ, hogy adott-e fogamzásgátlási tanácsot, a háziorvostól származik. Az már kérdés, hogy ez a foglalkozás milyen mélységű volt. Lehet az is, hogy ott is működik valamilyen finanszírozási rendszer és esetleg a fogamzásgátlási tanácsadás plusz pontszámot jelent.]

Aszódi Ágnes dr.

A teenagerek „sürgősségi" védekezése. Pearson, V. A. H. és mtsai (Exeter and North Devon Health Authority, Southernhay East, Exeter EX1 1PQ): BMJ, 1995, *310,* 1644.

A szerzők 1992 augusztusa és 1994. január között 167 teenagert (13—19 éveseket) interjúvoltak meg, akik terhességmegszakítás céljából jelentkeztek. A terhesség nagysága az esetek csupán valamivel több mint felénél volt 12 hét alatti.

A szerzők célja az volt, hogy kiderítsék, vajon ismerik-e a lányok a „sürgősségi" fogamzásgátlást és ha igen, akkor élnek-e ezzel a lehetőséggel. Sajnos nem derült ki a cikkből, hogy mit értenek a szerzők a „sürgősségi" fogamzásgátlás alatt, de az igen, hogy a megkérdezettek 81%-a hallott erről és ezek 88%-a mégsem élt a lehetőséggel.

A terhes lányok 80%-a állította, hogy védekezik rendszeresen, pedig valójában legtöbbjük vagy rosszul vagy tulajdonképpen nem is védekezett: a gumi vagy kiszakadt vagy nem is volt kedvük felhúzni; a tablettát elfelejtették bevenni vagy nem is mentek el újabb adagot felíratni stb.

A szerzők véleménye szerint e felmérésből is az következik, hogy intenzívebbé szükséges tenni a szexuális nevelést és fokozni a felelősségérzetet.

[Ref.: A referens a cikk címének az elolvasásakor arra gondolt, hogy olyanokról lesz szó, akik általában nem közösülnek, de „hirtelen" mégis másként döntenek és ezért válik szükségessé számukra a „sürgősségi" fogamzásgátlás. Ilyen célra a megszakított közösülésen kívül a condom és a postcoitális tabletta jöhet először szóba és ezenkívül az IUE is. A cikkben felsorolt esetekben legtöbben „általában" valamivel védekeztek, de ez aktuálisan elmaradt. Talán helyesebb lett volna a tanulmánynak olyan címet adni, amiről az valójában szól és azt kellett volna explorálni, hogy ez miért következett be.]

Aszódi Ágnes dr.

A serdülők egészségügyi helyzete. Wilson, M. D., Joffe, A. (John Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Md, USA): JAMA, 1995, *273,* 1657.

Rövid, de igen tartalmas összefoglalójukban a szerzők az Észak-amerikai Egyesült Államok serdülőkorú lakosságának egészségügyi helyzetét elemzik. Mituán megállapítják, hogy az elmúlt évtizedben az amerikai serdülők egészségi állapota romlott, a jelenség hátterében álló, elsősorban viselkedésbeli és pszichoszociális okok elemzésével foglalkoznak. A serdülőket ért erőszakos cselekedetek és a nem kívánt terhességek a serdülők egészségi állapotára gyakorolt hatását tárgyalják.

Egy, az egész országra kiterjedő telefonos felmérés adatai szerint a megkérdezett 10—16 évesek egynegyede (!) élt át a megelőző év során erőszakos cselekedetet vagy abúzust, azaz szenvedett el támadást családtagtól vagy nem családtagtól, élt át gyermekrablást, szexuális zaklatást vagy közvetlenül a genitáliákat ért erőszakot. Az erőszak átélése különböző későbbi pszichés tünetek, így szorongás, depresszió, poszttraumás stressz és düh nagyobb gyakorisággal való jelentkezésével volt összefüggésbe hozható.

Egy másik, iskolai felmérés során a 10. osztályba járó serdülők 10%-a (a lányok 13 és a fiúk 7%-a számolt be arról, hogy a korábbiakban szexuális abúzust szenvedett el. *[Ref.: Az amerikai szóhasználatban a „sexual abuse" kifejezés a nemi erőszaknál szélesebb értelemben használt fogalom, ami magában foglal olyan jelenségeket is, amit magyarul talán szexuális zaklatásnak nevezhetnénk.]* Ennek az élménynek a negatív pszichés következményei jól tetten érhetőek voltak a későbbiekben, így például a szexuális erőszakot elszenvedett lányok 34%-ának fordult meg a fejében az öngyilkosság gondolata a felmérést megelőző év során, míg a szexuális abúzusnak ki nem tett lányok esetében ez az arány 13% volt. A szerzők megállapítják, hogy a közelmúlt kétségtelen eredményei ellenére további erőfeszítésekre van szükség a szexuális abúzust elszenvedett serdülők azonosítása és megfelelő pszichés kezelése érdekében.

A nem kívánt terhesség a serdülők egészségi állapotára gyakorolt hatásának vizsgálatát a szerzők annak leszögezésével kezdik, hogy az USA-ban 1991-ben hozzávetőleg 1,1 millió 15—19 éves kor közötti lány esett teherbe, azaz valóban tömeges jelenségről van szó. Az iskolára és a lakóhelyi közösségre egyaránt támaszkodó egészségügyi nevelő programok eredményesek a serdülőkori terhesség megelőzésében, a szexuális élet megkezdésének későbbre halasztódása útján. Ugyanakkor nagy szerepe van a megfelelő fogamzásgátló módszerek használatának is.

Bár ma már egyértelműen az orális antikoncipiensek jelentik az elsőként választandó módszert a serdülők esetében, a tablettát szedő lányok 45—66%-a egy éven belül abbahagyja a védekezésnek ezt a módját. Ezért az illetékes hatóság 1991-ben engedélyezte a levonorgesztrol implantátum (Norplant), illetve 1992-ben a korábbiakban más indikációban alkalmazott medroxiprogeszteron acetát implantátum (Depo-Provera) használatát a serdülőkorúak fogamzásgátlására. Ezekkel a készítményekkel igen jók a tapasztalatok. Így például a már egyszer nem kívánt terhességből gyermeket a világra hozott serdülőkorú anyák esetében a fogamzásgátlásra a Norplant implantátumot használók 2%-a, míg az orális antikoncipienseket szedők 38%-a esett ismét teherbe a szülést követő 15 hónap során. Ezek az adatok felhívják a figyelmet a fogamzásgátlás nemcsak biológiailag, hanem a serdülő személyiségének egészét is figyelembe vevően optimális módszerének megválasztása fontosságára.

Decsi Tamás dr.

Sikeres penisreplantatio öngyilkossági szándékú autoemasculatio után. Brenneke, H. J., Flietner, T. (Urolog. Abt. Krankenhaus Am Urban. Dieffenbachtstr. 1. D—10967 Berlin): Urologie (A): 1995, *34,* 231.

Az első emasculatiót *Storch* írta le [illegible]ben és a szerzők által hozzáférhető irodalomban 48 esetben történt replantatio s ezen belül 14 ízben alkalmaztak mikrosebészeti technikát is.

Esetükben a 26 éves férfi pszichotikus állapotban és öngyilkossági szándékkal az esti órákban levágta magának a hímvesszője $^2/_3$-át, mindkét heréjét és a herezacskója legnagyobb részét. Az eltávolított szerveket a beteg testvére egy plasztikzacskóban bevitte a kórházba. (A beteg már korábban is megkísérelt öngyilkosságot, akkor az ablakon ugrott ki.)

A lemetéléstől a műtét kezdetéig mindössze 3 óra telt el, ezért indokolt volt a replantatio. A levágott szerveket jeges steril vízbe helyezték a műtétig.

Két team dolgozott: egy plasztikai sebész a levágott penisrészt készítette elő, míg az urológusok a beteget: zárták a scrotumot és lekötötték a funiculust. A hólyagot a has felé drenálták és a két penisvéget egy katéter behelyezésével egyesítették: húgycső anastomosis, a tunica albuginea és a septum egyesítése. Az a. penis profundákat nem tudták egyesíteni, mert az technikailag lehetetlen volt, míg sikeres volt az a. dors. penis egyesítése. A penist kötéssel egyenes állásban rögzítették és gyógyszeres kezelés (heparin, antibiotikum stb.) mellett a Doppler-szonográfiával ellenőrizték a keringést.

Szövődményként csak bőrelhalást észleltek, amit bőrátültetéssel láttak el. A herék visszahelyezését meg sem kísérelték, mivel a hormonhiány gyógyszerrel pótolható.

Végső soron kozmetikailag is elfogadhatóan jó eredményt értek el.

Aszódi Imre dr.

PSZICHOLÓGIA

Menedzselt gondozás fenyegeti a psychotherapia létezését. Meijer Van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1994, *138*, 2265.

New York-i psychotherapeuták panaszkodnak a betegség-biztosítókra, amelyek a menedzselt gondozás költségeit fizetik, hogy foglalkozásukat veszéllyel fenyegetik. Ezek a biztosítók a biztosítottakat bizonyos orvosokkal, bizonyos intézetekben a legolcsóbban igyekeznek kezeltetni és minden orvosi beavatkozásnál döntenek a jogosságról, a biztosítók alkalmazott orvosai mindenért felelősek. A psychotherapiát nem, vagy csak részben térítik meg, mert az eredmények nem érik meg az értük fizetett összegeket. A beszéddel való gyógyításnak nincsen náluk becsülete. Évekig tartó beszélgetési kúráknak nincsen semmilyen hatásuk, a psychotherapia helyett jobb lenne, ha gyógyszereket írnának fel, az sokkal olcsóbb (The New York Times, okt. 9.). Psychiaterek szerint ez tablettaosztogatókká változtatná az orvosokat. A psychotherapiát valójában az ápolók és szociális munkatársak végzik, mert ezek olcsóbbak, dr. Karen Shore szerint a mentális gyógyítók egyesületétől, a szakdolgozók munkájának végét jelenti ez az irányzat. Dr. Terry Golash, a birodalmi kék-kereszt biztosítótól, mely a menedzselést szorgalmazza, kijelentette, hogy a psychiatereknek nincsen semmi okuk az aggodalomra, csak nagyon ritkán avatkoznak a kezelésbe, a felügyelőik csak a túlkezeléseknél igyekeznek redukálni a kezeléseket, szerinte a menedzselés által a kezelési költségek 30—50%-os csökkentése várható. Vannak psychiaterek, akik a nagyobb jövedelem érdekében betegeik állapotát súlyosabbnak tüntetik fel. Egyik bipoláris zavarban szenvedő beteg fedezte fel a biztosítási papírján a kezelőjének véleményét, miszerint a beteg lompos, felelőtlen és agresszív. Kérdésére az volt kezelőjének a felelete, hogy erre szüksége volt, mert csak így térítik meg a kezelés költségeit.

Ribiczey Sándor dr.

Pánikzavar, agorafóbia és endocrinologia. Bakker, A. és mtsai (Amsterdam): Ned. Tijdschr. Geneesk., 1994, *138*, 2329.

Félelemzavar előfordulása gyakori, becslés szerint az emberélet 15%-ában fordul elő. A pánikzavar hirtelen kezdődik, az intenzív félelem mellett a vegetatív tünetek egész skálája kísérheti, gyakori a halálfélelem. Amerikai adatok szerint felnőtteknél prevalentiája 3,8%-os, Hollandiában ez 570 000 beteget jelentene, korlátolt tüneteknél a csoport megduplázódna. A szorosan vett pánik-syndromából a szomatikus elváltozások által kiváltottak, vagy fenntartottak kizárandók. A leggyakrabban pániktünetekkel járó organikus megbetegedés a hyperthyreosis, hypoglykémia és a phaeochromocytoma, ezeket psychiatriai vizsgálatoknál ritkán találják, részben, mert nem gondolnak rájuk, részben, mert mikor psychiaterhez jutnak, előzőleg már átestek egyéb laboratóriumi vizsgálatokon is, mellyel a szomatikus eredetüket megtalálták.

Három esetüket ismertetik, melyeknél az endocrinologiai okok fontos szerepet játszottak. Mindhárom nőbetegnél váratlanul az egyiknél ágyban fekvésnél jelentkeztek a pánikzavarok, a halálfélelem mellett vegetatív tünetek halmozódtak, palpitatio, izzadás, remegés és reszketés, szédülés és agorafóbia, ami miatt nem merték elhagyni lakásukat, nem vezethettek autót, nem léphettek be nagyforgalmú üzletbe. Az első betegnél, 27 éves nőnél a háziorvos megállapította a hyperthyreosist, amit a laborvizsgálat is igazolt, a thyreoidea functio normalizálódott a kezelésre, de szívdobogás, agorafóbia hetente jelentkezett; a jól informált beteg maga jelentkezett viselkedés („cognitiv") therapiára, melynek hatására panaszai megszűntek. A második beteg 48 éves nő, 10 év óta vannak egyre gyakrabban jelentkező pánikrohamai. Toxicus, noduláris strumája van, hyperthyreosisa gyógyszerekre nem szűnt meg, subtotalis thyeroidectomiát végezve sem szűntek meg pánikrohamai. Paroxetin kezelésre elmaradtak a pánikrohamok.

A harmadik beteg egy 46 éves nő, hetente 2—3-szor jelentkeznek 2 év óta a pánikrohamok. Levert, étvágytalan, semmi sem érdekli, Chlordiazepoxidot, flunitrazepamot szedett, ezek nélkül nem tudott — bevallása szerint — meglenni. Vércukra 11,7 mmol/l-nek bizonyult, diabetesét tolbutamiddal rendezve, az alsó végtagjaiban érzett furcsa érzés (süketnek mondta) és zsibongás perifériás polyneuropathiának minősült; a ritkán jelentkező pánikrohamnál 1 tbl. chlordiazepoxid elegendőnek bizonyult.

A pánikrohamnál gyakran előfordul, hogy a beteg félremagyarázza a vegetatív tüneteket és azokat a halál közeledtének minősíti. Kizárva somatikus okokat, a beteg cognitiv módszerrel megóvható a félremagyarázástól. A biológiai felvilágosításnál a serotoninfunctio csökkentésével érhető el a félelem oldódása. A pánikzavar diagnosisa az anamnesisen alapul. A szomatikus vizsgálat idejében kideríti az endocrinologiai megbetegedést, mely adequat kezeléssel meggyógyítható, de megmaradhatnak a félelmi panaszok, melyeket így helyesebb volna „organikus félelmi syndromának" nevezni. Az endocrinologiai megbetegedések gyógyítása után megmaradó pánikzavarok kezelése a következő feladat.

A viselkedési therapia gyakran eredményes: az „exposure in vivo" azaz a (hosszan tartó) félelemkeltő situatióba való kihelyezés járhat sikerrel is.

Ribiczey Sándor dr.

A serdülők ki vannak téve erőszaknak és a lelki traumához megfelelő tünetek társulnak. Singer, M. I. és mtsai (Mandel School of Applied social Sciences Case Western Reserve University. 10900 Eudid Ave., Cleveland 04 44106—7164, USA): JAMA, 1995, *273*, 477.

Az USA-ban élő serdülők életének az erőszak jelentős részévé vált. A 15—19 év közötti fiatalok halálozási okai között második helyen a lőfegyverrel elkövetett gyilkosság áll. A serdülő fiúk különösen veszélyeztetettek. Ebben a korcsoportban a lőfegyver okozta halálos sérülések az első helyen állnak a halálokok között, mind az afrikai, mind a fehér amerikaiak között. Bár a serdülők zöme nem gyilkosság áldozata, mégis az erőszak számos formájának vannak kitéve ezek a serdülők. Tény, az erőszakos cselekedetek áldozatai sorában a 12—19 év közötti fiatalok kétszer olyan gyakran szerepelnek, mint a 25 év felettiek.

A jelen tanulmány azt vizsgálja, hogy milyen gyakran vannak kitéve a serdülők erőszaknak. Az 1989-ben végzett nemzeti kutatás azt bizonyította, hogy 11 000 tanuló közül, akik 8—11. osztályba jártak, 39%-uk vett részt legalább 1 testi erőszakkal járó küzdelemben az elmúlt iskolaévben. 33%-uk a lakókörnyezetében volt erőszakos cselekedetnek kitéve. 15%-ukat kirabolták, 16%-ukat megtámadták. A tanulók 14%-át fenyegették meg és 13%-ukat támadták meg az iskolában az elmúlt évben. A kutatások azt mutatták hogy az összes középiskolás 9%-a volt bűncselekmény áldozata az iskola közelében fél év alatt.

A szerzők ezt követően tárgyalják az USA különböző városaiban végzett kutatásokat és Washington, New York adatait elemezve hasonló magas értékeket találtak. A diákok 42%-a látott késelést és 22%-a volt gyilkosság tanúja. 23%-uk valamilyen fegyverrel kapcsolatos erőszak áldozata volt.

Jóllehet sok adat gyűlt össze arra vonatkozólag, hogy milyen nagymértékben van-

nak kitéve a serdülők erőszaknak, csak kevesen vizsgálták ennek hatását a gyermekek lelki fejlődésére. Ezek a klinikai leíró módszert alkalmazó tanulmányok azt sugallják, hogy az átélt erőszak poszttraumás stressz betegséget, nehezen kontrollálható dühöt, agresszív viselkedést, krónikus szorongást és droggal való visszaélést indukálhatnak.

A jelen tanulmány azt kívánja részletesen vizsgálni, hogy mely serdülők a legveszélyeztetettebbek abból a szempontból, hogy erőszak tanújává vagy áldozatává váljanak, és ez milyen hatással van a mentális fejlődésükre. Feltételezik, hogy az erőszakkal való találkozás szoros pozitív korrelációban van a depresszióval, dühvel, szorongással, disszociális viselkedéssel és poszttraumás stresszbetegséggel. Emellett feltételezik, hogy az erőszakos élmény átélése erős pozitív korrelációban van az általános pszichológiai trauma státussal (az összes tünet kombinációjával).

A vizsgálatot az 1992—1993-as iskolaévben a tanítás alatt végezték. A tanulókkal egy 25 perces anonim kérdőívet töltettek ki. A vizsgálatban való részvétel önkéntes volt. Az iskolákat úgy válogatták össze, hogy a kis- és nagyvárosi, alacsonyabb és magasabb szocioökonómiai státust képviselő intézmények is bekerüljenek.

A demográfiai adatok közül a gyermek életkora, neme, az etnikai hovatartozás, a szülők iskolai végzettsége és a válás került feltüntetésre.

Az erőszakos eseményben való részvétel felmérése 22 pontból álló kérdőívet szerkesztettek. Ez tartalmazta az erőszakos cselekmény típusát (fenyegetés, verés, késelés, lövöldözés), az élmény helyszínét (otthon, másutt) és a gyakoriságát az elmúlt 1 évben. Külön részleteztették a serdülőkkel azokat az erőszakos élményeket az elmúlt évben, melyeket közvetlenül átéltek, vagy tanúi voltak. Emellett egy 10 pontot tartalmazó skálával korábbi erőszakos élményeikre is rákérdeztek. Külön kérdőív foglalkozott a szexuális erőszakkal kapcsolatos élményekkel.

A pszichológiai hatások felmérésére a 8 éves kortól alkalmazható Trauma tünet kérdőív gyermek változatát (TSC-C) alkalmazták, amelynek 54 pontja 6 alskálára osztható: szorongás, depresszió, PTSD, disszociális tünetek, düh és pszichoszexuális fejlődés.

A vizsgálatba bevont 5509 tanuló 68%-ának (3735) kérdőíve volt értékelhető. A minta reprezentatív maradt minden iskolában. A diákok átlagéletkora 16 év, 56%-uk lány. 35%-uk afrikai, 33%-uk fehér, 23% spanyol és 9%-uk egyéb etnikumba tartozott. A szülők 28%-a egyetemi-főiskolai végzettségű, és 56%-ban volt legalább az egyik szülőnek középiskolai végzettsége. A tanulók 53%-ánál teljes család van.

Az eredmények azt mutatták, hogy a serdülők jelentős erőszaknak vannak kitéve. Ez főként a nagyvárosok iskoláinak tanulóira vonatkozik. Egyébként itt az erőszakos cselekmények súlyosabbak is. A kisvárosi iskolákban kevesebb az erőszak, de a fiúk ezeken a helyeken is gyakran találkozhatnak az erőszak enyhébb formáival. Néhány kivételtől eltekintve a lányok gyakrabban voltak otthonukban erőszakos események részesei, vagy tanúi és gyakrabban váltak szexuális erőszak áldozatává.

A vizsgálatok emellett kimutatták, hogy az erőszakos eseményben való részvétel szoros összefüggésben van a benne részt vevők depressziójával, dühével, szorongásával disszociációjával, PTSD-vel és az össztrauma tünetekkel.

Számos klinikai tanulmány bizonyította, hogy ha a gyermekek és serdülők ismételten erőszakos cselekményeket élnek át, az súlyosan károsíthatja a lelki fejlődésüket. Ez depresszióban, szorongásban, iskolai teljesítményromlásban, öngyilkossági ideációkban nyilvánulhat meg.

A fentiekből következik, hogy a háziorvosokat és az egyéb egészségügyi dolgozókat ki kell képezni arra, hogy kiszűrjék szokásos viziteik alkalmával az erőszaknak kitett gyermekeket, serdülőket. Ha egy sérült serdülőt akut ellátásban részesítenek, szánjanak időt annak kiderítésére, hogy a trauma hogyan keletkezett. Különösen fontos ez, ha a gyermek interperszonális erőszak áldozata volt.

Vetró Ágnes dr.

Keletnémetek pszichoszomatikus megbetegedése. Plassmann, R. (Fachklinik f. psychosom. u. ökologische Rehabilitation. D—36457. Stadtlengsfeld): Psychotherapeut., 1995, *40,* 120.

A néhai NDK területén lévő intézetben 1992—1994 között mitnegy 2900 beteget kezeltek. A szerző arra volt kíváncsi, hogy a két Németország egyesítése után valóban mutatkozott-e olyan speciális pszichoszomatikus kórkép, ami a változásra vezethető vissza.

A politikai változás mindenképpen kihat mindenkire, de a keletnémetekre jellemzőnek feltételezett speciális személyiségi jegyek nem voltak kimutathatók. Gyakoribbá váltak a fóbiás, a depressziós panaszok és az evészavarok. A fellépett panaszok kiváltásában minden bizonnyal szerepet játszott a változás, mégpedig a szociál-pszichológiai-életmódbeli átállás.

Az NDK-ban gyakorlatilag mindenkinek biztosított volt a lakás, fűtés, táplálkozás, munkahely, ruházkodás, ha a Nyugathoz képest szerényebb mértékben is. Az viszont, ami volt, nem bírt külön értékkel, mert nem kellett érte külön megdolgozni. A kapitalizmusban viszont mindezek nem „természetesen adottak", hanem meg kell dolgozni a mindennapi kenyérért is és fenyeget a munkanélküliség valós lehetősége is.

Az önmegvalósításra, a karrierre való törekvés nem volt általános, nem volt kifizetődő, hisz a csúcson lévők sem kerestek sokkal többet, mint az átlagdolgozók. Így az iskolákban is csak egy bizonyos átlagos tudás átadására törekedtek, sem az iskoláknak, sem a szülőknek nem volt célja a tehetségesek kiemelése, karrierjük támogatása.

A mindennapi emberi kapcsolatok beszűkültek, nem volt lényeges mobilitás. Ott élt mindenki, ahol született, ott dolgozott, amíg elérte a nyugdíjkorhatárt. Keveset utaztak, kevés volt a telefon, az autó. Legtöbben a szomszédokkal, munkatársakkal, rokonokkal tartották a kapcsolatot, mondhatni „beszélgetők" voltak.

A változás következtében így mindenkinek változtatnia kellett az életvezetésén, értékítéletén stb., s ez bármilyen pszichoszomatikus betegségek fellépését eredményezhette és eredményezte is.

[Ref.: Lehet, hogy hazánkban is szerepet játszanak az említett szempontok és a pszichés-pszichoszomatikus panaszok esetén talán nem felesleges, ha az orvos az ilyen tényezőkre is gondol, sőt talán arra is, hogy az orvos saját helyzete is változott, hisz pl. régen nem volt érdekes, hogy mibe kerül a gyógyszer.]

Aszódi Imre dr.

A női mell betegségeinek lélektani aspektusai. Maguire, P. (CRC Psychological Medicine Group, Manchester): British Medical Journal, 1994, *309,* 1649.

A cikk a folyóirat sorozatának része, minden számban az orvosi gyakorlat egy-egy fontos kérdésének alapismereteit megpróbálják autentikusan, de röviden összefoglalni. Most a mell — mamma — betegségeinek pszichológiai vonatkozásairól van szó. A cím sajnos rossz, hiszen itt nem mellbetegségek, hanem mellrák lenne a megfelelő kifejezés, mert a szövegben csakis a mellben megjelenő csomók és ezek rosszindulatú változatai szerepelnek, ezeknek lélektani vetületeiről szól a cikk.

A szerző megállapítja, hogy a mellrákban szenvedő nők 30%-a a diagnózist követő évben belül szorongásos neurózisban vagy depresszióban betegszik meg és ez négyszer nagyobb gyakoriságot jelent, mint a hasonló betegségben nem szenvedő, szocioökonomikus szempontokból illesztett kontrollcsoport pszichológiai megbetegedési valószínűsége.

A mellrákban szenvedő nők általában lelki problémáikról nem számolnak be az orvosnak, nemcsak azért, mert úgy gondolják, hogy ez nem a szomatikus ellátásra tartozik, hanem mert a kezelőorvos nem is nagyon hagyja őket e tekintetben szóhoz jutni. A gyakorló szomatikus orvos (onkológus, háziorvos stb.) nyílt kérdésekkel, empátiás odafigyeléssel, az együttérzés, a megértés kifejezésével tud csak közeljutni e problémákhoz.

A cikk támpontokat ad a szorongásos neurotikus reakció és a depresszió felismeréséhez. A kezelést a progresszív betegellátás modellje szerint koncipiálja, az egyszerűbb eseteket ellátja a szomatikus kezelést végző orvos, a bonyolultabb esetek speciá-

lis szaknővérekhez, voluntáris segítőkhöz utalandók, míg a klinikailag egyértelmű kóros reakciók pszichiáterhez küldendők.

A szerző a gyakorlat szempontjából fontosnak tartja, hogy bemutassa a besugárzás vagy a citosztatikus kezelés során előálló feltételes reflexek hibás megjelenéseit, az így kezelt betegek ugyanis gyakran pszichikus ingerekre hányingert, rosszullétet mutatnak. Ugyancsak felhívja a cikk a figyelmet arra, hogy minden masztektomizált nő súlyos problémákkal küzd a testsémáját illetően és ez általában szexuális zavarokhoz is vezet.

A közlemény jelentős része azt írja le, hogyan kell a betegeknek megmondani a ,,rossz hírt", a mellben lévő csomó malignitását. A cikk azt hangsúlyozza, hogy az orvosnak előbb tisztáznia kell, be tudja-e fogadni a beteg a kellemetlen diagnózist (és az abban implikált prognózist), mert ha nem, akkor csak közelíteni szabad, a teljes tájékoztatás alkalmát meg kell várni.

Felvilágosításokat ad a cikk a hozzátartozókkal folytatott kommunikáció optimális módjaira, a beteg kezelési preferenciáinak értelmezésére és sok más kérdésre vonatkozóan is (pl. az önkéntesekhez való viszonyról, a családok pszichoszomatikus és pszichoszociális problémáiról, ill. támogatásáról stb.).

A cikk igen jó eligazítás a gyakorló orvosnak, aki megtalálhatja a rák terén az önsegítés és a voluntáris segítés nagybritanniai címeit is, továbbá a szorongásos neurózis és a depresszió diagnózisának strukturált szempontrendszerét is. Így a kis írás elég jó továbbképző anyag.

Gondot is okoz persze az írás, mert jól mutatja, mennyire nem elég, ha pl. valaki nyitott kérdésekkel előhozza a rák miatti mellkiírtásra kerülő nő szorongásait; érzékelhető, hogy szakismeret kellene ahhoz, hogyan kell folytatni ezt a beszélgetést. Csak kikéredezni, felszínre hozni — nem elég. A klinikumban gyakran látjuk, hogy szinte pszichotraumát okoz, ha az explorált pszichés problémákra nincs valamilyen válasz, ha az orvos nem tud valóban elfogadó, megértő, megnyugtató lenni, ha nincs ,,repertoárja", a kézenfekvőbb és konkrétabb segítség nyújtására is.

Ezzel együtt a cikk nagyon jó munka, és az az orvos, aki elolvassa, a mellrák összes lényeges lélektani és betegvezetési kérdésébe betekintést nyerhet.

Buda Béla dr.

A pszichoszomatika-pszichoterápia oktatása az orvosi egyetemen Németországban. Hölzer, M. és mtsai (Abt. Psyhotherapie Univ. D-89081 Ulm. Am Hochsträss 8.) Psychother. Psychosom. med. Psychol., 1995, *45,* 285.

Úgy tűnik ,,máshol" is nagy az elégedetlenség az egyetemi oktatás színvonalát tekintve és ezért igyekeznek azt ,,reformálni". A szerzők e reform ,,tartalmához" kívánnak hozzászólni úgy, hogy a kérdést a pszichológia-pszichoszomatika-pszichoterápia körére szűkítik.

A jelenlegi helyzet megítélése céljából két felmérést végeztek. Először megkérdezték a német orvosi fakultásokat, hogy az egyes egyetemeken miként oktatják e tárgyakat, mennyiben vizsgakötelesek és saját megítélésük szerint milyen mértékben készítik fel a jövendő orvosokat arra, hogy e téren alapvető ellátást tudjanak majd adni. Összesen 31 egyetemet interjúvoltak meg, ezek mind nyugatnémetek voltak, de a lipcsei egyetemet is bevonták a vizsgálatba. Választ 28 fakultástól kaptak.

[Ref.: Ezen és egyéb referátumaim felzetéből is látható, miszerint sok egyetemen van speciális önálló részlege e témáknak, ellentétben a hazai helyzettel, ahol ilyen ,,nevű" önálló osztályok nem nagyon vannak.]

A jelenlegi helyzetet a felmérés adatai alapján nem lehet megnyugtatónak minősíteni, ugyanis az oktatás általában a szervi betegségekre koncentrálódik. Vita tárgyát képezheti az is, hogy ,,mikor" tanítsák ezt a stúdiumot és hogyan. Úgy tűnik, hogy a leghelyesebb — és legeredményesebb — az lenne, ha szinte az egész képzés alatt folyna e tárgy oktatása, mégpedig lehetőleg kiscsoportos foglalkozások keretein belül is, mintegy Bálint-csoport-szerűen is. Ez minden bizonnyal nagyon jó lenne, de a megvalósításnak számtalan akadálya van. Így kevés a pénz és kevés a megfelelő oktató s nehezen lehet az amúgy is ,,zsúfolt" tantervbe ezt is ,,beszúrni".

Pedig mindenképpen szükséges lenne, mert a betegek vitathatatlanul nem kis hányadának olyan orvosra lenne szüksége, aki velük ,,így is" tudna foglalkozni.

Hosszú évekbe fog telni, amíg a reformtervezet elkészül és addig is lehet valamit tenni. Pl. az ulmi egyetemen megindult ez a fajta oktatás és ezért egy végzős évfolyamot is meginterjúvoltak.

A szigorlók általában pozitívan értékelték az új oktatási formát, de sok tanulságos kritikával is éltek. Érdekes módon csaknem ugyanaz volt a véleményük, mint az egyetemeknek.

[Ref.: A kérdés iránt érdeklődők és ,,illetékesek" minden bizonnyal nagy hasznot húznának abból, ha a cikket végigolvasnák, sőt ez azok számára sem lenne felesleges, akik az orvos — és különösen a háziorvos — képzésért felelősek, hogy ne betegség, hanem betegközpontú legyen a felfogásunk. Ahhoz pedig, hogy ilyen legyen a hozzáállásunk, erősen motiválhatna a TB is. Bizonyára jó lenne az is, ha Magyarországon is sok Bálint-csoport lenne, az ezeken való részvétel több szakvizsga letételének egyik feltétele lenne, mégpedig annak ellenére, hogy Bálint magyar volt.]

Aszódi Imre dr.

Szerelmi búbánat. Senger, G. (Inst. f. Angewandte Tiefenpyschologie A. 1190 Wien, Strehlgasse 22.): Sexualmedizin, 1995, *17,* 205.

Közismert, hogy milyen mélyrehatóan érinti az embert a viszonzatlan szerelem és/vagy ha az általunk szeretett fél elhagy bennünket. Ennek ellenére nem foglalkozik e kérdéssel az analitikus irodalom. Ezért szükségesnek látta a szerző e kérdés tanulmányozását, mégpedig interjú és kérdőíves módszerrel. A mintába 60 olyan személy került, akit mélyreható szerelmi búbánat ért, de nem válás, vagy halál volt a közvetlen ok.

A következmények a nemtől függően eltérőek voltak:

— a baráti kapcsolatai a nőknek gyakrabban elmélyültek, mint a férfiaknak;

— ugyanez az arány áll a bizalmas megbeszélést illetően is;

— a lelkiereje, életkedve csökkent és depresszió lépett fel, gyakrabban a férfiaknál, mint a nőknél;

— a sírás nem ,,férfias" dolog, mégis 90%-uk sírt, míg temetéskor csak minden negyedik férfi szokott sírni;

— a talpraállásban legtöbbnek (80%) a barátok segítettek, csak harmadának a családtagok és 16%-ban a terapeuta, de csak 1,7%-ban az orvos és az egyház;

— öngyilkossági gondolat főleg a nőkben merült fel, gyakrabban is kísérlik azt meg, de a férfiak ,,eredményesebben";

— általában is reménytelenebbnek látják a helyzetüket a nők.

A veszteség feldolgozása több fázison megy át és ebben néhány magatartásforma nagy szerepet játszik: a fokozott szexuális aktivitás (főleg férfi), alkoholizálás, ,,falás", munkába menekülés stb.

Aszódi Imre dr.

Rákbetegek partnereinek a megterheltsége. Prohaska, M., Sellschopp, A. (Stiftklinik Augustinum D-81375 Wollkerweg 16): Psychother. Psychosom. med. Psychol., 1995, *45,* 253.

A családot mindig súlyosan érinti, ha valamelyik családtag rákban betegszik meg. Szinte minden szempontból megváltozik a család életvitele és többnyire hosszú ideig tart ez az állapot. Nem csoda tehát, ha főleg a partner — de a többi rokon is — nagy megterhelésnek van kitéve s a teherbírásától függően előbb-utóbb ő is ,,megbetegszik".

A szakirodalom áttekintése alapján kiderül, hogy egységes képet nem lehet kapni, már csak azért sem, mert az egyes családok között sok a különbség. Pedig e tekintetben nagyon fontos, milyen súlyos a teher és milyen támogatást tudnak kapni; milyen volt a pár között korábban a kapcsolat, a kommunikáció, a szexualitás; milyen volt a betegségre vonatkozó felvilágosítás, milyen a család szociális helyzete.

Különböző kérdőíves módszerrel vizsgálva a helyzetet, megállapítható, hogy a vizsgáltak két csoportba oszthatók: vannak, akik jól és vannak akik nehezen tűrik ezt a megpróbáltatást. Azoknak volt könnyebb a helyzet elviselése, akik szociá-

lis támogatásban részesültek, önmaguk egészségesek voltak és korábban már „megtanulták", a nehézségeken miként tudnak úrrá lenni. Felette sokan kifogásolták, hogy kevés információt kaptak az orvostól és az orvos nem beszélte meg velük a beteggel kapcsolatos teendőket.

Jellemző az is, hogy többnyire a feleségek voltak hajlandók a felméréshez adatot szolgáltatni.

[Ref.: A krónikus belosztályok orvosain kívül a háziorvosok számára is hasznos lenne, ha legalább a röviden ismertetett szituáción elgondolkodnának és nemcsak a rákbeteggel, hanem partnerével is foglalkoznának, az ún. egészséges fél számára — az adott konkrét helyzetre vonatkozó — tanácsot adnának, hogy ereje legyen elviselni a megterhelést. Ha pedig ő is megbetegszik, szervi baj esetén is gondolni kell a nagy pszichés megterhelésre.]

Aszódi Imre dr.

A menopauza pszichoszomatikája. v. Sydow, K. (Klinik f. Psyhosomatik u. Psychotherapie d. Univ. D-35385 Giessen. Friedrichstr. 3 33): Psychother. Psychosom. med. Psychol., 1995, *45,* 225.

Az utóbbi években szinte áttekinthetetlenül sok cikk foglalkozik a menopauzával és kiemelten a hormonpótlással. De a menopauza pszichés aspektusa alig kerül szóba.

Ezért a szerző átnézte az 1988—1992 között megjelent német és angol nyelvű idevonatkozó szakirodalmat és azt találta, hogy a több, mint ezer közlemény 90%-a erre egyáltalán nem tér ki. Mindössze 58 olyan cikk volt, ami a kulcsszavakkal (pszichoszomatika, pszichológia, az élet minősége) is jelezte ezen aspektus fontosságát. De ezeknek egy része kétes értékű, már csak azért is, mert a következtetéseket kevés eset alapján vonták le.

Az a kevés tanulmány, ami mégis figyelembe vette a lelki tényezőket, szóba hozta a szexualitás, az élettörténet, a kulturális családi és általános környezet, a nőgyógyászati betegségek (méh és emlőeltávolítás) stb. fontosságát.

Voltak szerzők, akik azt vizsgálták, hogy mik befolyásolják a nőket a tekintetben, hogy megelőző, vagy terápiás célból hormonpótlás mellett döntsenek és ezt milyen kitartással végezték.

Csak 12 dolgozat foglalkozott azzal, hogy a hormonpótlásnak milyen hatása van a pszichére.

Aszódi Imre dr.

RITKA KÓRKÉPEK

Urbach—Wiethe-syndroma. Schöndorf, J. és mtsai (Innere Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Zweibrücken und Pathologisch-Anatomisches Institut der Universität des Saarlandes Homburg/Saar): Tägl. Prax., 1995, *36,* 359.

1929-ben Urbach és Wiethe „lipoidosis cutis et mucosae" néven ritka autosomalrecessiv öröklődő tárolási betegséget írtak le, amelyben hyalin-lipo-glykoprotein rakódik le túlnyomóan a felső légutakban és az arc bőrén. Vezető tünete a rekedtség. Ma már több mint 350 esetet ismerünk. A szerzők egy 76 éves, 40 éven át megfigyelt férfi kórlefolyását és a nem gyakori boncleletét közlik.

1993-ban már vizsgálták több évre visszanyúló rekedtsége miatt, de eredménytelenül. 1952-ben nyelési és beszédzavarai is jelentkeztek. Ekkor arca maszkszerű, bőre viaszos fényű, sárgás árnyalatú. A száj körül vonalszerű ráncok, a szemhéjakon hyalinos, üvegesszürke göbcsék. A száj, a garat és a hypopharynx nyálkahártyán livid, merev beszűrődés. A hangszalagok megvastagodottak, mozgásuk korlátolt. 1972-ben a szövettani vizsgálat a lágyszájpad epithelje alatt hyalinos lerakódást mutatott.

Ikterus, nyugalmi dyspnoe, alszároedema, szörtyzörejek, 3 ujjnyi máj és magas transaminase-értékek miatt súlyos állapotban került a szerzők intézetébe, majd tisztázatlan halálok miatt boncolásra.

Bonclelete: áttételes hepatocellularis rák, ikterus, ascites, tüdő-oedema, HBs-Ag pozitív májcirrhosis. A halál oka májelégtelenség.

Összefolyó göbcsés, sárgásfehér hyalinlerakódások a gége és a proximalis trachea nyálkahártyáján. A hangszalagok erősen megvastagodottak. Szemölcsszerű papulák az ujjak feszítő oldalán, a hónaljak, a nyak és a tarkó bőrén. Kiterjedt extracellularis, PAS-pozitív hyalin lerakódás a gége és a trachea nyálkahártyájában, valamint az ujjak hátoldalán, a nyak és a hónaljak bőrében a stratum papillare és reticulare területén (hyalinosis cutis et mucosae).

Lerakódások lehetnek még a glandula parotisban és submandibularisban, valamint az oesophagusban. Intracerebralis elmeszesedés is előfordulhat neurológiai (görcsök), psychiatriai és perifériás idegi megnyilvánulásokkal.

27 beteg szövettani vizsgálata alapján különböző szerzők a következő eltéréseket találták: a bőrben megvastagodott, PAS-pozitív pikrinophil érfalak. Sudanophil cseppek a megvastagodott erekben és az extravasalis lerakódásokban. Más szerző hyalin anyag behatolását észlelte a kollagén rostokba. Egyesek szerint a hyalin anyag a nem kollagén fehérje túltermelése. Más kutatók az abnormis nem kollagén proteintermelést a fibroblastok lysosomalis hibájának tulajdonítják. A megbetegedést basalmembrán-betegségnek is tartják. Az elektronmikroszkópos vizsgálatok tárolási betegségre utalnak.

Differenciáldiagnosztikai szempontból szóba kerülhet az erythropoetikus protoporphyria, a xanthomatosis, az amyloidosis, a scleromyxoedema stb. Diabeteses microangiopathiában is találkozhatunk a bőr fokozott hyalinosisával.

Oki gyógykezelése ismeretlen. Helyileg kozmetikai eljárásokat alkalmazhatunk. A prognózisa kedvező. Már a gyermekkorban felléphet és többnyire a fiatal korban jelentkezik mindkét nemben egyaránt.

[Ref.: A referens 1945-ben, medicus korában kérte akkor 19 éves ismerősének a vizsgálatát évek óta fennálló rekedtség miatt. A diagnózis: „Lipoproteinosis Wiethe". A beteg 50 év után is változatlanul rekedt, de más tünete nincs.]

Kollár Lajos dr.

A Wilson-betegség; felismerése a magresonantia-tomográfia segítségével. Van Den Berg, J. S. P. és mtsai (Amsterdam, Nijmegen, Utrecht): Ned. Tijdschr. Geneesk., 1995, *139,* 796.

A Wilson-betegség, más néven hepatolenticularis degeneratio egy ritka, recessiv megbetegedés, melynek génjét mostanában lokalizálták. A betegségnél a májban csökkent a réznek a biliáris excretiója és a ceruloplasminba való beépülése is csökkent, így rézfelhalmozódás keletkezik. Ha a májban már minden rézmegkötődés foglalttá válik, főleg a májban túlteng a réztartalom, de ez történik az agyban, a vesékben és a corneában is. A központi idegrendszer, főleg a putamen, globus pallidus, nucleus caudatus nagyon érzékenyek rézre. A betegség korai felismerése eredményessé teszi a gyógyítást, felismerése a klasszikus tünetek jelentkezése esetén nem okoz nehézséget (idült májkárosodás, tremor, dysarthria, dystonia és a corneán a Kayser—Fleischer-gyűrű). Néha azonban szokatlan tünetek jelentkeznek, melyeknél a magresonantiás tomográfia (MRI) és a családnál is elvégzett molecularis vizsgálat vezethet a helyes diagnózishoz.

A 21 éves nő a neurológiára került az egy idő óta érthetetlen beszédje miatt. Már 1 év óta kis betűkkel, hanyagul kezdett írni, előrehajláskor nyáladzik, néha félrenyel, ügyetlen és botladozik. Előzőleg congenitalis dongalábai miatt műtéteken esett át, 18 éves korában haemolyikus anaemiája és májfunctiós zavarai voltak, valamint menstruatiós rendellenességei, majd infertilitása miatt állt kezelés alatt. A szülőknél nem állt fenn consanguinitas. A betegnél nem találtak máj-, lépmegnagyobbodást, lomha benyomást kelt, csökkent a mimikája, enyhe a dysarthriája. Nehézkes a sarkon járása a dongalábműtétek következtében, a szemész nem talál fundus- és retinaelválozást. Az agyban a CT infratentoriális atrófia jeleit mutatja. Az MRI a putamen és a nucleus caudatus hyperintensitását mutatja, a nucleus lentiformisban hyperintensiv területeket, melyek spongiosus encephalopathiára mutatnak, azok többek között a Wilson-betegségnél és a Leigh-betegségnél (subacut necrotizáló encephalopathia) is megtalálhatók. Az ezek után végzett vizsgálatoknak, a ceruloplasmin, a serumréz és a 24 órás vizeletben a réztartalom meghatározásával, majd májbiopsiával megvizsgálták a rézmennyiséget, a Leigh-betegségre pedig a vér és a liquor laktátkoncentratióját

vizsgálták, mely azonban normálisnak mutatkozott. A ceruloplasmin a serumban erősen csökkent, a májbiopsia activ hepatitist, a májparenchyma réztartalma pedig a normális 11-szeresét mutatta. Réslámpavizsgálattal megállapították a Kayser—Fleischer-gyűrűt. Megkezdték a napi 3×300 mg zinksulfat adását és beállították a rézszegény diétát. 3 hónap múlva csökkentek a panaszok, rendeződött a menstruatio, a serumban a réztartalom normalizálódott.

A beteg nővérénél a 13 chromosoma hosszú karján is megtalálták a genelváltozást, nála szintén megtalálták a kóros rézanyagcsere-elváltozásokat. Nála is előfordultak már májfunctiós zavarok, esténként az ő beszéde is értelmetlenné vált. Nála a zinksulfát adagot naponta 2× adták.

A Wilson-betegségnél 40%-ban fordul elő májfunctiozavar, lappangva fejlődhetik ki az activ idült hepatitis, a májcirrhosis és az oesophagus varixok, az ascites és a tünetmentes hepatosplenomegalia. Fiataloknál mindez fulminánsan is előfordulhat. A betegek 40%-ánál a neurológiai tünetek lappangva fejlődnek ki, néha 5 évvel előzik meg a májjal kapcsolatos tüneteket. Előfordul a risus sardonicus, durva tremor, dysarthria, 20%-nál paranoid vagy depressiós tünetek jelentkeznek, de ritkán vesekövek, amenorrhoea, haemolytikus anaemia, terméketlenség, cardiomyopathia is jelentkezhet. A vér és vizelet réztartalma, a Kaiser—Fleischer-gyűrű a szemben kórjelző és újabban az agy CT vizsgálata mutat ki hypodens elváltozást a basalis ganglionokban és az MRI kimutat focalis atrófiát, többnyire symmetrikus spongiosus elváltozásokat. A th.-ban a penicillinamin is jó hatású a réz chelatként való megkötésével, a zink-therapia azonban kevésbé okoz mellléktüneteket. A th.-t az egész életen át folytatni kell.

Ribiczey Sándor dr.

Genetikai immunhiányok: cutan megnyilvánulások és a mai fejlődés. Arbiser, J. L. (Department of Dermatology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, and Howard Hughes Medical Institute, Childrens Hospital, Boston): J. Am. Acad. Dermatol., 1995, *33*, 82.

A szerző ritka, de heterozygota alakban gyakoribb kórképeket ismertet.

Chronicus granulomatosis: A neutrophilek alkotják az idegen anyagok és szervezetek ellen az első védelmi vonalat; a baktériumok és a gombák oxidációja végett katalizálják a molekuláris oxigénnek a superoxid gyökké való átalakítását. E folyamatban jelentős szerepet tölt be a cytochrom b_{558}, amelynek hiányában kórokozók tökéletlenül pusztulnak el és kialakul a chronikus granulomatosis. A neutrophilek lysosomái, a chemotaxis és a degranulatio normálisak, de a phagocytosis folyamán képtelenek az oxigénfogyasztást növelni. A beteg makacs bakteriális és gombás fertőzésekben és kiterjedt granulomatosisban szeved. Leggyakoribb az infekció a tüdőkben, a bőrben (pyodermák), májban és a nyirokcsomókban. Therapia: antibiotikumok és gamma-interferon.

Chediak—Higashi-syndroma: Autosomalis-recessiv öröklődő phagocytosiszavar. A visszatérő infekciók miatt a beteg tartósan igényel antibiotikumot és ascorbinsavat. Jellemzi még a partialis oculocutan albinismus. A gyermekkorban a kórfolyamat felgyorsul. A beteg halálát infekció és csontvelő-elégtelenség okozza.

X-hez kapcsolt agammaglobulinaemia (Bruton): Xq22 génben lokalizált B-sejt differenciálódási zavar. A fiúkban a keringő B-lymphocyták és a plasmasejtek csaknem teljesen hiányoznak. A serum IgG szintje 20% vagy ez alá esik. Az IgA és IgM hiányzik. A beteg visszatérő bakteriális fertőzésekben szenved. Antibiotikumokkal és immunglobulin infusiókkal kezeljük.

X-hez kötött hyper-IgM syndroma: A kisszámú keringő B-sejt sok IgM-t termel, de a serum IgG és IgA szintje alacsony. E defektust a T-lymphocyták gp39 géntermékének és a B-sejtek CD40 proteinjének a kölcsönhatása hozza létre. A fiúk gyakori bakteriális pneumoniákban és más bakteriális infekciókban sínylődnek. Hajlamosak autoimmun folyamatokra, pneumocystis carinii fertőzésre és periodikus neutropeniára. Később végzetes IgM-t termelő lymphomák fejlődnek ki. Az állapotukon segíthet az immunglobulin adása és a csontvelő-transplantatio.

X-hez kötött súlyos kombinált immunhiány syndroma: A keringő T-sejtek száma csökkent, a B-sejteké normális vagy emelkedett. Az immunglobulin szint is jelentősen alacsonyabb, tehát mind humoralis, mind cellularis immundefektus áll fenn. A beteg fiúk 6 hónapos koruk után visszatérő vírus- és gombás fertőzéseken esnek át. Az antibiotikumok és az immunglobulinok adása enyhülést hozhat, de csontvelő-transplantatio nélkül a folyamat halálos kimenetelű.

Wiskott—Aldrich-syndroma: A hibás gének termékeit a lymphocyták, a lép, a thymus és a megakaryocyták exprimálják, de pontos működésüket nem ismerjük. A syndroma az első hónap után nyilvánul meg thrombocytopeniás tünetekben: mucosavérzések és petechiák a bőrben. Később bakteriális infekciók lépnek fel, végül eccema jelenik meg. Jellegzetes a serum immunglobulin szintje: az IgM alacsony, az IgG normális, az IgA és IgE magas. 10 éves kor után hajlamos a beteg malignomákra, főleg lymphomákra. Therapia: Thrombocyta-, gamma-globulin-infusiók, antibiotikumok és csontvelő-transplantatio.

Ataxia-teleangiectasia: A 11q23 génre lokalizált autosomalis-recessiv öröklődő DNS-repair-zavar immunológiai rendellenességekkel. 40 000 szülésre esik egy. Első tünete a fokozódó gyengeség, areflexia és ataxia akkor jelentkezik, amikor a gyermek járni tanul és végül tolókocsiba kényszerül. Az ataxiát a kisagy Purkinje-sejtjeinek a degeneratiója hozza létre bulbaris teleangiectasiák miatt. Később másutt is, főleg a napnak kitett területeken kialakulnak teleangiectasiák. A syndromát sinopulmonalis infekciók és különböző bőrelváltozások kísérik: impetigo, atópiás dermatitis, vitiligo, poliosis. Az IgA és IgE szintjük alacsony. Gyakoriak az autoimmun jelenségek, endocrin zavarok (cukoranyagcsere, ovarium- és testis-atrophia). Ritkán érik meg a 3. évtizedet. Legtöbbször malignomában és pneumoniában halnak meg. E betegek sejtjeinek a DNS-e rendkívül érzékeny a röntgensugárra.

Myeloperoxidase-hiány: A myeloperoxidase a neutrophilekben és a monocytákban fordul elő és fontos oxidatív reakciókat katalizál. Hiánya autosomalis-recessiv módon öröklődik. 2000 szülésre esik egy. A betegek gyakran tünetmentesek, de hajlamosak systemás candidiasisra és bőrinfekciókra.

Kollár Lajos dr.

A **Magyar Psychiatriai Társaság Gerontopsychiatriai Szekciója** az 1995/96. évi továbbképző tanfolyamát *„Differenciáldiagnosztikai és differenciált terápiás szempontok az időskori psychiatriában"* címmel *1996. február 22-ével* kezdi meg havi egy ízbeni (összesen 5) tudományos ülés formájában.

Az ülések helye a Fővárosi Önkormányzat Nyírő Gyula Kórház tanácsterme.

A rendezőség elsősorban szakorvosok, szakorvosjelöltek, háziorvosok és psychologusok jelentkezését várja *1996. január 31-ig* írásban. Dr. Donászy Marianne főorvos (Nyírő Gyula Kórház II. Psychiatriai Osztály, 1135 Budapest, Lehel u. 59.) címére.

A részvételi díj 3500,— Ft, melynek befizetési nyugtáját a jelentkezéshez mellékletként csatolni szíveskedjenek.

A részletes programot az OH-ban a későbbiekben közöljük.

1995 októberében törzskönyvezett gyógyszerkészítmények (III. rész)

Nitroderm TTS 5 tapasz;
Nitroderm TTS 10 tapasz;
Nitroderm TTS 15 tapasz

A Nitroderm tapasz lapos, többrétegű transzdermális terápiás rendszer (TTS), melyből a bőrre történő felragasztás után egy szabályozott hatóanyag-leadást biztosító membránon keresztül folyamatosan szabadul fel a nitroglicerin. Ez a membrán szabályozza a nitroglicerin hatóanyagtartályból történő felszabadulását a bőr nagymértékű permeabilitása esetén.

A hatóanyag áthatol a bőrön és a javasolt alkalmazási időszakban viszonylag állandó koncentrációban válik biohasznosíthatóvá a szisztémás keringésben.

A táblázatban az egyes tapaszok főbb jellemzői találhatók:

	Nitroderm TTS 5	Nitroderm TTS 10	Nitroderm TTS 15
Az óránként felszabaduló nitroglicerin mennyisége	~ 0,2 mg	~ 0,4 mg	~ 0,6 mg
Nitroglicerintartalom	25 mg	50 mg	75 mg
Felszívódási terület	10 cm^2	20 cm^2	30 cm^2

A TTS 5, TTS 10 és TTS 15 elnevezésekben szereplő számjegyek a rendszer által 24 óra alatt felszabadított nitroglicerin névleges mennyiségét jelölik mg-ban kifejezve.

A nitroglicerinfelesleg mindegyik rendszerben tartalékként szolgál, mely normál alkalmazás esetén nem kerül felhasználásra. 12 óra elteltével pl. a rendszer eredeti nitroglicerintartalmának 10%-át adja le. Mivel cm^2-enként állandó mennyiségű nitroglicerin szabadul fel, az alkalmazott adag nagysága kizárólag a felszívódási terület függvénye.

A nitroglicerin relaxálja a simaizmokat. Az érrendszerben elsősorban a nagyvérköri vénákra, kisebb mértékben a nagy koszorúserekre hat.

Angina pectorisban a nitroglicerin alapvető hatásmechanizmusa főként a vénás kapacitás (vénás pool) növelésén alapul, mely a vér szívbe történő csökkent visszafolyását eredményezi. Ennek eredményeként a bal kamrai végdiasztolés nyomás (preload), és ennek következtében a telődési térfogat kisebb lesz, így csökken a szívizomzat oxigénigénye nyugalomban is, de különösen fizikai terheléskor. Ez angina pectorisban szenvedő betegek esetén a fizikai teljesítőképesség javulását eredményezi.

A coronariakeringésben a nitroglicerin egyaránt javítja az extramuralis átáramlást és tágítja a kis rezisztenciaereket. A vizsgálatok szerint a nagy epicardialis erek szelektív tágítása által a coronariaáramlást az ischaemiás subendocardium felé tereli.

A nitroglicerin nagy dózisban tágítja az arteriolákat is, ami a nagyvérköri ellenállás (afterload) és a bal kamrai szisztolés falfeszülés csökkenését, ezáltal a szívizom oxigénfogyasztásának mérséklődését eredményezi.

A kontrollált vizsgálatok többségében folyamatos alkalmazás esetén már az első napon tolerancia fejlődött ki (vagyis a terhelési teszt során hatáscsökkenést állapítottak meg). A tolerancia kialakulását nagy transzdermális adagok esetén (4 mg/órát meghaladó adagoknál) is megfigyelték. A szerves nitrátok hatékonysága nitrátmentes időszak biztosítása után visszatér. A legrövidebb, a hatékonyság visszanyeréséhez szükséges nitrátmentes időszakot még nem határozták meg pontosan. 8—12 órás időszak elegendőnek tűnik, ennél rövidebb időintervallumokat még nem vizsgáltak. 0,4—0,8 mg/óra (20—40 cm^2) hatóanyagot felszabadító Nitroderm TTS adagok intermittáló alkalmazásakor 8—12 órán keresztül megnövekedett fizikai teljesítményt tapasztaltak. Ellenőrzött klinikai vizsgálatok adatai szerint a nitrátok intermittáló alkalmazása összefüggésben lehet a nitrátmentes időszak utolsó részében megfigyelt (placebóval összehasonlított) csökkent terhelési toleranciával, e megfigyelés klinikai jelentősége azonban még nem ismert.

Krónikus szívelégtelenségben a nitroglicerin vénatágító hatása következtében csökken az emelkedett bal kamrai telődési nyomás, miközben a perctérfogat azonos szinten marad vagy enyhén emelkedik. E javallat esetén a nitroglicerin előnyös hatásai a bal kamrai nyomás kifejezett növekedéséből adódó, a pulmonáris vénás pangás tüneteivel járó súlyos szívelégtelenségben jelentkeznek. Olyan esetekben, amikor a verőtérfogat növelése kívánatos, artériás értágítóval (pl. hidralazinnal) történő kombinált kezelés javasolt.

A tapasz egyszeri alkalmazását követően a nitroglicerin plazmakoncentrációja 2 órán belül platót ér el, mely a javasolt alkalmazási időszak végéig fennmarad. A plató szintje egyenesen arányos a tapasz hatóanyagfelszabadító felületének nagyságával.

A plazmaszintek azonosak, függetlenül attól, hogy a tapaszt a felkar, a medence vagy a mellkas bőrén alkalmazzák. Az ismételt alkalmazás során nem fordul elő kumuláció.

1 Nitroderm TTS 15 tapasz biohasznosíthatósága általában 10—20%-kal nagyobb, mint 3 Nitroderm TTS 5 tapaszé.

A nitroglicerint egy glutationfüggő szerves nitrát-reduktáz gyorsan metabolizálja a májban.

A nitroglicerin rövid eliminációs felezési ideje miatt a transzdermális rendszer eltávolítása után a plazmakoncentráció 1 órán belül a kimutatható szint alá csökken.

Hatóanyag: 25 mg (TTS 5), 50 mg (TTS 10), ill. 75 mg (TTS 15) nitroglycerinum tapaszonként.

Javallatok: *Angina pectoris:* Monoterápiaként vagy egyéb anginaellenes gyógyszerekkel, pl. béta-blokolókkal és/vagy kalcium antagonistákkal kombinálva.

Pangásos szívelégtelenség: Kiegészítő terápiaként olyan betegeknek, akik a hagyományos, digitálisz készítményekkel vagy más pozitív inotrop szerekkel, ill. diureticumokkal végzett kezelésre nem reagálnak megfelelően.

Ellenjavallatok: Ismert túlérzékenység nitroglicerinnel és a rokon szerves nitrátvegyületekkel szemben. Kifejezett hypotensióval társuló akut keringési elégtelenség (shock, collapsus). Emelkedett koponyaűri nyomással járó állapotok. Obstrukció okozta myocardialis insuffitientia (pl. aortastenosis, mitralis stenosis vagy constrictiv pericarditis esetén).

Akut angina pectoris roham megszüntetésére nem alkalmas!

Adagolás: *Általános szabályok.* A nitrátkészítményekre adott válasz betegenként eltér; a legkisebb, még hatékony adagot kell alkalmazni.

Tolerancia kialakulása vagy a terápiás hatás csökkenése gyakran előfordul a hosszú hatástartamú nitrátok — beleértve a Nitroderm TTS-t és más transzdermális rendszereket — tartós vagy gyakori alkalmazásakor. A tolerancia kifejlődésének megelőzésére naponta 8—12 órás tapaszmentes periódusok beiktatása ajánlott, általában éjjel. A betegek többségénél az intermittáló terápia hatékonyabbnak bizonyult, mint a folyamatos kezelés. Folyamatosan csak akkor alkalmazható a tapasz, ha a tartós klinikai hatás megbízhatóan megítélhető.

Angina pectoris: a kezelést napi 1 Nitroderm TTS 5-tel kell kezdeni. A klinikai válasznak megfelelően a napi fenntartó adag az alábbiak szerint állítható be:
— 1 Nitroderm TTS 10 (szokásos fenntartó adag)
— 1 Nitroderm TTS 15
— 1 Nitroderm TTS 15 és 1 Nitroderm TTS 5 vagy 2 Nitroderm TTS 10.

Pangásos szívelégtelenség: A kezelést kórházban ajánlott elkezdeni, a beteg hemodinamikai státusának ellenőrzésével, s a kezelést a megfelelő fenntartó adag megállapításáig szintén kórházban ajánlott folytatni. Az optimális adagolást a klinikai válasz, a jelentkező mellékhatások és a túladagolásra utaló jelek (pl. vérnyomáscsökkenés vagy tachycardia) gondos megfigyelése alapján kell meghatározni.

A helyi irritáció elkerülésére az alkalmazás helyét rendszeresen változtatni kell.

Mellékhatások: *Központi idegrendszer:* Egyéb nitrátkészítményekhez hasonlóan, a nitroglicerin tapasz is gyakran okoz fejfájást, ami az agyi értágulat következménye és dózisfüggő. Az ilyen fejfájás általában a terápia folytatása mellett is elmúlik néhány nap alatt. Tartós fejfájás intermittáló terápia során is előfordulhat. Szükség esetén enyhe fájdalomcsillapító kezelést kell alkalmazni; amennyiben a fejfájás nem szűnik meg, a nitroglicerin adagját csökkenteni kell vagy a tapasz alkalmazását abba kell hagyni.

Bőr: Az alkalmazás helyén esetenként viszketéssel vagy égő érzéssel járó vagy anélkül kialakuló bőrpír, valamint allergiás kontakt dermatitis jelentkezhet. A tapasz eltávolítása után a bőr esetleges vörössége néhány órán belül rendszerint elmúlik. A helyi irritáció elkerülésére a tapasz alkalmazási helyét rendszeresen változtatni kell.

Szív és érrendszer: Ritkán arckipirulás (flush), bizonytalanságérzés, gyengeség vagy szédülés és reflexes tachycardiával társuló posturalis hypotonia fordulhat elő. A reflexes eredetű szívfrekvencia-növekedés béta-blockolókkal történő kombinált kezeléssel elkerülhető.

Gastrointestinalis rendszer: Ritkán hányinger és hányás jelentkezhet.

Gyógyszerkölcsönhatások: A nitroglicerin vérnyomáscsökkentő hatását felerősítheti az egyéb értágítókkal, kalcium antagonistákkal, ACE gátlókkal, béta-blockolókkal, diureticumokkal, antihypertensivumokkal, triciklikus antidepresszánsokkal és major trankvillánsokkal történő egyidejű kezelés, valamint az alkoholfogyasztás.

Dihidroergotaminnal történő egyidejű alkalmazása esetén megnövekedhet a dihidroergotamin biohasznosíthatósága. Erre coronariabetegség esetén különös figyelmet kell fordítani, mivel a dihidroergotamin antagonizálhatja a nitroglicerin hatását, és így a koszorúserek szűkülete alakulhat ki.

Az acetilszalicilsav és a nem szteroid gyulladásgyökkentők csökkenthetik a nitroglicerin hatását.

Figyelmeztetés: A Nitroderm tapasz akut angina pectoris roham azonnali kezelésére nem alkalmas; akut esetekben gyors hatású nitrátkészítményeket kell alkalmazni.

Más nitrátkészítményekhez hasonlóan, tartós nitroglicerin kezelésben részesülő betegek más gyógyszerelési formára történő átállításakor a nitroglicerint fokozatosan kell elvonni és átfedő terápiát kell kezdeni.

Cardioversio vagy DC defibrillatio, valamint diathermiás kezelés előtt a tapaszt el kell távolítani.

Friss myocardialis infarctus vagy akut szívelégtelenség esetén a kezelést csak szigorú orvosi felügyelet és/vagy hemodinamikai ellenőrzés mellett szabad végezni.

Súlyos anaemia következtében kialakult arteriás hypoxaemia esetén fokozott elővigyázatosság szükséges, mert ilyen esetekben a nitroglicerin biotranszformációja csökkent mértékű.

Óvatosan adható tüdőbetegség vagy ischaemiás szívbetegség okozta hypoxaemia és ventilációs/perfúziós zavarok esetén.

Az angina pectorisos, szívinfarktuson átesett vagy agyi ischaemiában szenvedő betegekben gyakran előfordul a kislégutak rendellenessége (elsősorban alveolaris hypoxia).

Az ilyenkor fellépő vasoconstrictio előnyös hatású, mivel a jobb légcseréjű tüdőterületek felé irányítja a vért. A nitroglicerin — mint hatékony értágító — megfordíthatja ezt a védő jellegű folyamatot, és ezáltal fokozhatja a légcsere/vérátáramlás egyensúlyzavarát, és az artériákban az oxigén parciális nyomásának további csökkenéséhez vezethet.

A hypertrophiás cardiomyopathia által okozott angina pectorist a nitrátkezelés tovább súlyosbíthatja.

A tapaszmentes időszakokban gyakrabban jelentkezhetnek az anginás rohamok. Ilyen esetekben kombinált antianginás kezelés javasolt.

A nitroglicerin tapasszal szembeni tolerancia kialakulásával valamelyest csökkenhet a sublingualis nitroglicerin terhelési kapacitásra gyakorolt hatása.

Alkalmazásának első szakaszában — egyénenként meghatározandó ideig — járművet vezetni vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni tilos. A továbbiakban egyedileg határozandó meg a tilalom mértéke.

Alkalmazásának, ill. hatásának tartama alatt szeszes italt fogyasztani tilos!

Terhesség alatt a nitroglicerin tapasz csak akkor alkalmazható, ha az anya számára lehetséges előnyök meghaladják a magzati kockázatot.

Nem ismeretes, hogy a hatóanyag kiválasztódik-e az anyatejbe, ezért szoptatás idején a kezeléstől várható előnyöket mérlegelni kell a gyermeket érintő kockázatokkal szemben.

Túladagolás: A nitroglicerin nagy adagokban alkalmazva súlyos hypotensiót, reflexes tachycardiát, collapsust, syncopét okozhat. Tévedésből történő túladagolását követően methemoglobinaemiát is észleltek. A nitroglicerin tapasz alkalmazásakor a hatóanyag-felszabadító membrán csökkenti a túladagolás előfordulásának valószínűségét.

A Nitroderm TTS nitráthatása gyorsan megszüntethető a tapasz egyszerű eltávolításával. A hypotensio vagy a collapsus bármely jele esetén a beteget le kell fektetni, az alsó végtagokat felemelni, szükség esetén befáslizni, ill. shockellenes kezelést kell alkalmazni.

Eltartás: 25 °C alatt.

Megjegyzés: ✠Csak vényre adható ki.

Csomagolás: Nitroderm TTS 5: 30 tapasz, Nitroderm TTS 10: 30 tapasz, Nitroderm TTS 15: 10 tapasz.

Capoten 12,5 mg, 25 mg, ill. 50 mg tabletta

Hatóanyaga, a captopril szulfhidrilgyököt tartalmazó ACE-gátló szer. Az angiotenzin konvertáló enzim gátlása révén csökkenti az angiotenzin I angiotenzin II-vé történő átalakulását, valamint a vasodilatator tulajdonságú bradykinin, ill. prostaglandin E_2 lebomlását. Az angiotensin II mennyiségének csökkenése együtt jár az aldoszteron szint csökkenésével, amely végső soron serum káliumszint emelkedés és kismértékű nátrium és folyadékvesztést okozhat.

Per os adagolás során gyorsan és legalább 75%-ban felszívódik. Plazma csúcskoncentrációját 1 órán belül eléri. Étkezés 30—40%-kal csökkentheti az abszorpcióját.

Plazmafehérjékhez kötődése 25—30%. Plazmafelezési ideje 3 óránál rövidebb, de veseelégtelenségben megnyúlik. Túlnyomó része (több mint 95%) a vizelettel ürül, 40—50%-ban változatlan formában, a maradék pedig metabolitokként.

Hatóanyag: 12,5 mg, ill. 25 mg, ill. 50 mg captoprilum tablettánként.

Javallatok: Hypertonia (enyhe és mérsékelt hypertoniában adható monoterápiaként, súlyos hypertonia esetén egyéb antihypertensivumokkal kombinálva).

Szívelégtelenség (diureticumokkal és/vagy digitálisszal kombinálva).

Ellenjavallatok: A készítmény iránti ismert túlérzékenység. Terhesség. Szoptatás. Neutropenia.

Adagolás: *Hypertonia:* A Capoten kezelést a legkisebb hatásos adaggal kell végezni. Az adagot egyénileg, a beteg reakciójának megfelelően kell beállítani.

Enyhe vagy mérsékelt hypertonia: A kezdő adag általában naponta 2-szer 12,5 mg. Az átlagos napi fenntartó adag napi 2-szer 25 mg. Ezt a dózist 2—4 hetes intervallumokban növelni lehet,

amíg a megfelelő vérnyomásválasz ki nem alakul, maximum napi 2-szer 50 mg-ig. Ha megfelelő vérnyomáscsökkenés nem jön létre, thiazid diureticummal egészíthető ki a Capoten kezelés. A diureticum adagját 1—2 hetes intervallumokban növelni lehet a megfelelő vérnyomásválasz, vagy a maximális adag eléréséig.

Súlyos hypertonia: Súlyos hypertoniában — ha a standard kezelés nem eléggé hatásos, vagy a mellékhatások miatt nem megfelelő — a Capoten kezdő adagja naponta 2-szer 12,5 mg. A napi adagot fokozatosan 3-szor 50 mg-ig növelhetjük. A Capotent ilyen esetben mindig más antihypertensivummal együtt kell alkalmazni, azonban ezek adagját individuálisan kell megállapítani. Általában a napi 150 mg-os Capoten adag nem léphető túl.

Szívelégtelenség: a Capoten kezelést szoros orvosi ellenőrzés mellett, kis adaggal kell elkezdeni. Alacsony, 6,25 vagy 12,5 mg dózis alkalmazása csökkenti az átmeneti hypotensio veszélyét.

A hypotonia veszélyének csökkentésére a diureticum adását a captopril kezelés elkezdése előtt néhány nappal ajánlott átmenetileg abbahagyni, vagy ha ez nem lehetséges, a diureticum adagját csökkenteni. A captopril átlagos fenntartó adagja napi 2-szer vagy 3-szor 25 mg, mely a kezdő adag fokozatos, két hétnél nem rövidebb intervallumokban történő emelésével érhető el. A napi adag a 150 mg-ot ne haladja meg.

Idős kor: Mindig a vérnyomásválasztól függő lehető legalacsonyabb adagot kell alkalmazni. Mivel idős betegeknél nagyobb a veseműködés beszűkülésének, ill. más szervek károsodásának a lehetősége, mindenképpen indokolt az alacsony kezdő adag alkalmazása.

Gyermekkor: Gyermekeknek történő alkalmazásáról még nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű adat.

Vesekárosodás: Mérsékelten beszűkült vesefunkció esetén (kreatinin-clearance > 30 ml/perc) a napi összadag általában 75—100 mg-ig emelhető fokozatosan, a vérnyomásválasztól függően. Súlyosan beszűkült veseműködés esetén (kreatinin-clearance < 30 ml/perc/1,73 m^2) a kezdő dózis ne haladja meg a napi 2-szer 12,5 mg-ot. Ezután a vérnyomásválasznak megfelelően — a dózis óvatos kititrálásával — állítható be a fenntartó adag. Ha együttes diuretikus kezelés szükséges, tiaziddiureticum helyett kacsdiureticum választandó. A captopril haemodialysissel eltávolítható.

Mellékhatások: *Angioneurotikus oedema:* ACE inhibitorokkal, így captoprillal kezelt betegekben is leírtak angioneurotikus oedemát a végtagokon, arcon, ajkakon, nyálkahártyákon, nyelven, glottisban, gégében. Jelentkezése esetén az ACE inhibitort azonnal el kell hagyni. Ha az oedema az arcon, ajkakon jelentkezik, rendszerint spontán megszűnik, bár antihisztaminok hasznosak lehetnek a tünetek csökkentésére. De e betegeket gondosan kell ellenőrizni a tünetek teljes visszafejlődéséig. Abban az esetben, ha az oedema a nyelven, a garatban vagy a gégében jelentkezik, s ezáltal légúti obstructiót okozhat, azonnal 0,5 ml egyezrelékes peinefrin (adrenalin) inj. adandó sc.

Haematologiai: neutropenia, anaemia és thrombocytopenia (l. Figyelmeztetés). Ritkán pozitív ANA jelenséget is közöltek.

Renalis: proteinuria, emelkedett szérum karbamid-, kreatinin-, káliumszint és acidosis (l. Figyelmeztetés).

Cardiovascularis: hypotensio (l. Figyelmeztetés), tachycardia.

Bőr: Kiütések jelentkezhetnek, melyek általában viszketéssel járnak. Ezek rendszerint enyhék, átmenetiek és maculopapulosus megjelenésűek, ritkán urticaria keletkezik. Néhány nap alatt elmúlnak a dózis csökkentésére, rövid ideig adott antihisztaminra és/vagy a terápia abbahagyására. Néhány esetben a kiütés lázzal jár. Ismertettek még pruritust, bőrpírt, vesicularis vagy bullosus kiütést és fényérzékenységet is.

Gastrointestinalis: reverzíbilis, általában spontán szűnő ízérzészavart ismertettek. Testsúlycsökkenés is együtt járhat az ízérzészavarral. Aphtosus fekélyre emlékeztető stomatitis keletkezését is leírták. Néhány esetben a májenzimek emelkedése is kimutatható volt. Ritkán májsejtkárosodás, cholestatikus icterus jelentkezett. Gyomor irritatio és hasi fájdalom is előfordulhat. ACE gátló kezelésben részesülő betegekben pancreatitis kialakulását is leírták, mely néhány esetben fatális volt.

Egyéb: paraesthesia a kézen, szérumbetegség, köhögés, bronchospasmus és lymphadenopathia.

Gyógyszerkölcsönhatások: *Diureticumok:* a diureticumok potenciálják a Capoten antihypertensiv hatását. K-megtakarító diureticumok (triamteren, amilorid, spironolacton) vagy káliumpótlás jelentősen emelhetik a szérum káliumszintet.

Indomethacin: a Capoten antihypertensiv hatását csökkentheti. Valószínűleg ez a kölcsönhatás más nem szteroid gyulladásgátlóra is vonatkozik.

Vasodilatatorok: a Capoten synergista hatású más perifériás vasodilatatorokkal, mint pl. a minoxidillel.

Clonidin: feltételezhető, hogy a Capoten antihypertensiv hatásának kialakulása késhet, ha clonidinnel kezelt betegeken e szert Capotenre cseréljük ki.

Allopurinol és procainamid: Ismertették, hogy allopurinollal, illetve procainamiddal kezelt betegeken neutropenia és/vagy Stevens—Johnson-syndroma alakult ki, ha Capotennel együtt adták. Bár az említett esetekben az oki kapcsolat nem volt bizonyítható, ezen kombinációk csak nagy óvatossággal alkalmazhatók, főleg vesebetegségben szenvedőkben.

Immunsuppressiv szerek: azatioprin és ciklofoszfamid Capotennel együtt adva — főleg vesebetegeken — vérképeltérést okozhat.

Probenecid: a Capoten renalis clearance-ét csökkenti.

Lítium: az ACE inhibitorok fokozzák a lítium szérumkoncentrációját.

Figyelmeztetés: A kezelés elkezdése előtt, valamint a terápia folyamán is megfelelő időközökben ellenőrizni kell a vesefunkciókat, s a dózist a veseműködésnek megfelelően kell beállítani (l. Adagolás).

Aortastenosis, a kiáramlási pálya obstrukciója esetén a captopril alkalmazása kerülendő.

Akut hypertoniás crisis esetén történő alkalmazása nem ajánlott, megfelelő tapasztalat hiányában.

A Capoten okozta mellékhatások előfordulási gyakorisága alapvetően a vesekárosodás mértékével arányos, mert a captoprilt a vese választja ki.

Hypotensio: ritkán az első 1—2 adag alkalmazásakor tüneteket okozó hypotensio léphet fel. A legtöbb esetben elegendő a beteg lefektetése. Súlyos és renin-dependens hypertonia esetén (pl. renovascularis hypertonia), vagy súlyos, nagy dózisú diureticummal kezelt szívelégtelenségben a Capoten első adagjának bevételét követően, általában egy órán belül nagymértékű vérnyomásesés jelentkezhet. Ennek veszélye csökkenthető a diureticum adásának a captopril kezelés elkezdése előtt 4—7 nappal történő felfüggesztésével vagy ha ez nem lehetséges, a diureticum adagjának jelentős mértékű csökkentésével. Kis kezdő dózis (6,25 mg) alkalmazása is csökkenti a kezdeti hypotensiv hatást. Jelentős vérnyomásesés esetén a beteg lefektetésén kívül fiziológiás sóoldat infúziója javasolt. Az első dózis hypotensio jelentkezése nem zárja ki a további, óvatos adagolást. Akut volumen depletio (hányás, hasmenés) is fokozza a Capoten hatására kialakuló hypotensio veszélyét.

Szérum káliumszint: Mivel a Capoten csökkenti az aldoszteron termelést, a szérum káliumszintet emelheti, ill. a dureticumok által okozott káliumvesztést csökkenti. Ezt figyelembe kell venni egyidejű káliummegtakarító diureticum kezelés vagy káliumpótlás esetén. Előrehaladott vesekárosodás esetén a jelentős mértékű hyperkalaemia kialakulásának veszélye fokozottabb.

Vese: Capoten hatására keletkező proteinuria normális vesefunkciójú betegekben ritka. Proteinuriát általában súlyos hypertoniában szenvedő betegekben, ill. olyan esetekben észleltek, ha a beteg anamnézisében vesebetegség szerepelt. Néhány esetben nephrosis syndroma képe alakult ki. Bár néhány proteinuriás betegből származó biopsiás anyag membranosus glomerulopathiát mutatott, e kórkép és a Capoten terápia közötti oki összefüggés még nem bizonyított.

Főleg kétoldali arteria renalis stenosisban, vagy solitaer vese arteriájának stenosisában szenvedő betegekben captopril kezelés alatt a szérum kreatinin és karbamid szint emelkedhet. Ilyenkor a Capoten dosisát csökkenteni kell és/vagy a diuretikus terápiát el kell hagyni. Néhány esetben akut veseelégtelenség kialakulását is leírták.

Anaphylactoid reakció gyakori előfordulását írták le ACE gátlót szedő, AN 69 „high flux" membránnal hemodializált betegeken, ezért e kombináció kerülendő.

Haematologiai: Neutropenia/agranulocytosis, thrombocytopenia és anaemia előfordulását ismertették Capotennel kezelt betegekben. Normális vesefunkciójú, egyéb komplikációtól mentes betegekben a neutropenia ritkán jelentkezik.

A Capoten igen nagy körültekintéssel lehet alkalmazni autoimmun betegségekben, immunsuppressiv terápia, allopurinol, illetve procainamid kezelés mellett, ugyanis néhány betegben intenzív antibiotikus kezelésre sem mindig reagáló, súlyos infectio fejlődött ki. Ha a Capoten alkalmazása ezen betegeknél mégis szükséges, a fehérvérsejtszámot és a qualitativ vérképet a kezelés előtt, a kezelés első három hónapjában kéthetenként, és később is rendszeresen ellenőrizni kell. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a kezelés során jelentkező bármilyen infectióra utaló tünetet (pl. torokfájás, láz) jelentsenek; ekkor ellenőrizni kell a qualitativ vérképet. Ha neutropenia (neutrophyl granulocyták száma 1000/mm^3-nél kevesebb) jelentkezik, a Capoten kezelést és az említett többi gyógyszer adását is azonnal abba kell hagyni. A betegek többségénél a granulocytaszám gyorsan normalizálódik a Capoten kezelés abbahagyása után.

Terhesség: A terhesség második vagy harmadik harmadában az anyának adott captopril oligohydramniont és az újszülöttben jelentkező hypotoniát és/vagy anuriát okozhat (l. Ellenjavallat).

Szoptatás: A captopril bejut az anyatejbe, ezért Capoten a szoptató anyáknak nem adható (l. Ellenjavallat).

Sebészet és anaesthesia: Nagyobb sebészeti beavatkozáskor, vagy hypotensiót okozó anaestheticumok alkalmazásakor a captopril a vérnyomáscsökkenéshez társuló renin felszabadulás által kiváltott angiotensin II képződését gátolja. Ez hypotensióhoz vezethet, melyet volumenpótlással korrigálni lehet.

A járművezető képességet és a baleseti veszéllyel járó munka végzését befolyásolhatja, ezért egyénileg kell meghatározni, hogy a gyógyszer milyen mennyisége és mely adagolási módon történő alkalmazása mellett szabad járművet vezetni, vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni.

Laboratóriumi vizsgálatok: a Capoten fals pozitív acetonreakciót adhat a vizeletben.

Túladagolás esetén a vérnyomás monitorozása, hypotensio kialakulásakor volumenpótlás szükséges. A captopril haemodialysissel eltávolítható.

Eltartás: szobahőmérsékleten.

Megjegyzés: ✠Csak vényre kiadható.

Csomagolás: 100 db tabl.

Regla pH Forte rágótabletta

Antacid készítmény. Magnézium-oxid, alumínium-hidroxid, magnézium-karbonát antacidok kombinációját tartalmazza.

Hatóanyagok: Alumínium hydroxydatum 460 mg, magnesium hydroxydatum 220 mg, alumínium hydroxydatum, magnesium carbonicum coprecipitatum 360 mg tablettánként.

Segédanyagok: simeticon emulzió 23 mg, szaharin-natrium, mannit, glukóz, aromaanyag.

Javallatok: Hyperaciditas, gyomorégés, gastritis, gyomor- vagy nyombélfekély.

Ellenjavallatok: Túlérzékenység a készítmény komponenseire. Súlyos veseelégtelenség.

Adagolás: A gyógyszer adagolása a tünetek súlyosságától és a beteg reagálásától függ.

Szokásos adagja felnőtteknek: 2—4 tabletta 1 órával az étkezések után és lefekvés előtt. Szükség esetén, hasonló mennyiség adható az étkezések után 3 órával is.

A maximális napi adag 14 tabletta.

A tablettákat elrágni, vagy szopogatni ajánlott.

Mellékhatások: Szokásos adagban mellékhatás nem valószínű, nagy dózis bevételekor enyhe hasmenés fordulhat elő.

Gyógyszerkölcsönhatások: Antacidok egyidejű bevétele befolyásolhatja más gyógyszerek felszívódását, a gyomorsav pH változtatásával vagy oldhatatlan komplexek keletkezésével. Ezért legalább 2 órának kell eltelnie Regla pH Forte és más gyógyszerek, mint pl. tetracyclinek, H_2-receptor blokkolók, K-vitamin antagonisták, indometacin, szalicilatok, isoniazid, digoxin, furosemid, anticholinerg szerek stb. bevétele között.

Figyelmeztetés: Az ajánlottnál nagyobb dózisok vagy tartós alkalmazás fokozott orvosi ellenőrzést igényel.

Megfelelő diagnosis hiányában a gyógyszer hosszú távú alkalmazása nem ajánlott. A Regla pH Forte hatása nem vizsgált terhesség, ill. szoptatás idején, valamint gyermekkorban, ezért rendelésekor a potenciális haszon/ártalom szigorú mérlegelése szükséges.

Vesekövesség, alkoholbetegek, foszfátszegény diéta esetén a betegek gondos felügyelete szükséges a foszfáthiány miatt. Osteoporosisos vagy osteoporosis hajlamú betegeknél elővigyázat szükséges az alkalmazásnál.

Erősen beszűkült vesefunkciójú betegekben a magnézium retenció depressziót, neuromuscularis és cardiovascularis zavart okozhat.

Súlyos veseelégtelenség esetén alumínium intoxikáció keletkezhet. Normál vesefunkciónál az alumínium-hidroxid kevésbé szívódik fel és a vizelettel gyorsan ürül. Nagy mennyiségű alumíniumsó bevitele foszforhiányhoz és a krónikus foszfáthiány a csontszövet demineralizációjához és osteomalaciához vezethet.

Eltartása: szobahőmérsékleten (15—25 °C).

Megjegyzés: Vény nélkül is kiadható.

Csomagolás: 40 db (fehér színű, korong alakú, lapos felületű, egyik oldalán Regla pH Forte jelzésű tabletta).

Atrovent inhalációs kapszula

Krónikus spasticus bronchitis kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény. Az egyéb inhalációs bronchusgörcsoldó készítményektől az különbözteti meg, hogy a hörgők simaizomzatának görcsét kiváltó vagus ideg tevékenységét gátolja. Bronchodilatatiós hatását a hörgő simaizmokon levő cholinerg receptorok kompetitív gátlásával fejti ki.

Antagonizálja az acetilkolin hatását a membránhoz kötött receptorokon, és így blokkolja a nervus vagus efferens impulzusainak bronchoconstrictiós hatását.

Már egészen kis dózistartományban alkalmazva is helyi hatást gyakorol a légutakra és ennélfogva különösen nagyfokú specificitást mutat. Inhalálást követően mind a tüdő felületéről, mind a gastrointestinalis rendszerből csak kismértékben szívódik fel, így mentes a szisztémás mellékhatásoktól. Ezért alkalmazása szív- és keringési megbetegedésekben szenvedő betegek esetében különösképpen ajánlható.

A légutakra gyakorolt hatás a belégzést követően 5—10 perccel lép fel és mintegy 5—6 óra hosszat tart, ezért az enyhétől a közepes intenzitású akut bronchospasmusban is sikeresen alkalmazható.

Az inhalációt követő szisztémás biológiai hasznosíthatóság rendkívül kismértékű. Mérések szerint 0,555 mg (megfelel kb. 28 aeroszolos adagnak) inhalációja után 3 órával a plazmacsúcskoncentráció mindössze 0,06 ng/ml. Az eliminációs felezési idő (hatóanyag és metabolitok) 3—4 óra. A renalis elimináció intravénás alkalmazást követően a beadott dózis kb. 70%-a, részben inaktív metabolitok formájában.

A szérumfehérjékhez való kötődés mértéke nem éri el a 20%-ot. A hatóanyag nem jut át a vér-agy gáton.

Hatóanyag: 0,2 mg ipratropium bromatum nonohydricum — inhalációs kapszulánként.

Segédanyag: 4,8 mg vízmentes glükóz (inhalációs kapszulánként).

Javallatok: Reverzíbilis bronchospasmussal járó krónikus obstructiv légúti megbetegedések (mint pl. asthma bronchiale és tüdőemphysemával társuló vagy anélkül jelentkező krónikus bronchitis) tüneteinek kezelése és megelőzése.

Ellenjavallatok: A készítmény hatóanyagával atropinszerű anyagokkal, belladonna alkaloidokkal, illetve a készítmény segédanyagával szemben kialakult ismert túlérzékenység. Prostata hypertrophia következtében kialakult vizeletpangás esetén tilos alkalmazni (a beteg állapota súlyosbodhat).

Adagolás: *Felnőtteknek és 6 éves kor feletti gyermekeknek.*

Az adagolást az egyéni szükségletek figyelembevételével kell megállapítani.

1. *Akut asthmaroham esetén:* 1 kapszula tartalmának a belégzése. Szükség esetén 5 perc elteltével még egy kapszula tartalma is inhalálható. A következő inhalációra leghamarabb 2 óra elteltével kerülhet sor.

A beteget fel kell világosítani arról, hogy amennyiben akut vagy gyors ütemben rosszabbodó dyspnoe esetén a további inhalációk lényeges javulást nem idéznek elő, haladéktalanul orvost kell hívnia vagy fel kell keresnie a legközelebb eső kórházat.

2. *Intermittáló és tartós kezelés esetén:* A szokásos adagolás naponta 3—4-szer 1 kapszula tartalmának a belégzése. Fenntartó kezelés esetén a napi összdózis nem haladhatja meg a 6 kapszula tartalmának a belégzését.

Gyermekek kizárólag felnőttek felügyelete mellett alkalmazhatják az Atrovent inhalációs kapszulát.

Az Atrovent inhalációs kapszulák kizárólag az Inhalator Ingelheim M belégzőkészülék segítségével végzett inhalálás céljára szolgálnak. A kapszulát nem szabad lenyelni.

Mellékhatások: Gyakrabban: száj- és torokszárazság, fekélyek vagy sebek a szájban és az ajkakon, oralis candidiasis, allergiás reakciók. Az egyéb hörgőtágítókhoz hasonlóan ritkán: köhögés vagy különlegesen ritka esetekben paradox bronchospasmus.

Szűk zugú glaucomában szenvedő betegek esetében, amennyiben a hatóanyag a készülék szakszerűtlen alkalmazása következtében a szembe kerülne, fokozódhat a szem belnyomása. Ilyen esetekben myosist előidéző szemcseppeket kell alkalmazni.

Ritkán ocularis szövődmények (pl. mydriasis, a szembelnyomás fokozódása, szűk zugú glaucoma, szemfájdalom) fordultak elő, amikor permet formájában alkalmazva (akár önmagában, akár egyéb B_2-agonistával együtt) bekerült a szembe.

Gyógyszerkölcsönhatások: A β-adrenerg hatású gyógyszerek és a xantin készítmények fokozhatják a bronchodilatatiós hatást.

Egyidejűleg alkalmazott egyéb antikolinerg hatású készítmények (beleértve a szemészeti készítményeket) antikolinerg hatása felerősödhet.

Figyelmeztetés: *A beteg figyelmét fel kell hívni* arra, hogy akut vagy rendkívül gyorsan fellépő légzési nehézségek esetén haladéktalanul orvosi segítséget kell igénybe venni, valamint 2 hétnél tovább tartó szájszárazságot tudassa kezelőorvosával.

Szűk zugú glaucomában szenvedő betegek esetében az antikolinerg hatású gyógyszerek használatakor elővigyázatosság javasolt.

Ocularis szövődmények (pl. mydriasis, a szem belnyomásának fokozódása, szűk zugú glaucoma, szemfájdalom) szórványos fellépéséről számoltak be, amikor a permet formájában alkalmazott ipratropium bromid oldat önmagában vagy más β_2-agonistával együtt alkalmazva bekerült a szembe.

A betegeknek mindezeket szem előtt tartva ezért alaposan el kell magyarázni, hogyan kell az Atrovent inhalációs kapszulát a belégzőkészülékkel helyesen használni. Ugyanezen megfontolásból a beteget figyelmeztetni kell, gondosan ügyeljen arra, hogy semmiképpen ne juthasson be a por a szembe.

Szemszövődmények fellépése esetén azonnal meg kell kezdeni a myoticus hatású szemcseppek alkalmazásából álló kezelést és szakorvosi segítségért kell fordulni.

A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy ha a készítmény véletlenül a szembe kerül és látászavarokat okoz, annak időtartama alatt tilos járművet vezetni és baleseti veszéllyel járó munkát végezni.

A beteg kezelési tervét újra át kell tekinteni, amennyiben a kezelés nem hozza meg a kívánatos eredményt, vagy pedig a beteg állapota rosszabbodna.

Hosszan tartó alkalmazáskor a nyáleválasztás csökkenhet, vagy megszűnhet, ezáltal caries, periodontalis megbetegedések, oralis candidiasis, discomfort jelentkezhet.

Terhesség: Jól lehet a preklinikai vizsgálatok eredményei semmiféle veszély fennállására nem utaltak, a terhesség alatti biztonság kérdése jelenleg még nem tekinthető teljes mértékben tisztázottnak. Ezért ezen időszak alatt — különösen az első trimester folyamán — csak az előny/kockázat gondos mérlegelésével szabad a készítményt alkalmazni.

Szoptatás ideje alatt biztonságos alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő adat.

Túladagolás: Reverzíbilis jellegű szemakkomodációs (fényerőhöz való alkalmazkodási) zavarokon kívül egyéb túladagolási tünetek eddig még nem ismeretesek. A széles dózistartományokban fennálló terápiás alkalmazhatósága és használatának helyi jellege miatt a túladagolás fellépésével nem is kell különösebben számítani. Szükség esetén tüneti kezelést kell alkalmazni.

Eltartása: 25 °C alatti szobahőmérsékleten.

Nem szabad az inhalációs kapszulákat sem az eredeti csomagolásban, sem a belégzőkészülékben közvetlen hőhatásnak (nap melege, fűtés) kitenni.

A kapszula eredeti csomagolásából (alumínium fóliával borított bliszter csomagolás) történt kivétele után a készítmény eltarthatósága 3 napig szavatolt.

Trópusi országokba történő utazás esetén csak a napi szükségletnek megfelelő mennyiségű kapszulát szabad az eredeti csomagolásból kivenni és a belégzőkészülékbe tölteni.

Megjegyzés: ✠Csak vényre adható ki.

Csomagolás: 50 inhalációs kapszula/doboz, 100 inhalációs kapszula/doboz.

Berodual inhalációs kapszula

A Berodual inhalációs kapszula kétféle hörgőtágító hatóanyagot tartalmaz, a β_2-adrenerg receptor stimuláló fenoterol bromidot és az antikolinerg hatású ipratropium bromidot.

A két hatóanyag különböző farmakológiai támadáspontokon hatva tágítja a bronchusokat. A hörgők izomzatán kiegészítik egymás simaizomgörcsoldó hatását és széles terápiás alkalmazási lehetőségeket biztosítanak a légutak beszűkülésével járó bronchopulmonalis megbetegedések kezelése terén. A két hatóanyag kombinációja lehetővé teszi a β_2-adrenerg komponens rendkívül alacsony szinten tartását, így individuálisan a betegre szabott dozírozást lehet alkalmazni, ugyanakkor csekély a mellékhatások kialakulásának kockázata.

Rohamszerű- és görcsös jellegű bronchospasmus esetén rövid idővel az inhalációt követően különösképpen hatékony, ezért a készítmény alkalmas akut asthmás rohamok kezelésére is.

Mind a két hatóanyagról — a fenoterol bromidról és az ipratropium bromidról — egyaránt kimutatták, hogy inhalációs hatásuk nem függ össze plazmakoncentrációjukkal. Az inhalatív plazmakoncentráció az equipotens oralis dózishoz képest jelentősen alacsonyabb, különösen az ipratropium bromid esetében. Ugyanakkor elhúzódó időbeli lefutást mutatnak — hasonlóképpen ahhoz, ami oralis alkalmazást követően figyelhető meg. A bronchodilatator hatás ezzel szemben sokkal hamarabb lép fel.

Elméleti megfontolások, valamint farmakológiai- és klinikai megfigyelések nem mutatnak semmilyen arra mutató jelet, hogy a kombináció inhalatív farmakokinetikája eltérne az egyes hatóanyagok farmakokinetikájától.

Hatóanyag: 0,04 mg ipratropium bromatum (0,0417 mg ipratropium bromatum monohydricum formájában) és 0,10 mg fenoterolium bromatum — inhalációs kapszulánként.

Segédanyag: 4,86 mg vízmentes glükóz (inhalációs kapszulánként).

Javallatok: Reverzíbilis bronchospasmussal járó krónikus obstructiv légúti megbetegedések (mint pl. asthma bronchiale és tüdőemphysemával társuló vagy anélkül jelentkező krónikus bronchitis) tüneteinek kezelése és megelőzése. A készítmény használata során célszerű fontolóra venni kísérő gyulladásgátló terápia alkalmazását is.

Ellenjavallatok: Hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia, tachyarrhythmia.

A készítmény hatóanyagaival, atropinszerű anyagokkal, belladonna alkaloidokkal, illetve a készítmény segédanyagával szemben kialakult ismert túlérzékenység.

Adagolás: *Felnőtteknek és 6 éves kor feletti gyermekeknek*

1. *Akut asthmaroham esetén:* Általában 1 kapszula tartalmának a belégzése elegendő a tünetek azonnali enyhítésére. Súlyosabb esetekben, amennyiben a légzés 5 perc elteltével sem mutat jelentősebb javulást, egy következő, második kapszula tartalmának a belégzése is szükségessé válhat.

Ha a roham 2 kapszula tartalmának inhalációját követően sem javul, további inhalációk is szükségesek lehetnek. A beteget figyelmeztetni kell arra, hogy ilyen esetekben haladéktalanul a kezelőorvoshoz vagy a legközelebbi kórházhoz kell fordulnia.

2. *Intermittáló és fenntartó kezelés esetén:* Minden alkalmazáskor 1 kapszula tartalmának a belégzése, naponta 4-szer. Az adagolást a terápiás terv részeként naponta 4-szer 2 kapszula tartalmának a belégzéséig meg lehet emelni, ha alacsonyabb dozírozás alkalmazása esetén a tünetek nem kielégítő módon tarthatók kézben.

Gyermekek kizárólag felnőtt felügyelete mellett alkalmazhatják a Berodual inhalációs kapszulát.

A Berodual inhalációs kapszulák kizárólag az Inhalator Ingelheim M belégzőkészülék segítségével végzett inhalálás céljára szolgálnak. A kapszulát nem szabad lenyelni!

Mellékhatások:

A fenoterol bromid komponens (β_2-agonistákra jellemző) mellékhatásai: Gyakran finom izomtremor, izgatottság. Ritkábban tachycardia, szédülés, palpitatio, fejfájás. Igen ritkán — különösen túlérzékeny betegeken — helyi irritáció és allergiás reakciók is előfordulhatnak. Mellékhatások jelentkezésekor a gyógyszer adagját csökkenteni kell. Néhány esetben — más bronchodilatatorokhoz hasonlóan — köhögés. Igen ritkán paradox bronchoconstrictio is előfordulhat.

A β_2-agonista hatású készítmények potenciálisan súlyos hypokalaemiát okozhatnak.

Az ipratropium bromid hatóanyag (antikolinerg hatású készítményekre jellemző) mellékhatásai: Gyakrabban száj- és torokszárazság, fekélyek vagy sebek a szájban és az ajkakon, oralis candidiasis, allergiás reakciók.

Az antikolinerg szerek (mint pl. az ipratropium bromid) alkalmazása vizeletpangáshoz vezethet, különösen már meglevő vizeletelvezetési akadály fennállása esetén. Ritkán ocularis szövődmények (pl. mydriasis, a szembelnyomás fokozódása, szűk zugú glaucoma, szemfájdalom) fordultak elő, amikor permet formájában alkalmazva (akár önmagában, vgy egyéb β_2-agonistával együtt) bekerült a szembe.

Gyógyszerkölcsönhatások: β-szimpatomimetikumok, antikolinerg hatású gyógyszerek, xantin-származékok és kortikoszteroidok fokozhatják a fenoterol hatását.

Az egyidejűleg adott egyéb β-szimpatomimeticumok, szisztémás keringésbe jutó anticholinerg szerek, ill. xantinszármazékok a fenoterol mellékhatásait fokozhatják.

Expektoransokkal és dinátriumkromoglikáttal kapcsolatban gyógyszerkölcsönhatások nem ismertek.

β-blokkolók egyidejű alkalmazásakor a fenoterol hatása veszélyes mértékben csökken.

Figyelmeztetés: *Egyéb szimpatomimetikus bronchodilatátorokkal* végzett kezelés egyidejű alkalmazása kizárólag szoros orvosi felügyelet alatt történhet.

Az alábbi kórképek fennállása esetén csak az előny/kockázat gondos mérlegelését követően alkalmazható — különösen magasabb dózisban: diabetes mellitus, friss myocardialis infarctus, súlyos organikus szív- és érrendszeri betegségek, hyperthyreosis.

Szűk zugú glaucomában szenvedő betegek esetében az antikolinerg hatású gyógyszerek használatakor elővigyázatosság javasolt.

A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy heveny vagy gyors ütemben rosszabbodó nehézlégzés esetén feltétlenül orvosi segítséget kell igénybe vennie.

Hosszú távú tartós kezeléskor:

— Tünetorientált kezeléssel szemben előnyben kell részesíteni a tervszerű kezelést.

— Különösen rendszeres alkalmazás esetén — elővigyázatossági megfontolásokból — kiegészítő gyulladáscsökkentő kezelést (pl. kortikoid inhaláció) kell alkalmazni, vagy ha már ilyen folyik, annak dózisát újból felülvizsgálva megemelni, hogy a légutak gyulladásos folyamatait ellenőrzés alatt lehessen tartani és elkerülhető legyen az esetleges tüdőkárosodás.

A bronchialis obstructio rosszabbodása esetén szükségtelen és egyúttal potenciálisan veszélyes is lehet egyszerűen emelni a β_2-agonisták (pl. Berodual inhalációs kapszula) dózisát és az ajánlott legmagasabb adagnál nagyobb adagokat alkalmazni. A β_2-agonisták magasabb dózisainak — a bronchiális obstructio tüneteinek leküzdésére történő — tartós alkalmazása a betegség rosszabbodásával járhat. Ilyen esetekben — a betegség lefolyásának potenciálisan akár az életet is fenyegető rosszabbodásának megelőzése érdekében — a betegre vonatkozó terápiás tervet felül kell vizsgálni, különös tekintettel egy esetleges kiegészítő gyulladáscsökkentő terápia alkalmazásának szempontjából. A szükség esetén történő (tünetfüggő) használat céljaira a szokásos terápiát kell alkalmazni.

Potenciálisan súlyos hypokalaemiához vezethet a β_2-agonistákkal végzett kezelés. Különös figyelmet kell fordítani erre súlyos asthmában, mivel ez a mellékhatás xantin-származékok, szteroidok és diureticumok egyidejű alkalmazása mellett fokozódhat. Továbbá a hypoxia felerősítheti a hypokalaemia szívritmusra gyakorolt hatását. Ilyen esetekben tanácsos a szérumkáliumszint rendszeres ellenőrzése.

Ocularis szövődmények (pl. mydriasis, a szem belnyomásának fokozódása, szűk zugú glaucoma, szemfájdalom) szórványos fellépéséről számoltak be, amikor a permet formájában alkalmazott ipratropium bromid oldat önmagában vagy más β_2-agonistával együtt alkalmazva bekerült a szembe.

A betegeknek mindezeket szem előtt tartva, ezért alaposan el kell magyarázni hogyan kell a Berodual inhalációs kapszulát a belégzőkészülékkel helyesen használni. Ugyanezen megfontolásból a beteget figyelmeztetni kell, gondosan ügyeljen arra, hogy semmiképpen ne juthasson be a por a szembe.

Szemszövődmények fellépése esetén azonnal meg kell kezdeni a myoticus hatású szemcseppek alkalmazásából álló kezelést és szakorvosi segítségért kell fordulni.

A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy ha a készítmény véletlenül a szembe kerül és látászavarokat okoz, annak időtartama alatt tilos járművet vezetni és baleseti veszéllyel járó munkát végezni.

Terhesség: Jóllehet a preklinikai vizsgálatok eredményei nem utaltak semmiféle kockázat fennállására, a terhesség alatti biztonság kérdése jelenleg még nincsen teljesen tisztázva. Ezért ezen időszak alatt — különösen az első trimeszter folyamán — csak az előny/kockázat gondos mérlegelésével szabad a készítményt alkalmazni.

A készítmény fenoterol komponense miatti méh kontrakcióra gyakorolt inhibitorikus hatását figyelembe kell venni.

Szoptatás ideje alatti biztonságos alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő adat.

Túladagolás:

Tünetei: látászavarok, kipirulás, ujjremegés, hányinger, nyugtalanság, tachycardia, palpitatio, szédülés, fejfájás, a systolés vérnyomás emelkedése a diastolés nyomás csökkenésével, mellkasi nyomásérzés, izgatottság, nyomott kedélyállapot, esetenként extrasystolék.

Kezelése: szedatívumok, tranquillánsok adása, súlyos esetekben intenzív terápia. A készítményben levő egyik hatóanyagnak, a fenoterolnak specifikus antidotumát képezik a kardioszelektív β_1-receptor blokkolók. Azonban asthma bronchiale-ban szenvedő betegek esetében a hörgősimaizomzat görcsös összehúzódásának esetleges fokozódásával számolni kell és ennek figyelembevételével kell a dózist gondosan megállapítani.

Eltartása: 25 °C alatti szobahőmérsékleten.

Nem szabad az inhalációs kapszulákat sem az eredeti csomagolásban, sem a belégzőkészülékben közvetlen hőhatásnak (nap melege, fűtés) kitenni.

Az inhalációs kapszula eredeti csomagolásából (alumínium fóliával borított bliszter csomagolás) kivétele után a készítmény eltarthatósága 3 napig szavatolt.

Trópusi országokba történő utazás esetén csak a napi szükségletnek megfelelő mennyiségű kapszulát szabad az eredeti csomagolásból kivenni és a belégzőkészülékbe tölteni.

Megjegyzés: ✠Csak vényre adható ki.

Csomagolás: 50 inhalációs kapszula/doboz, 100 inhalációs kapszula/doboz.

Berotec inhalációs kapszula

A Berotec inhalációs kapszula hatóanyaga a fenoterol, igen hatásos bronchodilatator asthma bronchiale-ban és más esetekben, amikor reverzíbilis bronchusszűkület alakul ki (pl. emphysemával társuló, ill. anélküli krónikus obstructiv bronchitisben). Az inhalációval bejuttatott fenoterol már néhány perc elteltével hat, hatása 8 órán keresztül fennmarad. Profilaktikusan alkalmazva, megakadályozza a fizikai terhelés által kiváltott bronchialis obstructiót. Erősen bronchoszelektív, nagy hatású szer, mely a β_2-adrenerg receptorok stimulációja útján oldja a bronchusok görcsét. a hízósejtek cAMP-szintjének emelésével gátolja a bronchospasztikus mediátorok felszabadítását. Ezáltal az azonnal (I. típusú) allergiás reakciók manifesztációját is megakadályozza. A csillószőrök mozgási frekvenciájának növelésével fokozza a bronchusokban a nyálkatranszportot, és ezáltal elősegíti a légutak fiziológiás tisztulását. A gyógyszer belégzése után az elért vérszint és a farmakodinámiás hatás-idő görbe alakulása között nincs korreláció, ezért a légutakra gyakorolt hatásra lehet következtetni.

Hatóanyag: 0,2 mg fenoterolium bromatum — inhalációs kapszulánként.

Segédanyag: 4,8 mg vízmentes glükóz (inhalációs kapszulánként).

Javallatok: Akut asthmaroham tüneti kezelése. Fizikai terhelésre fellépő asthma bronchiale megelőzése. Asthma bronchiale és egyéb reverzíbilis légúti obstructiós állapotok (pl. tüdőemphysémával társuló vagy anélkül jelentkező krónikus obstructiv bronchitis) tüneti kezelése. Ilyenkor egyidejű gyulladásgátló terápia mérlegelendő.

Ellenjavallatok: Hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia, tachyarrhythmia. Fenoterol bromiddal vagy a készítmény segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Adagolás: *Felnőtteknek és 6 éves kor feletti gyermekeknek*

1. Akut asthmaroham esetén: Általában 1 kapszula tartalmának belégzése elegendő a tünetek azonnali enyhítésére. Ha 5 perc után a légzés számottevően nem javult, egy következő, második kapszula tartalmát kell belélegezni. Amennyiben a roham 2 kapszula tartalmának inhalálása után sem mutat javulást, további kapszulák tartalmának inhalálása is szükségessé válhat. A beteget figyelmeztetni kell arra, hogy ilyen esetekben azonnal a kezelőorvoshoz, vagy a legközelebbi kórházhoz kell fordulnia.

2. *Fizikai terhelés által kiváltott asthma profilaxisára:* Minden alkalmazáskor 1 kapszula tartalmát szabad belélegezni, naponta legfeljebb 4 kapszula tartalmának belégzéséig.

3. *Asthma bronchiale és más reverzíbilis légúti szűkületek esetén:* Minden alkalommal 1 kapszula tartalmának belégzése, amennyiben ismételt alkalmazásra van szükség, legfeljebb naponta 4 kapszula tartalmának belégzéséig.

Az adagolást a terápiás terv részeként naponta 3—4-szer 2 kapszula tartalmának a belégzéséig meg lehet emelni, ha alcsonyabb dozírozás alkalmazása esetén a tünetek nem kielégítő módon tarthatók kézben.

Gyermekek kizárólag felnőtt felügyelete mellett alkalmazhatják a Berotec inhalációs kapszulát.

A Berotec inhalációs kapszulák kizárólag az Inhalator Ingelheim belégzőkészülék segítségével végzett inhalálás céljára szolgálnak. A kapszulákat nem szabad lenyelni!

Mellékhatások: Gyakran finom izomtremor, izgatottság. Ritkábban tachycardia, szédülés, palpitatio, fejfájás. Igen ritkán — különösen túlérzékeny betegeken — helyi irritáció és allergiás reakciók is előfordulhatnak. Mellékhatások jelentkezésekor a gyógyszer adagját csökkenteni kell.

Néhány esetben — más bronchodilatatorokhoz hasonlóan — köhögés. Igen ritkán paradox bronchoconstrictio is előfordulhat.

A β_2-agonista hatású készítmények potenciálisan súlyos hypokalaemiát okozhatnak.

Gyógyszerkölcsönhatások: β-szimpatomimetikumok, antikolinerg hatású gyógyszerek, xantin-származékok és kortikoszteroidok fokozhatják a fenoterol hatását.

Az egyidejűleg alkalmazott egyéb β-szimpatomimeticumok, szisztémás keringésbe jutó antikolinerg szerek, ill. xantinszármazékok a mellékhatásokat fokozhatják.

Expektoransokkal és dinátriumkromoglikáttal kapcsolatban gyógyszerkölcsönhatások nem ismertek.

β-blokkolók egyidejű alkalmazásakor a Berotec inhalációs kapszula hatása veszélyes mértékben csökken.

Figyelmeztetés: *Más szimpatomimetikus bronchodilatátorokat* a Berotec inhalációs kapszulával egyidejűleg csak szigorú orvosi felügyelet mellett szabad alkalmazni.

Az *alábbi kórképek* fennállása esetén csak az előny/kockázat gondos mérlegelését követően alkalmazható — különösen magasabb dózisban: diabetes mellitus, friss myocardialis infarctus, súlyos organikus szív- és érrendszeri betegség, hyperthyreosis.

A *beteg figyelmét fel kell hívni* arra, hogy akut, vagy gyorsan súlyosbodó dyspnoe esetén azonnal orvoshoz kell fordulni.

Hosszú távú tartós kezeléskor:

— Tünetorientált kezeléssel szemben előnyben kell részesíteni a tervszerű kezelést.

— Főleg rendszeres alkalmazáskor a beteg állapotát időnként újra kell értékelni, és szükség esetén gyulladáscsökkentő kezelést (pl. kortikoid inhaláció) kell bevezetni, illetve annak dózisát megemelni a légúti gyulladás megszüntetése és hosszan tartó károsodások elkerülése céljából.

Ha a bronchiális obstructio fokozódik, nem helyes, sőt veszélyes egyszerűen emelni a β_2-agonista (pl. Berotec inhalációs kapszula) kdózisát és az ajánlott legmagasabb adagnál nagyobb adagokat alkalmazni.

A nagy mennyiségben alkalmazott β_2-agonista (pl. Berotec inhalációs kapszula) a rendszeres ellenőrzés során az asthma tüneteinek javulását idézheti elő, pedig eközben maga a betegség, a krónikus obstructiv hörgőgyulladás fennáll, vagy akár súlyosbodhat is. Ebben az esetben gyulladáscsökkentő kezelés indokolt, nehogy a beteg életveszélybe kerüljön. A szükség esetén történő (tünetfüggő) használat céljaira a szokásos terápiát kell alkalmazni.

Esetenként súlyos hypokalaemia keletkezhet β_2-agonista kezelés közben. Különös figyelmet kell fordítani erre súlyos asthmában, ahol ezt a tünetet fokozzák a xantin készítmények, szteroidok és diuretikumok együttes adása. Ezen felül a hypoxia súlyosbíthatja a hypokalaemia szívritmusra való hatását. Ilyen esetekben a szérum kálium meghatározás igen fontos.

Terhesség: Hosszú távú megfigyelések arra utalnak, hogy a β_2-agonisták a terhességben nem okoznak mellékhatást, bár a fenoterol alkalmazásakor indokolt az előny/kockázat gondos mérlegelése — különösen az első 3 hónap folyamán. A Berotec inhalációs kapszula méhkontrakcióra gyakorolt inhibitorikus hatását számításba kell venni.

Szoptatás ideje alatti biztonságos alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő adat.

Túladagolás tünetei: kipirulás, ujjremegés, hányinger, nyugtalanság, tachycardia, palpitatio, szédülés, fejfájás, a systolés vérnyomás emelkedése a diastolés nyomás csökkenésével, szorongás, izgatottság, esetenként extrasystolék.

Kezelése: sedativumok, tranquillánsok adása, súlyos esetekben intenzív terápia. Specifikus antidotumként használhatók a kardioszelektív β_1-receptor blokkolók; azonban a bronchusgörcs lehetséges fokozódására gondolni kell és a gyógyszer adagját asthma bronchiale-ban szenvedő betegekben gondosan kell megválasztani.

Eltartása: 25 °C alatti szobahőmérsékleten.

Nem szabad az inhalációs kapszulákat (sem az eredeti csomagolásban, sem a belégzőkészülékben) hőhatásnak (nap melege, fűtés) kitenni.

Trópusi országokba történő utazás esetén csak a napi szükségletnek megfelelő mennyiségű kapszulát szabad az eredeti csomagolásból kivenni és a belégzőkészülékbe helyezni. A kapszula eredeti csomagolásából (alumínium fóliával borított bliszter csomagolás) történt kivétele után, a készítmény eltarthatósága 3 napig szavatolt.

Megjegyzés: ✠Csak vényre adható ki.

Csomagolás: 50 inhalációs kapszula/doboz; 100 inhalációs kapszula/doboz.

Dr. Hardy Gézáné — OGYI Törzskönyvező Osztály
(*Budapest*, Zrínyi u. 3. 1051)