1999. október 3.
140. évfolyam 40. szám

295 Ft

Orvosi Hetilap

40

99

A glaukóma patomechanizmusa, konzervatív terápiája
Süveges Ildikó dr. 2211

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A rectum villosus és tubulovillosus adenomáinak sebészi kezelése
Nagy Attila dr., Kovács Tamás dr., Berki Csaba dr., Jánó Zoltán dr. 2215

TERÁPIÁS KÖZLEMÉNYEK

A pszichoterápia és a fluoxetin hatékonysága obesitasban
Resch Mária dr., Jákó Péter dr., Sidó Zoltán dr., Haász Péter dr. 2221

VITATOTT KÉRDÉSEK

Az alsó végtag harmadik vénás rendszere és klinikai jelentősége
Bihari Imre dr. 2227

HORUS

Joannes Baptista Van Helmont vallomása 2233

ORVOSI SZAVAINK MITOLÓGIÁJA

Fű–fa–virág
Lozsádi Károly dr. 2237

ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA 2239

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2243

KÖNYVISMERTETÉSEK 2265

MEGJELENT 2267

HÍREK 2270

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2270

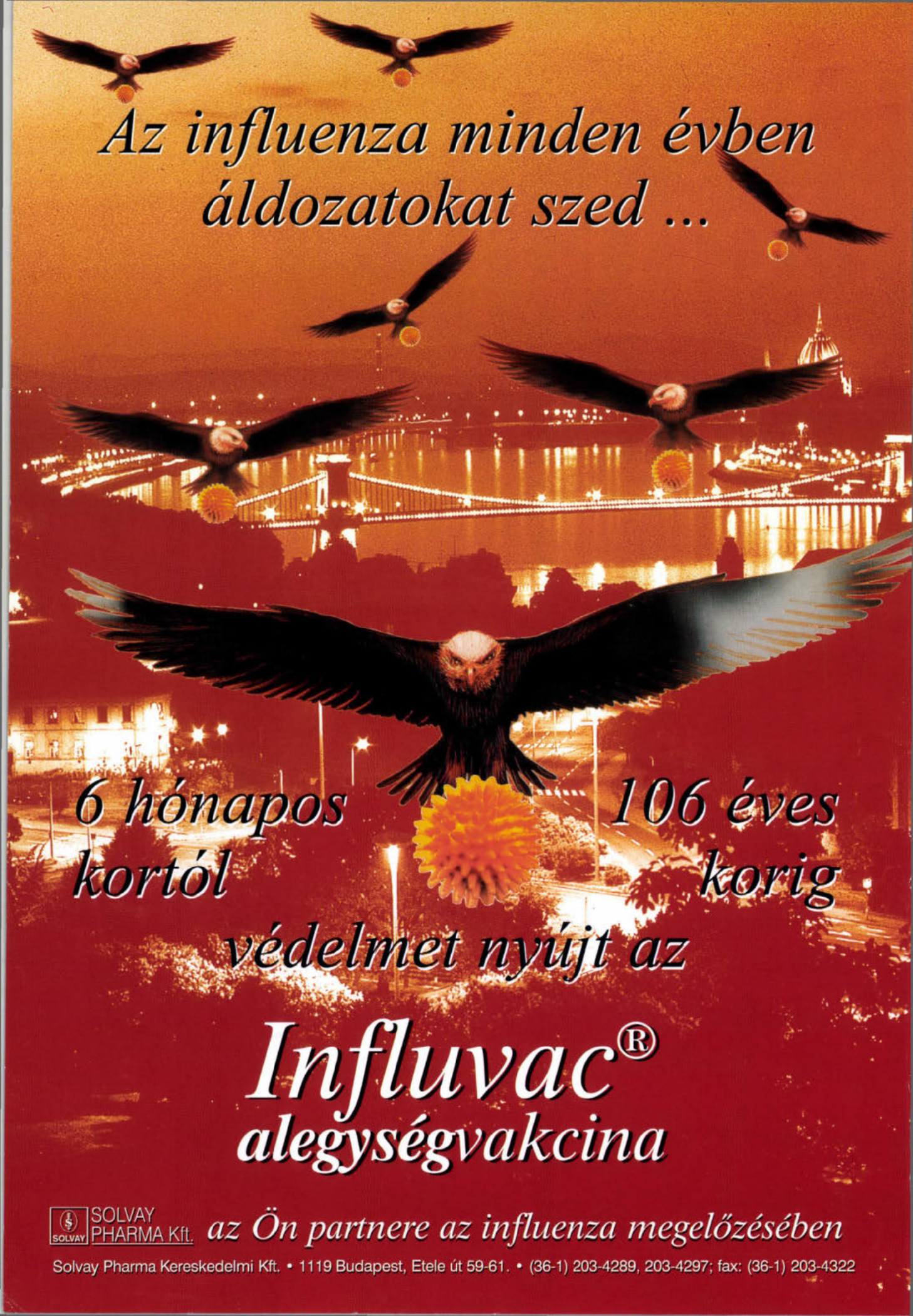
OH-QUIZ 2271

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

Springer

Markusovszky Alapítvány

ORV. HETIL. HU ISSN 0030–6002 140 (1999) 40 • 2209–2272 • Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica


Az influenza minden évben
áldozatokat szed ...
6 hónapos
kortól
106 éves
korig
védelmet nyújt az
Influvac®
alegységvakcina
SOLVAY PHARMA Kft.
az Ön partnere az influenza megelőzésében
Solvay Pharma Kereskedelmi Kft. • 1119 Budapest, Etele út 59-61. • (36-1) 203-4289, 203-4297; fax: (36-1) 203-4322

Hungarian Medical Journal

October 3., 1999. Volume 140. No. 40.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Pathogenesis and conservative treatment of glaucoma
Süveges, I. 2211

CLINICAL STUDIES

The surgical treatment of the middle and low rectal villous and tubulovillous adenomas
Nagy, A., Kovács, T., Berki, Cs., Jánó, Z. 2215

THERAPEUTIC STUDIES

Psychosomatic and fluoxetin treatment in obesity
Resch, M., Jákó, P., Sidó, Z., Haász, P. 2221

QUESTIONS IN DEBATE

The third venous system of the lower limb and its clinical significance
Bihari, I. 2227

HORUS

Joannes Baptista Van Helmont's Confessions 2233

MYTHOLOGY OF OUR MEDICAL EXPRESSIONS

Herbs, trees, flowers
Lozsádi, K. 2237

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL AT ONE TIME AND TODAY 2239

FROM THE LITERATURE 2243

BOOK REVIEWS 2265

PUBLISHED PAPERS 2267

NEWS 2270

OH-QUIZ 2271

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Orvosi Kiadó Kft.
Előfizethető a kiadónál (1088 Budapest, Múzeum utca 9., telefon: 266-0958, telefax: 266-4775), postautalványon vagy átutalással a kiadó 11704007-20179269 sz. OTP-nél vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 12 750,– Ft,
félévre 6375,– Ft,
negyedévre 3190,– Ft.
Egyes szám ára 295,– Ft
Subscription with postage and handling: DEM 300 per vol.

Orvosi Hetilap

140. évfolyam 40. szám – 1999. október 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
Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc 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.

Szerkesztőségi főmunkatársak – Senior editors
Papp Miklós dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők – Editors
Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Hagymási Krisztina dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board
Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr. és Sótonyi Péter dr.

Elnök – President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.
A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: http: // www. pro-patiente. hu
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 99. 5780
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 – ISSN 0030–6002

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA

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 közlését indokolt esetben vállaljuk. 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, Pf.: 94. 1327.

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 glaukóma patomechanizmusa, konzervatív terápiája

Süveges Ildikó dr.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, I. sz. Szemészeti Klinika (igazgató: Süveges Ildikó dr.)

A glaukóma krónikus betegség, amely kezelés nélkül vaksághoz vezethet. A szem funkcióromlásának oka a betegségben kialakuló neuropathia n. optici. Korábban a neuropathia okának a megemelkedett szemnyomást tekintettük, ma tudjuk, hogy a magasabb (21 Hgmm feletti) szemnyomás csak egy a több rizikófaktor között. A látóidegrostok pusztulásának oka egyrészt a keringéskárosodás, másrészt a ganglionsejtek elhalása. A betegség konzervatív kezelésében a korábban elsőként alkalmazott pilocarpin helyét átvette a béta-receptor-blokkolók csoportja, amiből általában napi kétszeri cseppentést rendelünk. Ha ez elégtelen, a kiegészítést karboanhidráz-bénító cseppekkel folytatjuk, amelyet naponta 2–3-szor alkalmazunk. Ezt követheti egyes esetekben a prostaglandin F2alfa analóg szemcsepp naponta egyszer, esti órákban cseppentve. Karboanhidráz-bénítót adhatunk per oralisan is: hetente 1–2 alkalommal 3–4 naponként. Ez utóbbit azonban nem lehet tartósan alkalmazni, néhány hónapig tartó átmeneti megoldást jelenthet az egyéb konzervatív terápia mellett. A cholinerg szemcseppek a konzervatív terápia bármely pontján bekapcsolódhatnak. A konzervatív terápia újabb útjait a különböző hatású szemcseppek kombinációja jelenti, csökkentve ezzel a napi becseppentések számát, és emelve a terápia hatásosságát.

Kulcsszavak: glaukóma, patomechanizmus, konzervatív terápia

Pathogenesis and conservative treatment of glaucoma. Glaucoma is a chronic disease which, if not treated, can lead to blindness. The reason for deterioration of function is neuropathia n. optici developed during the disease. Earlier increased ocular tension was considered to be the cause of neuropathia. By now we have realised that increased ocular tension (that above 21 Hgmm) in only one of the risk factors. The decay of optic nerve fibres is caused by circulatory failure on the one hand, and by the necrosis of ganglion cells on the other hand. In the conservative treatment of glaucoma pilocarpin was used earlier but nowdays the first place has been taken over by the group of betareceptor blockers, which are applied twice a day in the form of dropping. If this proves unsatisfactory, the treatment is complemented with carbonanhydrase inhibitor-drops 2–3 times daily. In certain cases this is followed by prostaglandin F2alfa analog drops once a day, dripped in the evening hours. Carboanhydrase inhibitor can be administered per oral as well: 1–2 times weekly. This latter cannot be given continuously: it is only a temporal solution for a few months in addition to other conservative therapy. Cholinerg drops can join in at any time of conservative treatment. The future method of conservative therapy is the combination of drops with varions effect, which decreases the frequency of daily drippings and enhances the efficacy of treatment.

Key words: glaucoma, pathomechanismus, conservative treatment

A glaukómát (továbbiakban gl) még 20–25 évvel ezelőtt is úgy határozta meg a legtöbb kézikönyv, hogy olyan kórkép, amelyet a magas szemnyomás jellemez. A megnövekedett szembelnyomás elégséges tényező ahhoz, hogy a látás átmenetileg vagy véglegesen megromoljon. Ennek megfelelően a diagnosztika szinte egyetlen kritériumának tartottuk a szemnyomás mérését, amelyet 21 Hgmm felett kórosnak tekintettünk. Ez utóbbi érték ma is megállja a helyét, de napjainkban tudjuk, hogy a magas szemnyomás csak egy – sőt nem is mindig a legfontosabb – tünete a glaukómának. A betegség lényegét talán *Gupta* és *Weinreb* (5) meghatározása fejezi ki leginkább, miszerint a glaukóma olyan opticus neuropathia, amely a látóidegrostok irreverzíbilis pusztulásához, és ennek következtében a látásfunkciók károsodásához vezet. Újabb idők kutatásai mutattak rá, hogy a látóidegrostok károsodásának legfontosabb oka az általános és helyi keringésromlásban keresendő, és a megnövekedett szemnyomás csak rizikótényezőként szerepel a glaukóma patomechanizmusában. Ez a meghatározás természetesen csak a primer nyitottzugú és az ún. normális tenziójú glaukómára jellemző, a zártzugú és a másodlagos, valamint a veleszületett zöldhályogok esetében más tényezőkkel is számolnunk kell. Utóbbi esetekben ugyanis a csarnokzug akut elzáródása (zártzugú glaukóma), egyéb szembetegség (másodlagos gl) vagy a csarnokzug fejlődési rendellenessége (veleszületett gl) játssza az elsődleges szerepet. Jelen közleményben azonban csak a primer nyitottzugú és a normális tenziójú gl-ról írunk. Ha glaukómáról beszélünk, akkor e két utóbbi kórképet értjük rajta. A glaukómáról tudottakat részletesen összefoglalja *Holló G.* a 1997-ben kiadott könyvében (8).

A glaukóma krónikus, gyógyíthatatlan betegség, amelynek progressziója akár évtizedekig hátráltatható különböző kezelési módokkal. A vakságot okozó beteg-

A szerkesztőség felkérésére az Orvosi Hetilap 140. évfolyama alkalmából készült tanulmány

ségek között világszerte a második-harmadik helyen szerepel. *Quigely* (16) szerint a glaukómában szenvedők száma a világon megközelíti a 70 milliót, és több mint 6 millióan ebben a betegségben vakultak meg mindkét szemükre. Ezek az adatok csak a primer glaukómában szenvedőkre vonatkoznak, de a glaukóma minden típusát figyelembe véve a számok jóval magasabbra tehetők. Hazánkban kb. 100–150 ezer a glaukómások száma, a vaksági statisztikák szerint a vakságot okozó folyamatok között a 3–4. helyen áll. A primer nyitottzugú glaukómások száma az életkorral fokozatosan nő, és 60 év felett az átlag 1%-os előfordulási arány akár megduplázódhat.

A glaukóma patomechanizmusának újabb teóriái megváltoztatták a terápiás elveket is. Mielőtt azonban a kezelési lehetőségeket részleteznénk, a könnyebb érthetőség kedvéért néhány szóban összefoglaljuk a látásromlást okozó opticus neuropathia feltételezett patomechanizmusát, utalunk a csarnokzug csarnokvíz elvezetésében játszott szerepére, és rámutatunk egyes rizikótényezőkre, amelyeknek fontos szerepük van a glaukóma kialakulásában.

Az opticus neuropathia feltehetően két fő tényező következménye. Az egyik a retinalis *ganglionsejt és axonjának károsodása*, a másik az a *keringéskárosodás*, amelynek következtében csökken az ocularis perfúzió. Valószínűleg az ischaemia az az elsődleges faktor, amely a további folyamatokat elindítja. Az ocularis perfúziócsökkenést részben a helyi, de a szisztémás keringési zavarok is befolyásolják. *Németh és mtsai* rámutattak az orbitalis keringészavarokra, amelyek glaukómában kialakulnak (14).

A ganglionsejtek pusztulása részben az apoptosissal, részben az axonalis transzport károsodásával magyarázható. Valószínű, hogy a két folyamat egymással szoros összefüggésben zajlik. Az apoptosist a neurotrophicus faktorok hiánya, az excitotoxinok jelenléte és a nitrogénmonoxid-út aktiválódása, a glutaminsav és a szabad gyökök koncentrációjának emelkedése indíthatja meg (6). A hypoxián, sérüléseken kívül e folyamatok aktiválódásában genetikai faktorok is szerepet játszhatnak. Genetikai vizsgálatok kimutatták az egyes glaukómatípusokra jellemző mutációkat, amelyek egy-egy családra kiterjedő analizálásával a glaukóma súlyossági foka és ezzel a tervezett kezelés eredményessége jól prognosztizálható (18).

Az axonalis transzport károsodásában biztosan szerepe van a megemelkedett szemnyomásnak oly módon, hogy a lamina cribrosa intraocularis oldalán megnövekedett nyomás az axont összenyomja. Ezáltal az axonban a centripetális áramlás megszűnik, az axon kollabál. Hasonló helyzet akkor is kialakul, ha a lamina cribrosa két oldalán nincs meg az az 5–10 Hgmm-es nyomáskülönbség (a retrobulbaris szakaszon normálisan a nyomás kisebb), amely az axonalis áramlást centripetális irányba biztosítja (például megnövekedett nyomás a n. opticus hüvelyeiben – hydrocephalus internusban stb.). Hogy a fenti folyamatok közül melyik az elsődleges, az pontosan nem ismert. Több olyan tényező kóroki szerepének vizsgálata, mint a hypoxia, szabad gyökök, a glutaminsav koncentrációjának növekedése, csak az utóbbi időben kezdődött.

A keringéskárosodás helyi és általános tényezők következménye. Helyi tényező az érendothel termelte vasoactiv faktorok olyan irányú változása, amely vasoconstrictiót tart fenn (angiotensin, endothelin-1, adrenalin, histamin stb.). A keringés javításában, az opticus neuropathia kialakulásának megakadályozásában ezért jelentős szerepe lehet a Ca-csatorna blokkolóknak, amelyek az érfal contractióját megszüntetik (7). Általános keringésromlás is befolyásolja a n. opticus perfúzióját. Ebben a vonatkozásban elsősorban az alacsony szisztolés nyomás jelent kóros körülményt. Ilyenkor az éjszakai és hajnali vérnyomásesés miatt a szem perfúziója éppen akkor a legkisebb, amikor a szemnyomás a legmagasabb. Ez a tényező naponta hat és a n. opticus ismételt hipoperfúzióját eredményezi (4). Ez a folyamat azokban a magas vérnyomásban szenvedőkben is kialakulhat, akik olyan antihipertenzív gyógyszereket szednek, amelyek a hajnali órákban csökkentik leginkább a vérnyomást. Erre a fontos momentumra a magas vérnyomást kezelő orvosnak is figyelnie kell glaukóma gyanúja esetén.

A csarnokzug szerepe a csarnokvíz elvezetésében közismert. A corpus ciliare által termelt csarnokvíz a hátulsó csarnokból az elülső csarnokba, majd a trabecularis rendszeren keresztül a Schlemm-csatornába, onnan az episcleralis erekbe, a v. laminariába kerül. A glaukómás szem trabecularis rendszerében olyan változásokat találunk elsősorban, amelyek nem a glaukómára, hanem inkább az előrehaladott életkorra jellemzők: a trabeculumokat borító endothelsejtek száma csökken, a kollagénrostok megvastagodnak, III. típusú kollagén VI. típusúvá alakul. A glycosaminoglycanok mennyisége megnő. Ez utóbbi fiatalabb életkorban is előfordul szteroidkezelés hatására, így a lokális és hosszan tartó szisztémás kortikoszteroid-kezelés glaukómát okozhat.

A csarnokvíz egy – valószínűleg kisebbik – része nem a csarnokzugon, hanem az ún. uveoscleralis rendszeren át folyik el. Ennek az útnak részleteit újabb vizsgálatok tisztázták (12). Ez az elfolyási út nagyobb hangsúlyt kapott azáltal, hogy sikerült olyan gyógyszert felfedezni, amely ezen az úton fokozza a csarnokvíz elfolyását, így csökkentve a szemnyomást.

A rizikótényezők közül elsősorban a magas szemnyomás kiemelendő. A szisztémás keringési zavarok is elősegítik kialakulását. Örökletes tényezők szerepével kell számolnunk, de újabban kimutatták a dohányzást szerepét is az ischaemiás opticus neuropathia kialakulásában. Míg korábban a glaukóma *diagnosztikájában* csaknem kizárólag a szemnyomásértékeket vettük figyelembe, addig napjainkban a korai diagnózis a látóidegfő és az idegrostok korai károsodásának kimutatásán alapszik már abban a stádiumban, amikor nem vagy csak ritkán mérünk emelkedettebb szemnyomást, és a centrális látásélesség nem károsodott. Sajnos jelenleg Magyarországon kevés olyan készülék van, amellyel a fenti elváltozásokat idejekorán kimutathatjuk. A papilla n. optici kóros voltát az ún. *papillamorfometriával* határozhatjuk meg (10, 11, 15). Ennek a módszernek az a lényege, hogy a papillában és környezetében olyan adatok változását rögzítjük klinikai vizsgálatok alapján, amelyek a látóidegrostok pusztulását jelzik. A papillát lefényképezzük, az elváltozásokat planimetriásan vagy számítógép segítségével értékeljük. A vizsgálatokat meghatározott időnként elvégezzük, és a romlást detektáljuk. Ily módon még azelőtt következtethetünk a látóidegros-

tok csökkenésére, mielőtt a beteg látása romlana vagy mély, glaukómára jellemző excavatiót találnánk a papilla területében. A látóidegrostok vesztesége korán kimutatható a *látótér vizsgálatával.* A perifériás látás hamarabb károsodik glaukómában, mint a centrális. Ezért a funkcionális vizsgálatok közül a látótér vizsgálatnak nagyobb a jelentősége, mint a visusvizsgálatnak (ez utóbbi a centrális látást mutatja). Az újabb, automata perimetriás vizsgálatok a 30°-on belüli látóteret vizsgálják nagyon precízen. A perimetriához különböző programok tartoznak, az ún. G-1 program a glaukómára specifikus. A látótérvizsgálatot időnként elvégezve szintén pontos felvilágosítást kaphatunk a működő idegrostokról, a látótérkiesések az elpusztult rostok területét jelzik. A látótérvizsgálatok érzékenysége tovább növelhető az ún. rövid hullámhosszú programok (sárga mezőben kék pontok) alkalmazásával, amely korábban jelzi egyes ganglionsejtek és az ezekhez tartozó axonok pusztulását. Kiegészítő vizsgálat lehet a fúziós frekvencia meghatározása (2), valamint a kontraszt-szenzitivitás mérése (13). Mindkettő csökken glaukómában.

Új, strukturális vizsgálómódszer még a confocalis scanning laser ophthalmoscopia, amely topográfiás képet készít a szemfenékről, elsősorban a papilláról. Az adatokat számítógépbe vihetjük, és követéses vizsgálatokat végezve a papillán bekövetkező változásokat a számítógép adatai alapján értékelhetjük. Hasonló laserdiagnosztikus lehetőség a scanning laser polarimetria, amely az idegrostréteg vastagságát értékeli hasonló módon. Ez utóbbi két módszer ma még inkább tudományos, mint rutin vizsgálatok célját szolgálja. Hazánkban az első ilyen vizsgálatokat *Holló és mtsai* (9) végezték.

A glaukóma terápiájának a célja az, hogy a látást megtartsuk a beteg élete végéig. Sőt, ne csak megtartsuk, de olyan használható látást biztosítsunk, amellyel a beteg korábbi életmódját képes folytatni. Ez a feladat nem is olyan könnyű, ha meggondoljuk, hogy a glaukóma kóroki tényezői között olyanok szerepelnek, amelyeket mai tudásunk szerint befolyásolni nem tudunk. A betegség krónikus, az idegrostok pusztulása lassítható, de teljesen meg nem szüntethető. Az elsődlegesen választott kezelési mód általában a *konzervatív.* Nem biztos, hogy mindig célravezető, és újabb tanulmányok eredményei azt bizonyítják, hogy a betegség korai stádiumában megoperált betegek látásélessége tovább megmarad, és esetleg a konzervatív kezelés is megszüntethető. Természetesen minden esetben egyedi elbírálás szükséges.

A fent elmondottak alapján világos, hogy a glaukóma kezelése nem egyedül a szemnyomás csökkentését kellene hogy jelentse. Napjainkban azonban a terápia még általában a szemnyomást igyekszik befolyásolni. Kétségtelen, hogy a mai gyógykezelés sokkal szélesebb alapokon nyugszik, mint a korábbi, amikor a pupillaszűkítőkön kívül más nem állt rendelkezésünkre.

Ma a glaukóma kezelésére a következő gyógyszercsoportokat alkalmazzuk (gyakorisági sorrendet követve): béta-receptor-blokkoló szemcseppek, cholinerg szerek, sympathomimeticus szemcseppek, alfa-2-receptor izgató szemcseppek, karboanhidráz-bénítók, prostaglandin F2 alfa analóg szemcseppek, hyperosmoticumok.

Béta-receptor-blokkolók: szemnyomáscsökkentő hatásukat a csarnokvíz termelésének csökkentése révén fejtik ki. A csarnokvizet termelő, nem pigmentált hámsejtek a nappali serotonin termelését csökkentik, úgy tűnik, éjjel hatástalanok. A pontos hatásmechanizmus azonban nem ismert. Az egyszeri becseppentés hatása 12–24 óra, maximális szemnyomáscsökkentő hatás az alkalmazás után két órával alakul ki. Tartós alkalmazás esetén a szemnyomást 15–30%-kal csökkenti. Adagolásuk: naponta egyszer vagy kétszer, ilyenkor reggel és este rendeljük.

A béta-receptor-blokkolók hátránya, hogy *szisztémás mellékhatásaik* lehetnek, amelyek idős egyénekben kifejezettebbek. Ezen mellékhatások oka valószínűleg az, hogy a béta-receptor-blokkolása mellett izgatják az alfa-2-receptorokat, sympathicomimeticus hatást is kifejtve. A mellékhatás lehet pulmonalis, cardiovascularis és központi idegrendszeri. A pulmonalis mellékhatások obstructiv légzési zavarokban jelentkeznek, amelyek asthma bronchialéhoz hasonló tünetekig fokozódhatnak. Így az asthma bronchialéban szenvedők csak a csoport egyes, speciális készítményeit kaphatják általános állapotuk ellenőrzése mellett. A cardiovascularis hatás bradycardiában nyilvánul meg általában, de átmeneti keringési zavart, hypotensiót is okozhat. Az idegrendszeri tünetek rendkívül sokfélék lehetnek: szorongás, depresszió, szédülés, álmosság, fáradtság stb.

Az ilyen gyógyszereket előállítók ezen mellékhatások miatt már korábban arra törekedtek, hogy a béta-receptor-blokkolók sympathicomimeticus hatását kivédjék. Az ilyen szemcseppek a következők: timolol, levobunolol, betaxolol. A pulmonalis vagy cardiovascularis megbetegedésben szenvedők esetében azonban ilyenkor is érdemes a beteg általános állapotát követni.

Cholinerg szerek: a corpus ciliare contractióját okozzák, miáltal a trabecularis rendszer megnyílik és a csarnokvíz-elfolyás fokozódik (3). A cholinerg szerek közül a legtöbbet alkalmazott a pilocarpin. A pilocarpint gyakran második szerként alkalmazzuk a nyitottzugú és a normotensiós glaukómában. Szemészeti mellékhatásai sokszor kellemetlenek: miosist, váltakozó myopiát, akkomodációs görcsöt okozhat. Hosszan tartó alkalmazása a conjunctiván pemphigushoz hasonló kórképet hozhat létre. Általános mellékhatásai is lehetnek: hasmenés, hányinger, hányás, bronchospasmus, bradycardia. A pilocarpin mai napig is legfontosabb terápiája a glaukómás rohamnak, a zártzugú glaukómának. Ilyenkor óránként adjuk, acetazolamiddal és hyperosmoticumokkal kiegészítve. A szemnyomás általában 24 óra alatt rendeződik, és ekkor a basalis iridectomia vagy trabeculectomia végezhető el.

Sympathomimeticumok: az adrenalinszármazékok az adrenerg-receptorok stimulálása révén fejtik ki hatásukat. Miután az adrenerg-hatás különböző helyeken érvényesül, csökken a csarnokvíz-termelés, nő a csarnokvíz-elfolyás mind a trabecularis, mind az uveoscleralis rendszeren keresztül. Pupillatágító hatásuk miatt szűk csarnokzug esetén nem alkalmazhatók. Fő típusai: adrenalin, dipivefrin.

Alfa-2-receptor izgatók: hatásuk a csarnokvíz-termelés csökkentése, amely a corpus ciliare vérellátásának csökkentése révén jön létre. Ilyen hatású szemcseppek a legutóbbi időkben kerültek forgalomba. Általában kom-

binációban alkalmazzuk őket. Enyhe pupillatágító hatásuk miatt elzáródásra hajlamos csarnokzug eseteiben alkalmazásuk nem javasolt. Blepharoconjunctivitist is okozhatnak, amely miatt a szert abba kell hagyni. Szisztémás mellékhatásaik kellemetlenek és kifejezettek lehetnek: csökkenő vérnyomás, arrhythmia, asthma, fejfájás. Szemcseppek: clonidin, apraclonidin, brimonidin. Ez utóbbiról napjainkban kimutatták, hogy szemnyomáscsökkentés mellett neuroprotektív hatása is van: megelőzi a ganglionsejtek ischaemiás károsodását.

Karboanhidráz-bénítók: a csarnokvíz-termelést csökkenti azáltal, hogy a karboanhidráz izoenzim működését gátolja, amelynek jelenléte feltétlenül szükséges a csarnokvíz-termeléshez. Alkalmazása lehet lokális és általános. Szisztémásan dozírozva hypokalaemiát okoz, ezért adagolását káliumbevitellel kell kombinálni. Acidosist okoz, ezért diabetes mellitusban vese- és májelégtelenségben csak nagy körültekintéssel alkalmazható. Legfontosabb készítmények: acetazolamid és dorzolamid. Az előbbit per oralisan, az utóbbit lokálisan, szemcseppben adhatjuk. A 2%-os szemcsepp 15–20%-os szemnyomáscsökkenést eredményezhet. A szemcsepp előnye, hogy szisztémás mellékhatása nincs. Cseppentés után kellemetlen keserű íz alakulhat ki a szájban, amely gyorsan megszűnik. Lokálisan a szaruhártya hámját irritálhatja, keratitis punctata jöhet létre.

Prostaglandin F2alfa analógok: az uveoscleralis elfolyás növelésével hatnak. Az utóbbi évek nagy hatású gyógyszere. *Bitó* (1) felfedezése nyomán hazánkban elsőként *Rácz és mtsai* (17) alkalmazták. A csoport képviselője a Latanoprost (Magyarországon: Xalatan), amely 0,005%-os oldatban naponta 1× (este) cseppentve hatásos. Szemnyomáscsökkentő hatása 30–35%-os.

Hyperosmoticumok: hatásmechanizmusuk az, hogy az üvegtest tömegét vízelvonással csökkentik. A kisebb volumen következtében az iris-lencse diafragma hátrább tevődik, a csarnok megmélyül. A hyperosmoticumokat mindig kiegészítőként adjuk glaukómás roham esetén vagy olyan alkalommal, amikor gyors és időleges szemnyomáscsökkenést akarunk elérni. A csoport képviselője: a glicerin és a mannitol. Ez utóbbit gyakran használjuk műtétek előtt. Egy órával a beavatkozás előtt 1 mg/kg adagban adjuk.

A glaukóma krónikus, multifaktoriális betegség, ezért általában nem lehet egy beteget élete végéig ugyanazon a terápián tartani, sőt a különböző hatásmechanizmusú gyógyszereket kombinálni szükséges. Gyakran nem egyszerű olyan jó kombináció összeállítása, amely megakadályozza a látásromlást. Az utóbbi idők tanulmányai alapján az alábbi kombinációk hatásosak: dorzolamid + timolol, brimonidin + timolol, latanoprost + timolol, latanoprost + dipivefrin, latanoprost + szisztémás acetazolamid, levobunolol + dipivefrin, betaxolol + dipivefrin. Utóbbi idők törekvése, hogy két hatóanyagot egy adagolóban hozzanak össze, amely redukálja a cseppek számát, esetleg a cseppentések számát is, ha a két csepp hatása összegződik. A kombinált cseppnek végül is több előnye lehet: kevesebbe kerülhet, a betegnek kevesebb utasítást kell megjegyeznie, a különböző cseppeket tartalmazó üvegek nem téveszthetők össze stb. A maximális konzervatív terápiára beállított glaukómás beteg napjai a csepegtetéssel telnek. Nemegyszer 3–4-féle cseppet naponta 5×–7×-i cseppentésre elosztva csepegtet, és néha még a szájon át is bevesz 2–3 tablettát. Ez a sokszor elviselhetetlen cseppentési dömping arra sarkallt orvost és gyógyszerkutatót egyaránt, hogy minél több új hatóanyagot fedezzen fel, amellyel talán monoterápiaként is eredményesen kezelhető a glaukóma. Sajnos, egyik csepp sem váltotta be az ilyen irányú reményeket, de hatásos kombinációk adódnak. A béta-blokkolók felfedezés után a leggyakrabban alkalmazott kombináció a béta-blokkoló és pilocarpin volt, esetleg szájon át adott karboanhidráz-bénítóval kiegészítve. Az alfa2 adenerg agonista, a lokális karboanhidráz-bénító és a latanoprost felfedezésével ez a kombinációs lehetőség bővült és változott. A mai maximálisan tolerálható terápia így alakul: béta-blokkoló, kiegészítve lokális karboanhidráz-cseppel (dorzolamid). Ha további kiegészítés szükséges, a következő szemcsepp a latanoprost és/vagy esetleg az alfa2 adrenerg agonista brimonidin. Természetesen mindig egyedileg kell figyelembe venni azokat a gyógyszereket, amelyek a leghatásosabbak. De megkérdőjelezhető, hogy a konzervatív terápiához meddig ragaszkodjon egy beteg és milyen áron. Napjainkban Magyarországon a szemcseppek nem olcsók. Az újabb cseppek nagyon drágák, bár ezeken a TB-támogatás is magas. Nem csoda, ha a beteg sokszor kéri inkább a műtéti beavatkozást a napi 3–4 féle csepp sokszori csepegtetése helyett. Minden krónikus betegség gyógyítása folyamán – így a glaukómáéban is – meg kell találni azt az optimális terápiát, amely a betegnek a lehető legjobb életminőséget biztosítja betegségének egyensúlyban tartása mellett.

IRODALOM: 1. *Bitó Z. L., Rácz P.:* Latanoprost (Xalatan): új lehetőségek az elsődleges nyitott zugú és normotenzív glaukoma kezelésében. Szemészet, 1997, *134,* 11–14. – 2. *Brooser G., Anda L.:* A fúziós frequentia jelentősége a szembetegségek vizsgálatában. Országos Szemészeti Intézet kiadványa, Budapest, 1979, 23–33. – 3. *Follmann P.:* A glaucoma konzervatív kezelése napjainkban. Gyógyszereink, 1993, *43,* 210–217. – 4. *Follmann, P., Palotás, Cs., Süveges, I. és mtsa:* Nocturnal blood pressure and intraocular pressure measurement in glaucoma patients and healthy controls. Internat. Ophthalmol., 1997, *20,* 83–87. – 5. *Gupta, N., Weireb, R. N.:* New definitions of glaucoma. Curr. Opin. Ophthalmol., 1997, *8,* 38–41. – 6. Nitric Oxide and Endothelin in the Pathogenesis of Glaucoma. Szerk.: Haeflinger, I. O., Flammer, J., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia–New York. 1998. – 7. *Hitchings, R. A.:* Intraocular pressure and circulation at the disc in glaucoma. Acta Ophthalmol. Scand., 1997, *75* (Suppl 220), 15–20. – 8. *Holló G.:* Glaucoma. Kórtan és klinikum. Interha Ag, Budapest, 1997. – 9. *Holló G., Nagymihály A., Vargha P.:* A retinális idegrostréteg vizsgálata scanning lézer polarimetriával. Szemészet, 1997, *134,* 17–22. – 10. *Jonas, J. B., Zach, F. M., Gusek, G. C. és mtsai:* Pseudoglaucomatous physiologic large cups. Am. J. Ophthalmol., 1989, *107,* 137–144. – 11. *Jonas, J. B., Papastathopoulos, K.:* Ophthalmoscopic measurement of the optic disc. Ophthalmology, 1995, *102,* 1102–1106. – 12. *Krohn, J., Bertelsen, T.:* Corrosion casts of the suprachoroidal space and uveoscleral drainage routes in the human eye. Acta Ophthalmol. Scand., 1997, *75,* 32–35. – 13. *Németh J.:* A kontrasztérzékenység változása glaucomában. Szemészet, 1989, *126,* 238–243. – 14. *Németh J., Papp A.:* A látóidegfő vizsgálatának módszerei. Tömő utcai Füzetek, 1998, *6,* 37–43. – 16. *Quigley, H. A.:* Number of people with glaucoma worldwide. Br. J. Ophthalmol., 1996, *80,* 389–393. – 17. *Rácz, P., Ruzsonyi, M. R., Nagy, Z. T. és mtsai:* Maintained intraocular pressure reduction with once-a-day application of a new prostaglandin F2 analogue (PhXA41): an in-hospital, placebo controlled study. Arch. Ophthalmol., 1993, *111,* 657–661. – 18. *Wiggs, J. L.:* The Genetics of Glaucoma. Glaucoma update. Congress of American Academy of Ophthalmology. Subspeciality day. 1998. 63–66.

(Süveges Ildikó dr., *Budapest,* Tömő u. 25–29. 1083)

A rectum villosus és tubulovillosus adenomáinak sebészi kezelése

Nagy Attila dr., Kovács Tamás dr., Berki Csaba dr., Jánó Zoltán dr.

Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház-Rendelőintézet, Veszprém, Általános Sebészeti Osztály
(osztályvezető főorvos: Nagy Attila dr.)

A szerzők az irodalom feldolgozásával és 104 saját betegük kezelésével szerzett tapasztalataik alapján (8 transalis polypectomia, 80 transanalis endoszkópos műtét, 7 rectum-reszekció és gépi sigmoideorectostomia, 9 rectum-reszekció, mucosectomia, transanalisan kézzel varrt sigmoideoanostomia) összefoglalják a rectum villosus adenomáinak kezelésére ajánlható eljárásokat. Az anushoz 5 cm-nél közelebb eső elváltozások eltávolítására a transanalis excisiót, nagyobb felületű polypok esetén a rövid transanalis mucosectomiát ajánlják. 5 cm felett 5–6 cm polypátmérő alatt a transanalis endoszkópos műtétet (TEM), efelett vagy mandzsettaszerű villosus adenomák eltávolítására a mély rectum-reszekciót, két irányból végzett mucosectomiát és a kézzel varrt sigmoideoanostomia készítését javasolják.

Kulcsszavak: rectum, villosus adenoma, transanalis endoszkópos műtét, rectum-reszekció, mucosectomia, sigmoideoanostomia

The surgical treatment of the middle and low rectal villous and tubulovillous adenomas. One hundred four cases of middle and low rectal villous and tubulovillous adenomas have been operated on with transanal polypectomy (8), transanal endoscopic microsurgery-TEM (80), anterior rectum resection with double stapled straight sigmoideorectosomy (7), and deep rectum resection, bi-directional mucosectomy and hand sutured straight sigmoideoanostomy (9). The option of the authors to remove the tumours in 5 cm to the dentate line are the transanal polypectomy or transanal mucosectomy corresponding to their size. The transanal endoscopic microsurgical technic is recommended to manage the polyps smaller than 4 to 5 cm in the middle rectum. The best radicallity in removal of the circular, extended villous adenomas could be achieved with deep rectum resection, bi-directional mucosectomy and transanal straight, hand sewn sigmoideoanostomy.

Key words: rectum, villous adenoma, transanal endoscopic microsurgery (TEM), rectum resection, mucosectomy, sigmoideoanostomy

A végbélben elhelyezkedő polypok sebészi kezelésének taktikáját a betegség kiterjedése, a polyp nagysága, a szövettani szerkezet és az elváltozás linea dentatától mért távolsága határozza meg.

A műtéti megoldás kiválasztása és radikalitása szempontjából a legtöbb nehézséget a villosus és tubulovillosus szövettani szerkezetű polypok okozzák. Az elváltozás nagyságának függvényében 40–80% az esély, hogy a polyp malignus gócot vagy gócokat is tartalmaz (1, 4). A paratumorális mintavétel lehetősége miatt a malignitás szempontjából ismételten negatív biopsziák sem zárják ki, hogy radikális műtéti megoldásra van szükség.

A villosus adenomák általában széles alapúak, mandzsettaszerűen akár a bél teljes körfogatára is kiterjedhetnek, hosszúságuk a 8–9 centimétert is elérheti. Igen gyakran a rectum középső és alsó harmadában helyezkednek el, és a linea dentata vonalában van az alsó szélük. Ez nagyon megnehezíti a sphinctermegtartó műtéti eljárások alkalmazását, a részleges vagy teljes inkontinencia kialakulásának elkerülését.

A helyzet bonyolultságát jól jelzi, hogy milyen sokféle megoldást ajánlanak az irodalomban e tumorok műtéti kezelésére (4, 7, 17). A javasolt módszerek alkalmazhatóságának minősítésében döntő szempont az eljárás radikalitása, a műtét utáni recidívák aránya, a beavatkozást kísérő morbiditás és mortalitás, valamint a sphincterfunkció megőrzése.

Munkánkban végbélpolypok miatt kezelt teljes beteganyagunk áttekintése mellett e minősítési szempontok szerint részletesen elemezzük a rectum villosus és tubulovillosus adenomáinak rectumbeli elhelyezkedéséhez és nagyságához alkalmazkodó, általunk gyakorolt műtéti módszereket: 1. transanalis hagyományos polypectomia (TP), 2. transanalis endoszkópos műtéttechnika (TEM), 3. rectum-reszekció és pouch-képzés nélküli gépi colorectostomia (RG) és 4. rectum-reszekció, mucosectomia és pouch-képzés nélküli kézzel varrt coloanalis anastomosis (RTA).

Beteganyag és módszer

A Veszprém Megyei Cholnoky Ferenc Kórház Általános Sebészeti Osztályán 1993. január 1. és 1998. december 31. között 547 elektív végbél-, illetve végbelet is érintő műtét történt. Ezek közül 66-ra colitis ulcerosa, Crohn-betegség és az egész vastagbélre kiterjedő colon diverticulosis szövődményei miatt került sor. 469 esetben rectumban elhelyezkedő tumor (338) vagy polyp (131) képezte a műtéti indikációt. Az esetek polyp vagy tumor kategóriába sorolását az határozta meg, hogy a preoperatív

szövettan jó- vagy rosszindulatú eredményt adott-e, 12 beteg egyéb okból (rectum prolapsus, szoliter rectum fekély, végbélsérülés) került műtétre *(1. táblázat).*

1. táblázat: Elektív végbélműtétek
1993. január 1.–1998. december 31.
Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Általános Sebészet

Gyulladásos betegségek	Polypok és daganatok	Egyéb	Összesen
66	469	12	547

Rectum polyp v. polyposis: 131

A 131 végbélpolyp közül 11 szoliter adenomatosus polyp, 12 familiaris colon polyposis (FAP) része, 4 egyéb szövettani szerkezetű (hamartoma, leiomyoma, pseudopolyp), 104 villosus vagy tubulovillosus adenoma volt *(2. táblázat).*

2. táblázat: A polypok típusmegoszlása (n = 131)

Szoliter adenomatosus polyp	11
Tubulovillosus adenoma Villosus adenoma	104
Familiaris colon polyposis része	12
Egyéb	4

A polypok eltávolítására elhelyezkedésük, számuk, nagyságuk és szövettani szerkezetük függvényében hat műtéti eljárást alkalmaztunk. Totális colectomiát természetesen csak FAP miatt végeztünk.

1. transanalis polypectomia (TP)
2. transanalis endoszkópos műtét sec. Buess (TEM)
3. rectum-reszekció, mély gépi anastomosis (RG)
4. rectum-reszekció, mucosectomia, transanalis kézi coloanalis anastomosis pouch-képzés nélkül (RTA)
5. totális colectomia, ileum „J" pouch-képzés, ileoanalis kézi anastomosis (TPA)
6. totális colectomia, gépi ileorectostomia pouch-képzés nélkül (TIR)

A műtétek technikai leírására vonatkozóan előző közleményeinkre utalunk (11, 12, 13).

Huszonkét 1,5 × 1,5 cm-nél kisebb alapú, a linea dentatához 5 cm-nél közelebb fekvő polyp (10 adenomatosus polyp, 8 villosus adenoma, 4 egyéb szövettani szerkezetű polyp) esetén transanalis polypectomiát végeztünk.

81 betegen alkalmaztuk a TEM eljárást a rectumban 5 és 15 cm között elhelyezkedő széles alapú polypok eltávolítására (1 adenomatosus polyp, 80 villosus vagy tubulovillosus adenoma). A polypok alapterülete 2–16 cm^2-ig terjedt.

16 esetben a villosus adenoma több centiméter hosszú és körkörös volt, illetve magába foglalta a rectum körfogatának több mint kétharmadát. Ezek közül kilenc közvetlenül a linea dentata vonalában kezdődött, emiatt rectum-reszekciót, a hasüreg felől megkezdett, majd transanalisan befejezett mucosectomiát végeztünk, és kézzel transanalisan varrt coloanostomiát készítettünk (RTA) *(1. ábra).* Nyolc betegen transversostomával védtük az anastomosist, egy esetben nem készítettünk tehermentesítő stomát. 7 esetben a rectum utolsó 2–3 cm-ének nyálkahártyája ép volt, így mély rectum-reszekcióval és gépi colorectostomiával is meg lehetett oldani a helyzetet (RG).

1. ábra: A linea dentata vonalában kezdődő a has felől és az anuson keresztül felpreparált 10 cm hosszú körkörös villosus adenoma

A familiaris polyposisban szenvedő betegek közül hatnál transanalis anastomosissal és ilealis „J" pouch-képzéssel végeztük a rekonstrukciót (TPA), mert a rectum utolsó centiméterei is polypokat tartalmaztak. Hat beteg rectumának utolsó centiméterei polypmentesek voltak, így a totális colectomiát követő rekonstrukció ileorectostomiával történt (TIR). Az anastomosisok mindegyikét átmeneti ileostomával tehermentesítettük *(3. táblázat).*

3/a táblázat: A műtétek megoszlása a szövettani szerkezet szerint (n = 131)

	Transabdominalis műtét				Transanalis műtét	
	RG	RTA	TPA	TIR	TEM	TP
Szoliter adenomatosus polyp	–	–	–	–	1	10
Tubulovillosus v. villosus adenoma	7	9	–	–	80	8
Familiaris polyposis	–	–	6	6	–	–
Egyéb	–	–	–	–	–	4

3/b táblázat: A műtéti típusok rövidítésének jelentései

RG = Mély rectum-reszekció + 2 géppel végzett anastomosis
RTA = Mély rectum-reszekció + mucosectomia + transanalis kézi anastomosis
TPA = Totális colectomia + punch-analis anastomosis
TIR = Totális colectomia + ileorectostomia
TEM = Transanalis endoszkópos műtét
TP = Transanalis polypectomia

Összevetettük az egyes műtéti típusok szövődményeit és a recidívák előfordulását. Transanalis nyomásméréssel és kérdőív kitöltetésével értékeltük a műtét utáni analis záróizom-funkciót.

Vizsgáltuk, hogy a posztoperatív hisztológiai vizsgálat a különböző típusú és nagyságú polypokban milyen gyakran mutatott ki malignus gócot vagy gócokat.

Az előfordulási gyakoriságok egyes csoportok közötti eltéréseit statisztikailag χ^2 próbával analizáltuk.

Eredmények

A FAP miatt operált 12 beteg rectumában egy-egy esetben 2, illetve 3 polyp rosszindulatúnak bizonyult, a többi betegen csak különböző fokú dysplasiát észleltünk.

A villosus és tubulovillosus adenomák közül a 10 cm^2 alatti alapterületű 59 polyp közül 6 (9%), a 10 cm^2 feletti területű 45 tumor közül 18 (40%) bizonyult malignusnak, illetve tartalmazott rosszindulatú gócot. A két csoport közötti különbség szignifikánsnak bizonyult. Az adenomatosus polypok és egyéb szöveti szerkezetű elváltozások egyike sem volt malignus *(4. táblázat).*

4. táblázat: A tubulovillosus és villosus adenomák szövettani szerkezete és nagysága közötti összefüggés

	Felszín	
	10 cm^2 alatt	10 cm^2 felett
Benignus	53	27
Malignus	6 (9%)	18 (40%)
	$P < 0,005$	
Összesen:	59	45

A továbbiakban részletesen csak a 104 villosus, illetve tubulovillosus adenoma miatt operált beteg műtéti szövődményeit értékeljük. A tubulovillosus, illetve villosus adenomák eltávolítása céljából végzett műtéteket kísérő szövődmények száma jelentősen eltért az egyes műtéti típusok szerint.

A transanalisan hagyományos módszerrel operált 8 villosus adenoma közül egyet nem sikerült radikálisan eltávolítani. E betegen a reszekció után konzervatív módszerrel rendben tartható rövid analis strictura alakult ki, passzív analis inkontinencia nélkül. Egy beteg esetében utóvérzést észleltünk, ami nem követelt reoperációt. A 8 beteg közül egynek éjszakai híg széklet esetén sphincter insufficientiája maradt vissza.

A 80 transanalis endoszkópos műtét után remanens tumort nem találtunk, viszont 2 lokális recidíva keletkezett 6, illetve 9 hónappal az első beavatkozás után. Ebből egyet ismét TEM műtéttel eltávolítottunk, egyet rendszeres biopsziák mellett obszerválunk, mivel a tumor elhelyezkedése TEM szempontjából rendkívül kedvezőtlen, az elváltozás kisebb, mint 0,5 cm átmérőjű, ismételt biopsziával benignus. Radikális eltávolítása csak has felőli mély rectum-reszekcióval lehetséges, amit az extrém obesitas miatt csak abszolút indikáció (a tumor gyors növekedése, obstructio, malignus góc kialakulása) esetén látunk indokoltnak.

Két esetben kellett a TEM műtétet hasi műtétre konvertálni. Egy alkalommal az intraperitonealis szakaszon végzett teljes fal-reszekció nyílásának elvarrása közben az anaesthesia felületessé válása miatt a beteg több vékonybélkacsot a nyitott rectum lumenébe préselt. Ez lehetetlenné tette az endoszkópos műtét folytatását. A másik konverzió az endoszkópos műtét eszközeivel csillapíthatatlan artériás vérzés biztonságos ellátása érdekében vált szükségessé. Három posztoperatív vérzést észleltünk, melyek konzervatív módszerekkel uralhatóak voltak, reoperációra nem volt szükség, pedig az operált betegek közül 6 tartósan antikoagulálva volt. A protrombinidőt 24–48 órára 40–45%-ra engedtük fel, majd visszaállítottuk a teljes dózisú kezelést.

Varratelégtelenséget, stricturát, illetve rectovaginalis vagy más irányba vezető fistulaképződést nem észleltünk. A 80 műtétből 72 után az analis kontinencia kifogástalan maradt. 4 beteg csak a szelekre, 4 a szelekre és híg székletre insuffitiens lett, közülük kettő csak az éjszakai pihenés alatt.

A rectum-reszekcióval és gépi anastomosissal megoldott 7 esetből 2-ben remanens tumor maradt vissza. Ezek néhány milliméter széles, a lumen kerületének kevesebb, mint egyharmadát elfoglaló elváltozások voltak, melyeket TEM technikával sikerült radikálisan eltávolítani. Figyelemre méltó, hogy a műtét után 6 hónappal kettő, 9 hónappal szintén két esetben észleltünk az anastomosis vonalában recidívát. Ezek közül kettőt TEM technikával sikerült eltávolítanunk. A fémkapcsokkal készült anastomosis miatt két beteg rectuma nem tágítható fel annyira, hogy TEM-et lehessen végezni. Mivel ezek az elváltozások biopsziával ismételten jóindulatúnak bizonyultak, és eltávolításuk csak abdominoperinealis rectum-exstirpációval lenne lehetséges, szoros obszerváció alatt tartjuk a betegeket. Csak abszolút indikáció létrejötte esetén szándékozunk a radikális műtétet elvégezni. A hétből tehát 2 esetben az előző műtét technikailag lehetetlenné tette sphincter megőrzésével a recidíva eltávolítását, kettőben pedig az első beavatkozás radikalitása nem volt elégséges. E műtétek viszont kevés korai szövődménnyel, és hat esetben kifogástalan sphincter-funkcióval gyógyultak.

A kilenc rectum-reszekcióval a rectum mucosájának kiirtásával és transanalisan kézzel varrt sigmoideoanostomiával megoldott eset egyikében sem maradt vissza remanens tumor, és egyetlen lokális recidívát sem észleltünk. Egy varratelégtelenség alakult ki, amely a tehermentesítő stoma miatt nem járt komoly következményekkel. Egy esetben az anastomosis tehermentesítés nélkül is zavartalanul gyógyult, bár a beteg a műtét utáni első 2 hétben inkontinens volt, végbele körül hámhiányok keletkeztek. Hazabocsátásakor már csak a szelek tartásával voltak nehézségei. E kellemetlen tapasztalatunk alapján a tehermentesítés elhagyását nem tartjuk veszélytelennek. Más szövődményt e műtétek után nem észleltünk. Az analis kontinencia 6 esetben kifogástalan, 3-ban elfogadható maradt, teljes inkontinencia egy esetben sem alakult ki *(5 a-b táblázat).*

5/a táblázat: A tubulovillosus vagy villosus adenomák miatt végzett műtétek szövődményei

	TP (n = 8)	TEM (n = 80)	RG (n = 7)	RTA (n = 9)
Remanens tumor	1	–	2 (2 TEM)	–
Lokális recidíva	–	2 (1 TEM) (1 OBS)	4 (2 TEM) (2 OBS)	–
Konverzió	–	2	–	–
Varratelégtelenség	–	–	–	1
Postop. vérzés	1	3	–	–
Analis strictura	1	–	–	–
Rectovaginalis fistula	–	–	–	–

5/b táblázat: Az analis kontinencia alakulása villosus, illetve tubulovillosus adenomák miatt végzett műtétek után

Sphincter-funkció	TP (n = 8)	TEM (n = 80)	RG (n = 7)	RTA (n = 8)
– kifogástalan	7	72	6	6
– elfogadható	1	8	1	3
	n. s.		n. s.	
– inkontinens	–	–	–	–

OBS = rendszeres szövettani ellenőrzés
TEM = a tumor kiirtása TEM technikával

Megbeszélés

A rectumban elhelyezkedő villosus adenomák kezelésére ajánlott módszerek mindegyikének vannak jól meghatározható előnyei és hátrányai (5, 7, 9, 14).

A legegyszerűbb megoldásnak tűnő *transanalis excisio* nem igényel különösebb felszerelést és speciális szakértelmet, de csak az anusnyílástól mért meghatározott magasságig és tumornagyságig végezhető biztonsággal. Szövődmények az esetek 10–15%-ában lépnek fel, főleg vérzés és késői analis strictura, elsősorban az alsó rectum-szakaszon végzett és nagy alapfelületű tumorok eltávolítása után (4). A magasabban elhelyezkedő polypok esetén a bél perforációja, a tumor radikális eltávolításának lehetetlensége, 7–8 cm felett az elváltozás látótérbe hozása a legnagyobb nehézség. Minél nagyobb és minél magasabb elhelyezkedésű a polyp, annál nagyobb a valószínűsége, hogy a műtét nem lesz kellően radikális, illetve hogy szövődmény következik be. A remanens vagy recidiváló tumorok aránya megközelíti a 30%-ot (2, 3, 4, 9, 17).

A tumor elektromos *fulgurációja, lézerkezelése* a bélfalroncsolás mélységének ellenőrizhetetlensége miatt csak a peritonealis áthajlás alatt ajánlható. Hátránya, hogy a tumor jelentős része elvész a pontos szövettani feldolgozás számára. A legoptimistább becslések szerint is 3–5% az egyébként nagyságrendileg kis műtét szövődménye, és ezek között súlyos, nehezen korrigálható szövődmények is vannak (rectovaginális fistula, hosszú analis strictura) (5, 14).

Speciális elhelyezkedésű polypok esetén egyes szerzők jó eredményeket értek el a végbélnyílás felől végzett *transanalis musosectomiával*, mely a rectum érintett nyálkahártyájának anuson keresztüli felpreparálásból, lefejtéséből és lehúzásából áll. A beteg nyálkahártyaszakasz kimetszése után megmaradt ép nyálkahártya alsó szélének linea dentatához történő levarrásával fedik a keletkezett defektust. Az eljárás 8–10 cm magasságig alkalmazható. A recidívák aránya 8% körüli, 17% a mérsékelt inkontinencia, amely elsősorban a sphincter kényszerű túltágításának és a széklet jelenlétét érzékelni képes nyálkahártyaterületek elvesztésének a számlájára írható (7). A feszülés alatt és esetenként akár körkörösen levarrni kényszerült nyálkahártyát az alatta képződő haematoma leemelheti, nekrózisok következhetnek be, de egymagában a feszülés miatt is elválhat az anastomosis. Ez hosszú stricturához, passzív inkontinenciához vezethet, ami gyakran csak definitív anus praevel korrigálható (7).

A *transanalis endoszkópos műtéttechnika (TEM)* előnye a nagyítással és gázbefúvással feltárt műtéti terület. A rectum 5–15 cm közötti szakaszán, a pontos preparálás és bélfal-rekonstrukció lehetősége miatt, talán ez a legkorrektebb műtéti eljárás a „konzervatív", végbélen keresztüli beavatkozások közül (17). Hátránya, hogy speciális felkészültséget és drága instrumentáriumot igényel (9). A szövődmény aránya alacsony (3–5%), és ritkán van szükség reoperációra (vérzés, fistula, varratelégtelenség). Mortalitása felkészült kézben gyakorlatilag nincs (8, 9, 11, 17). A sphincter károsodása minimális (3%), gyakran csak átmeneti, a recidívák aránya 10% alatti (17). Nagy tumorok eltávolítása a látótér teljes elfedése miatt néha nehéz.

Saját tapasztalataink szerint ez a helyzet megoldható, ha a lumenbe belógó és az áttekintést korlátozó polypdarabokat a gasztroenterológiában használt 4–5 cm átmérőjű hurokkal, az eszközt az egyik munkacsatornán felvezetve, először a szem ellenőrzése mellett reszekáljuk. A polyp alapja ezáltal jól láthatóvá válik, és 0,5 cm-re a tumor szélétől az épben vezetve a kimetszést, a keletkezett nyílás biztonságosan elvarrható. A hurok használatának esetleges szövődményei (infraperitonealis bélperforáció) jól kontrollálhatók, az eltávolított polyprészletek szövettani vizsgálatra alkalmasak maradnak. Egy e célra készített parafatáblán kifeszítve a tumoralapot, a reszekált polypdarabok eredeti helyükre helyezhetők.

Az invazív eljárások irányába haladva átmeneti helyet foglal el a *Kraske-féle transsacralis hátsó behatolás* és a *Mason-féle transsphinctericus hátsó megközelítés*. A két eljárásról szóló irodalmat áttekintve a szerzők véleménye megoszlik e műtétek eredményeit és szövődményeit illetően. Bár a recidívaarány alacsony, a műtétet kísérő morbiditás 30% körül van (2, 5, 9). A székletfistula, a sacrum osteomyelitise és az átmeneti sphincter-elégtelenség a legsúlyosabb komplikáció (7). A módszert először csak a rectum elülső falán elhelyezkedő elváltozások kezelésére ajánlották, de ismertek adatok e módszerrel körkörös rectum-reszekcióra is. Ezt azonban gyakran csak *hasi behatolással kiegészítve* lehet végrehajtani (16). E műtét nagysága eléri, sőt a kettős behatolás miatt meg is haladja a klasszikus Dixon-féle elülső rectum-reszekciók nagyságrendjét és így átvezet az invazív eljárások csoportjába. Teljes bélelőkészítésre van szükség, a hospitalizáció azonos hosszúságú a nagy végbélműtétekével.

A műtéti letalitás 1–3%, a szövődmények döntő többsége septicus, vagy a kontinencia megőrzésével függ össze (4). Gyakran (10–15%) válik szükségessé az anastomosis időleges tehermentesítése (10).

A villosus adenoma miatt végzett *mély rectum-reszekció* módja és a műtétet kísérő komplikációk aránya megegyezik a malignus tumor miatt végzett azonos beavatkozásokéval. Ismertek adatok a villosus adenomák *endoszkópos* vagy *endoszkóposan asszisztált* mély rectum-reszekcióval történő eltávolítására is (9). Ezek a műtétek azonban még nem tekinthetők rutin eljárásoknak. Az onkológiai megfontolások, a carcinomás gócok lehetősége miatt, a villosus adenomák műtéte során is figyelembe veendők.

A rectum alsó harmadában elhelyezkedő nagy villosus adenomák jelentik a legnehezebb sebésztechnikai problémát. Ma már elfogadhatatlannak tartjuk a 15–20 éve sokszor túl könnyen indikált abdominoperinealis rectum-exstirpációkat. Ez az eljárás csak más módon végképp megoldhatatlan esetekben képezheti megfontolás tárgyát!

A 8–10 cm hosszú vagy ennél is hosszabb körkörös, a linea dentata vonalában kezdődő tumorok radikális kiirtásának módszere a hasüreg felől végzett mély *rectum-reszekció*, kiegészítve a *gát* és *has felől* együtt végrehajtott *mucosectomiával*. A bél folytonosságát *sigmoideoanostomával* lehet legbiztosabban helyreállítani. Alternatív lehetőség a gépi sigmoideorectostomia. A sigmából képzett „J" pouch szükségessége vita tárgya (15). Tapasztalatok szerint pouch-képzés után hamarabb áll helyre a kontinencia, de több a csak beöntésekkel megoldható székürítési képtelenség. Az „egyenes" anastomosisok után a pouch-képzéssel végzett műtétekhez képest csak az első év végére egyenlítődik ki a kontinenciakülönbség, de a betegek szinte kivétel nélkül képesek a spontán székürítésre (14). Saját beteganyagunkon egyenes anastomosissal 16/16 arányban értünk el kifogástalan vagy megfelelő sphincter-funkciót.

Sigmoideoanostoma-készítés után a remanens tumor és a recidívaarány rendkívül alacsony, ami nem mondható el a mély rectum-reszekciók géppel végrehajtott formájáról. Lehetséges, hogy a gép felhelyezésekor lesodródó sejtcsoportok okozzák ezt a különbséget, illetve egyes esetekben nem sikerül a gépet a tumor alsó széle alá vezetni, amit az operatőr nem vesz észre. Sokszor az a recidíva oka, hogy erre alkalmatlan betegeken a sebésztechnikailag könnyebb gépi reszekciót választják a nehezebb colonalis technika helyett.

A kis kiterjedésű recidívák viszonylag könnyen elláthatók TEM technikával (6), vagy transanalis műtéttel. Gépi reszekció után azonban a kapcsok átfedése miatt az anastomosis nehezen, néha egyáltalán nem tágítható fel a transanalis műtét elvégzéséhez szükséges mértékre. Azt is meg kell említeni, hogy a kis recidívák évekig benignusak maradhatnak, általában alig növekszenek, és csak kivételesen válik szükségessé az abdominoperinealis rectum-exstirpáció.

Az egyes műtéti típusok felsorolt pozitív és negatív tulajdonságai alapján a kis, az anushoz 5 cm-nél közelebb eső elváltozások eltávolítására elfogadhatónak tartjuk a transanalis excisiót, esetleg a rövid transanalis mucosectomiát. 5 cm felett a lumen körfogatának kevesebb, mint felét elfoglaló, 5–6 cm-nél nem nagyobb átmérőjű elváltozások kezelésére a TEM technikát ajánljuk. A nagy, mandzsettaszerű, mélyen kezdődő villosus adenomák eltávolítására leginkább a mély rectum-reszekció, két irányból végzett mucosectomia és coloanalis anastomosis látszik alkalmasnak. Ezek a tumorok relatíve ritkán fordulnak elő, radikális eltávolításuk nagy tapasztalatot igényel. Nem megfelelő műtéti technikával végzett beavatkozás után a korrekció lehetősége korlátozott. Ezért a nagy, mélyen fekvő villosus adenomák műtéti kezelése tapasztalt munkacsoport kezébe való.

IRODALOM: 1. *Baron, J. A.:* Large Bowel Adenomas: Markers of Risk and Endpoints J. of Cellular Biochemistry, 1996, *25S*, 142–148. – 2. *Barsotti, P., Schloegel, M., Ollier, J. CI. és mtsa:* Les facteurs prédictifs de récidive des tumeurs villeuses rectales opérées. J. Chir., 1994, *131*, 466–472. – 3. *Delile, P., Marche, CI., Edelmann, G.:* Les tumeurs villeuses du rectum et du colon Problémes diagnostiques et thérapeutiques. Ann. Chir., 1977, *31*, 829–842. – 4. *Galandiuk, S., Fazio, V. W., Jagelman, D. G. és mtsai:* Villous and Tubulovillous Adenomas of the Colon and Rectum. A Retrospective Review, 1964–1985. Am. J. Surg., 1987, *153*, 41–47. – 5. *Hyser, M. J., Gau, F. C.:* Endoscopic Nd: YAG Laser Therepy for Villous Adenomas of the Colon and Rectum. Am. Surg., 1996, *62*, 577–581. – 6. *Kakizoe, S., Kakizoe, K., Kakizoe, Y. és mtsai:* Rectal Expander-Assisted Transanal Endoscopic Microsurgery in Rectal Tumors. Surg. Laparoscopy and Endoscopy, 1998, *8*, 117–119. – 7. *Keck, J. O., Schoetz, D. J., Roberts, P. L. és mtsai:* Rectal Mucosectomy in the Treatment of Giant Rectal Villous Tumors. Diseases of the Colon and Rectum, 1995, *3*, 233–238. – 8. *Kreis, M. E., Jehle, E. C., Haug, V. és mtsai:* Functional Results After Transanal Endoscopic Microsurgery. Dis. Colon Rectum, 1996, *39*, 1116–1121. – 9. *Lezoche, E., Guerrier, M., Paganini, A. és mtsai:* Is transanal endoscopic microsurgery (TEM) a valid treatment for rectal tumors? Surgical Endoscopy, 1996, *10*, 736–741. – 10. *Meissner, K., Jirikowski, B., Szecsi, T.:* Der Paracoccygeale transsphinctere Zugang zum Rectum nach Mason: Gute Ergebnisse nur bei hochselektiver Indikationsstellung? Der Chirurg, 1996, *67*, 145–149. – 11. *Nagy A., Buess G.:* A transanalis endoszkópos műtéttechnika (sec. Buess) magyarországi első eredményei. Orv. Hetil., 1996, *137*, 2839–2843. – 12. *Nagy, A.:* Comparison of Functional Results of Ileostomy and Ileal Pouch-Anal Anastomosis Following Total Colectomy. Surg. Today, 1996, *26*, 377–380. – 13. *Nagy A., Bende J., Karácsonyi S.:* A mély rektumrezekciókat követő lokális tumorrecidívák okaikról és kezelésük lehetőségeiről. Orv. Hetil., 1990, *131*, 2247–2250. – 14. *Panis, Y., Perrin, H., Poupard, B. és mtsai:* Coloanal Anastomosis for Benign Lesions: Long Term Functional Results in 11 Patients. Eur. J. Surg., 1996, *162*, 555–559. – 15. *Pélissier, E. P., Bosset, J. F., Arbez-Gindre, F. és mtsai:* Résultats de l'anastomose colo-anale. Chirurgie, 1993–1994, *119*, 452–456. – 16. *Stabilini, I., Brigli, G., Bonomo, A. és mtsai:* L'accesso al retto per via posteriore e per via combinata addomino-posteriore: quando e perché. Minerva Chir, 1997, *52*, 499–502. – 17. *Steele, R. J. C., Hershman, M. J., Mortensen, N. J. és mtsai:* Transanal endoscopic microsurgery – initial experience from three centres in the United Kingdom. Br. J. Surg., 1996, *83*, 207–210.

(Nagy Attila dr., *Veszprém*, Kórház u. 1. 8201)

Prof. Aberwas feljegyzéseiből:

„Ami a természeti törvények kutatását illeti, a tudós sohasem feledkezzék meg arról, hogy nem ő a törvényhozó."

Megbízható hipnoszedatív hatás
Jó izomrelaxáció
Kitűnő lokális tolerálhatóság iv/im adagolás mellett

Dormicum®

midazolam

a vízoldékony benzodiazepin injekció

az anesztéziában és intenzív terápiában

Gyors hatású, a szervezetből gyorsan kiürülő altatószer. Antikonvulzív, anxiolitikus, izomgörcsoldó tulajdonsággal is rendelkezik. Terápiás tartománya széles. A midazolam 95%-a kötődik plazmafehérjékhez. A kiválasztás felezési ideje 1,5–2,5 óra. **HATÓANYAG:** 5 mg midazolamum 1 ml vizes oldatban, 15 mg midazolamum 3 ml vizes oldatban. **JAVALLATOK:** műtét előtti premedikáció, narkózisbevezetés, narkózis fenntartása. **ELLENJAVALLATOK:** hatóanyaggal szembeni túlérzékenység, valamint a terhesség első trimesztere. **ADAGOLÁS:** im. iv. alkalmazásra. Az intravénás injekciót lassan kell beadni (narkózisbevezetésre körülbelül 2,5 mg-ot 10 sec alatt, bázis-szedáció esetén 1 mg-ot 10 sec alatt). **MŰTÉT ELŐTTI PREMEDIKÁCIÓ: 1. intravénás alkalmazás**: premedikáció: helyi érzéstelenítésben végzett beavatkozás esetén nyugtatásra 2,5 mg iv., 5–10 perccel a műtét előtt. Szükség esetén további 1 mg-os dózisokat lehet beadni. **2. intramuszkuláris alkalmazás:** műtét előtt fájdalmat érző betegek esetén, a narkózis megkezdése előtt 30 perccel im. adva, önmagában, vagy antikolinerg szerekkel, esetleg analgetikumokkal kombinálva: *felnőtt dózis:* 0,07–0,1 mg/ttkg im., *gyermekeknek:* 0,15–0,20 mg/ttkg im. E dózisokat 30 perccel a narkózis megkezdése előtt kell beadni. **NARKÓZIS BEVEZETÉSE: 1. intravénás alkalmazás:** indukáló szerként a dózis 10–15 mg iv. **2. intramuszkuláris alkalmazás gyermekeknek:** ajánlott az altató és amnéziát kiváltó Dormicum® kombinációja ketaminnal (ataranalgézia). (Dormicum® 0,15–0,20 mg/ttkg im., ketamin 4–8 mg/ttkg im.) **NARKÓZIS FENNTARTÁSA: intravénás alkalmazás:** a megfelelő mélységű alvás fenntartásához további kis, iv. alkalmazott adagokra van szükség. **MELLÉKHATÁSOK:** a betegek általában jól tűrik. Az artériás vérnyomás, a pulzus és a légzés többnyire csak csekély mértékben változik. **GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁS: óvatosan adható**: neuroleptikumokkal, trankvillánsokkal, antidepresszánsokkal, hipnotikumokkal, analgetikumokkal. **FIGYELMEZTETÉS:** agyi organikus eltérés vagy keringési, légzési elégtelenségben szenvedő idősebb betegek esetében az adagját körültekintően kell meghatározni. Dormicum® alkalmazása – más gyógyszerekhez hasonlóan – a terhesség első három hónapjában ellenjavallt. Túladagolás esetén a Dormicum® hatását a benzodiazepin-antagonista Anexate® (flumazenil) felfüggeszti. **MEGJEGYZÉS:** ⊗ járóbeteg-ellátásban nem rendelhető, kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézetben (gondozóintézetben) alkalmazható. **CSOMAGOLÁS:** 10 db 1 ml-es amp. (5 mg), 5 db 3 ml-es amp. (15 mg). *A készítményről részletes információ az "Utmutató a gyógyszerkészítmények rendelésére c. kiadvány pótlapján található."* OGYI eng. száma: 3779/40/91.

Előállítja és forgalomba hozza:
EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG., Basel
licence alapján

EGIS

További információval rendelkezésre áll:
EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.
Termék osztály:
Levélcím: 1475 Budapest 10. Pf. 100.
Telefon: 260-2282. Telefax: 265-2192

A pszichoterápia és a fluoxetin hatékonysága obesitasban

Resch Mária dr.[1], Jákó Péter dr.[2], Sidó Zoltán dr.[2], Haász Péter dr.[2]

Jahn F. Dél-pesti Kórház, Budapest, IV. Pszichiátriai Osztály (osztályvezető főorvos: Kővári Edit dr.)[1]
Országos Sportegészségügyi Intézet, Budapest, Kondicionáló és Belgyógyászati Kutató Osztály (intézetvezető: Jákó Péter dr.)[2]

A pszichoszomatikus betegségek között számon tartott obesitas jelentős népegészségügyi probléma. A kövér (BMI > 30) férfiak száma az 1985–1988. és az 1992–1994. között végzett vizsgálatok adatai alapján megkétszereződött. Az obesitas etiológiájában jelentős szerepet kap a reaktív elhízás. Az ún. yo-yo szindróma hátterében gyakran található depresszió vagy más pszichés zavar. A fogyókúrázók önbizalomhiánya, testi elégedetlensége, feszültsége, szorongása közismert. A szerzők az Országos Sportegészségügyi Intézet Kondicionáló és Belgyógyászati Osztályán alapvetően a fogyni akarás szándékával jelentkező kövérek között végeztek (Hamilton Depresszió Skála, Hamilton Szorongás Skála, Evési Attitűdök Tesztje-26, Szubjektív Tünet és Mellékhatás Skála) szűrővizsgálatot. A középsúlyos és a súlyos depresszióban szenvedő kövérek között a belgyógyászati panaszok kezelése mellett fluoxetin (Floxet®) terápiát alkalmaztak, amelyet major depresszió és a társuló jelentős szorongás (Ham-A:12–14) esetén egyéni szupportív, illetve kognitív-viselkedés pszichoterápiával egészítettek ki. A vizsgált populációban (n = 29) a csak falásrohammal (purgatiós tünetek nélkül) rendelkezők prevalenciája 57%, a bulimia nervosa prevalenciája 3% volt. A terápia során a szorongás, a depresszió súlyossági fokának csökkenése, valamint a testtömegindex csökkenése között szoros a korreláció ($p < 0{,}023$, $F = 1{,}997$, $p < 0{,}034$, $F = 3{,}131$). A fluoxetinkezelés és a testtömegindex alakulása között is szignifikáns a korreláció (T_1: $p < 0{,}023$, T_2: $p < 0{,}03$, T_3: $p < 0{,}004$). A kezelt betegek a gyógyszerhatásként étvágycsökkenést, teltségérzetet jeleztek, és mérséklődött a falásrohamok száma.

Kulcsszavak: obesitas, fogyókúra, depresszió, szorongás, fluoxetin

Psychosomatic and fluoxetin treatment in obesity. Obesity as psychosomatic disease is a mass phenomenon. The number of obese males (BMI > 30) became doubled in the last ten years. In the etiology of obesity play an important role the reactive obesity. In the background of „yo-yo syndrome" often could be found depression, or other psychotic disorder. The low self-esteem, body dissatisfaction, tension, anxiety disorders is well-known in a slimming diet. Obese subjects (n = 29) who were admitted on their request with a view to losing weight were examined (Hemilton Depressive Scala, Hamilton Anxietas Scala, Eating Attitude Test) Physical Conditioning and internal Medicine Department of National Sports Medicine Institute, Budapest. Among obesities with mild and severe depression as treatment of somatic complications was used fluoxetine, in severe caeses and depression with severe anxiety was associated with supportive or cognitive-behavioral treatment. The prevalence of binge eating disorders were at 57% and bulimia nervosa was at 3% in using population (n = 29). Decreasing of anxiety and grade of depression significantly correlated with body mass index ($p < 0.023$, $F = 1.997$, $p < 0.034$, $F = 3.131$). The treatment of fluoxetine significantly correlated with body mass index (T_1: $p < 0.023$, T_2: $p < 0.03$, T_3: $p < 0.004$). The patients indicated their well being as fluoxetine reduced eating, satiety and lower binges.

Key words: obesity, dietary intake, depression, anxiety, fluoxetine

Az elhízás, a kövérség mindennapi életünk problémáihoz tartozik. Úgy is mondhatjuk, a téma – a finom falatok között – az asztalon hever.

Az obesitas jelentőségét igazolják az epidemiológiai adatok. *Zajkás és mtsa* közel tíz év távlatában végzett összehasonlító eredményei alapján a férfiak között a kövérek (BMI > 30 kg/m^2) száma megkétszereződött (11,6%-ról nőtt 21,0%-ra). A nőknél ezen adat diszkrétebb emelkedése (18,1%-ról 21,1%-ra) mellett az enyhén túlsúlyosak (BMI < 25 kg/m^2) csaknem megháromszorozódása (3,4%-ról nőtt 8,8%-ra) érdemel figyelmet. Összességében a lakosságból a férfiak 62,9%-a, a nők 49%-a, tekinthető túlsúlyosnak (26).

Sokáig az obesitas súlyos szomatikus szövődményei miatt érdemelt figyelmet. Éppen ezért a vizsgálatok zöme nem az etiológiát, epidemiológiát kutatta, hanem a krónikus obesitas következményeként jelentkező szöveti-szervi-szervezeti betegségeket (például systolés hypertonia, cardialis ischaemia, angina pecto-

Rövidítések: AN = anorexia nervosa; BED = binge eating disorder (csak falásrohammal rendelkezők, súlycsökkentő módszerek alkalmazása nélkül); BN = bulimia nervosa; BMI = body mass index; EAT-26 = Evési Attitűdök Tesztje-26; Ham-A = Hamilton Anxiety Scale; Ham-D = Hamilton Depression Scale; T_0 = beválasztási periódus; T_1, T_2 = a vizsgálat első, második... hete; SSRI = selective serotonine reuptake inhibitor

ris, myocardialis infarctus, csökkent glükóztolerancia, diabetes mellitus, colorectalis carcinoma) (2).

Számos tanulmányban a pszichoszomatikus obesitas komorbiditása a különböző pszichés betegségekkel (anxietas, dysthymia, depresszió) magas (1, 9, 11, 13, 16, 26). *Pine és mtsai* (16) több mint 700 fiatal (átlagéletkor 22 év) esetében vették sorra az obesitasra prediszponáló tényezőket, faktorokat. Azt tapasztalták, hogy a serdülőkori viselkedészavarok (testképzavar, önértékelési problémák, táplálkozási magatartás zavarai) hajlamosítanak az elhízásra, ami szoros korrelációt mutat az affektivitással. *Musante és mtsai* (14) adatai szerint a fogyókúrázó kövérek között (n = 1184) a súlyosabb depresszióhoz az evési szokások nagyobb mértékű kontrollzavara, szabályozási zavara társul, valamint erősebb a hajlam az érzelmileg és a szociálisan szabályozatlanabb, rendszertelenebb evés elfogadásához is. Az egyes jellemzők nem szerinti megoszlásánál azt találták, hogy míg a kövér nőknél a negatív érzelmek rombolták szét a normál evési szokásokat, és a faláspurgálás dinamizmusa provokálta a depressziót, addig a férfiaknál főként a szociális és a fizikai elégtelenség-érzéshez kapcsolódott az evési zavar (ami inkább csak zabálás, súlycsökkentő manőverek nélkül), és ez vezethetett a súlyos fokú depresszióhoz. *Resch és mtsa* (17) fogyasztóprogramban részt vevő kövérek (n = 154) között 49%-ban talált dysthymiát, depressziót, ahol a súlyos és középsúlyos fokú depresszió prevalenciája 16% volt. *Ricca és mtsai* (19) szignifikánsan magasabb depresszió prevalenciát találtak a kövérek között a nem kövér kontrollcsoporthoz képest ($p < 0,005$). Az evészavarok szubklinikai formáinak prevalenciája is ebben a csoportban volt szignifikánsan magasabb.

Tény, hogy a kóros evési szokások talaján kialakult obesitas depresszióval együtt történő előfordulása jelentős, azonban a súlyfeleslegtől való megszabadulás során a fokozódó önértékelési problémák, insufficientia-érzés, affektív zavar is szerepet játszanak a depresszió mélyülésében, s tovább rontják, fixálják a patológiás táplálkozási szokásokat. A tanulmány célja, hogy felhívja a figyelmet a kövérség pszichés hátterére, ahol a terápiát antidepresszánsokkal (SSRI-szerek) kiegészítve – súlyosabb esetekben pszichoterápiával kombináltan –, hosszabb távon tartósabb sikert eredményezhet.

Módszerek

Az Országos Sportegészségügyi Intézet (OSEI) Kondicionáló és Belgyógyászati Osztályán alapvetően a fogyni akarás szándékával jelentkező kövérek (BMI > 25 kg/m^2) között végeztünk önkontrollos vizsgálatot.

A vizsgálat első részében (1–2 nap) került sor az ún. toborzásra, vagyis a fluoxetin (Floxet®) terápiában részesülő személyek kiválasztására. Ennek során egyrészt laboratóriumi, belgyógyászati és neuropszichiátriai vizsgálat készült, másrészt a klinikai interjúval feltárt ismeretek (demográfiai adatok, egyéb betegségek és kezelések, gyógyszerérzékenység és addikció, terhesség, szoptatás) rendszerezése és kiértékelése is megtörtént. A második rész a tulajdonképpeni terápiás szakasz, ami 24 hétig tartott.

A szűrővizsgálatban felhasznált tesztek

1. Szubjektív Tünet (és Mellékhatás) Skála: hét csoportba (pszichés, motoros, cardialis, gastrointestinalis, urogenitalis, érzékszervi és egyéb vegetatív) rendszerezve pontozza az adott időre vonatkozó tüneteket és panaszokat.
2. Hamilton Szorongás Skála (Ham-A): 14 tételt tartalmaz, melyből 7 tétel az ún. „szomatikus", 7 pedig az ún. „pszichés" szorongást vizsgálja. A rövid interjúk során a terapeuta pontozza a válaszok súlyosságát. Az egyes tételekre adott értékeket összeadva a szorongás mértékére (5 pont alatt nincs, 6 és 14 pont között enyhe, 14 pont felett súlyos) kap számszerű választ (9).
3. Hamilton Depresszió Skála (Ham-D): 17 tétele a depreszszió súlyosságát, bűntudatérzést, suicid tendenciát, alvászavart, aktivitáscsökkenést, szorongást, szomatikus tüneteket, súlyvesztést és betegségtudatot mér. Ebben a tesztben is a terapeuta értékeli az elhangzottakat. A 14 pont feletti összpontszám a középsúlyos, a 25 pont feletti a súlyos depressziót jelöli (10).
4. Evési Attitűdök Tesztje-26 (EAT-26): Ez az önkitöltő kérdőív 26 tételben az evészavarok tüneteit, jelenségeit, illetve az evési szokásokat méri fel. A hatpontos Likert-típusú skálán a szélső értékeket 1–2–3 ponttal jelölik, így az összpontszám $26 \times 3 = 78$ lehet. 20 pont és a felette levő értékek jelentenek magas kockázatot, hajlamot, prediszpozíciót az evészavar szempontjából (6, 7).

Eszerint a beválasztási feltételeknek azok a személyek tettek eleget, akik egyrészt a Szubjektív Tünet Skála tételei alapján megkapták a depresszió diagnózisát, másrészt a Ham-D skálában minimum 15, illetve a Ham-A skálában maximum 18 összpontszámot értek el.

A beválasztási feltételeknek megfelelő, azaz súlyos vagy középsúlyos depresszióban szenvedő betegek (n = 29) a jellemző belgyógyászati betegségek, szövődmények testreszabott kezelésén túl antidepresszáns Floxet® (fluoxetin) terápiában részesültek. A kezdő gyógyszerdózis 20 mg volt, lehetőség szerint reggelenkénti bevétellel. (Munkaköréből adódóan 1 beteg szedte a gyógyszert rendszeresen napközben.) A továbbiakban a terápiás hatástól és az esetleges nem kívánatos mellékhatástól függően történt a dózis emelése, illetve csökkentése, szintén fokozatosan, 20 mg-onként. A vizsgált populációban a maximális napi dózis 40 mg volt (n = 10), 4 betegnél maradt ez a fenntartó adag. Azokban az esetekben, ahol a depresszió súlyos fokú volt, nagyobb mértékű szorongással, jelentős testképzavarral társult, a kezdeti terápiát 1–2 hétig alprazolammal egészítettük ki (n = 9). 11 betegnél a vizsgálat által standardizált kontrollokon túl egyéni szupportív terápiát (n = 11) és kognitív-viselkedés terápiát (n = 3) alkalmaztunk. A „standard kontroll" az első, a második, 4., 6., 12. és 24. héten az aktuális állapot (tünetek, mellékhatások) felmérését és ennek megfelelő gyógyszeradást jelentette. Az egyéni szupportív terápia kb. 50 percig tartó, tünetorientált terápiás ülésekből állt, amelyek során a testsúly helyreállítása volt a cél, ezáltal megszűnt az alacsony önértékelés, az alkalmatlanság, az elhagyatottság megsemmisítő érzése. Fontos a terapeuta pozitív, támogató hozzáállása, a súlycsökkentésnél a testalak, a kitartás és az akarat dicsérete. „Betegnaplót" 15-en töltöttek ki. Ebben az aktuális panaszukat és a saját maguk által megítélt hangulatot-közérzetet jelezték. Közülük hárman vettek részt kognitív-viselkedés terápiában: 1. bulimiás nő (párkapcsolati krízis, autista gyermek), 2. fiatal nő (vegetatív szomatoform diszfunkció, BED, identitászavar, a felnőtté válás krízise), 3. középkorú férfi (3 szív-bypass műtét, súlyos hypochondriasis). A kezelés elsősorban a táplálkozási szokások, az önkontroll, a külalak, illetve az asszertivitás hiánya, az alacsony önértékelés, a külső elvárások feltétlen teljesítése, perfekcionizmus területét ölelte fel, az önmegfigyelés, feladatadás, operáns kondicionálás és a szociális kompetencia-tréning technikák alkalmazásával. (Minden esetben a súlycsökkentés ütemét úgy határoztuk meg, hogy az első hónapban még heti 1–1,5 kg, majd ezután havi 2 kg legyen.)

Az állapotváltozást rendszeres testsúly- (testtömegindex), vérnyomás- és pulzusmérés, valamint klinikai interjúval alátámasztott tesztek segítségével követtük nyomon *(1. táblázat)*. Bár nem volt alapvető beválasztási feltétel az evészavar megléte, a klinikai interjúval alátámasztott EAT-26 segítségével szűrtük a BED és a BN prevalenciát, és a táplálkozási magatartásban a fluoxetinterápia hatására beállt tüneti változást értékeltük.

1. táblázat: A beválasztási perióduskor és a tanulmány teljes időtartalma alatt felhasznált tesztek és vizsgálatok

	T_0	T_1	T_2	T_4	T_6	T_{12}	T_{24}
1. Demográfiai adatok	*						
2. Szubjektív tünet és mellékhatás skála	*	*	*	*	*	*	*
3. Hamilton Depresszió Skála (Ham-D)	*			*	*	*	*
4. Hamilton Szorongás Skála (Ham-A)	*						*
5. Evési Attitűdök Tesztje-26 (EAT-26)	*				*	*	*
Laborvizsgálat	*						*
EKG	*						
RR és pulzusmérés	*	*	*	*	*	*	*

* az indexszámmal ellátott T időpontok a vizsgálati hetet jelölik

A vizsgálatban részt vevők a megfelelő tájékoztatást követően a „Beleegyező nyilatkozat" aláírásával igazolták a kezelés önkéntességét.

Statisztikai módszerek

SPSS programcsomag felhasználásával végeztünk számítógépes statisztikai elemzést. Leíró statisztikával készült a demográfiai jellemzők (kor, magasság, testsúly), valamint az egyes tesztek (EAT-26, Ham-A, Ham-D) maximum- és minimumértékeinek, a számolt átlagoknak az összesítése. Egy mintás t-próbával az egyes vizsgálati fázisokban kapott BMI, EAT-26, Ham-D, Ham-A, vérnyomás- és pulzusértékeket, az alkalmazott fluoxetindózist hasonlítottuk össze. Szignifikáns az összefüggés, ha $p < 0,05$ (21).

Eredmények

A szűrővizsgálatok alapján a középsúlyos és a súlyos fokú depresszióban szenvedő, fogyni akaró kövér betegek (n = 29) között komplex, pszichoszomatikus megközelítésű terápiát alkalmaztunk.

2. táblázat: Demográfiai adatok (n = 29, T_0)

	Nők (n = 22)	Férfiak (n = 7)	Összesen (n = 29)
Kor (év)	43 (21–67)*	46 (30–56)	44 (21–56)
Magasság (m)	1,64 (1,6–1,7)	1,77 (1,65–1,85)	1,67 (1,6–1,85)
Testsúly (kg)	101 (72–112)	126 (96–186)	107 (72–186)
Testtömegindex (BMI) (kg/m^2)	37,5	40,2	38,4 (26,4–57,4)

* a zárójelben szereplő számadatok szélső értékek

A demográfiai jellemzőket (kor, magasság, testsúly) a *2. táblázat* összegzi. Ezek az adatok a beválasztási periódusban (T_0) felvett értékeket tükrözik. A nemek szerinti megoszlást tekintve szembetűnő a férfiak magasabb testsúly- és az ebből számított testtömegindex átlaga. Figyelemreméltó továbbá, hogy a vizsgálatban résztvevők 83%-ának (n = 25) volt magasabb a testtömegindex értéke, mint 30 kg/m^2. A klinikai interjúval alátámasztott EAT-26 teszt adatai alapján 56,7% (n = 17) volt a binge eating disorder és 3,3% (n = 1) a bulimia nervosa prevalenciája a vizsgált populációban.

3. táblázat: A szorongás, a depresszió és az evészavarok súlyossági foka a klinikai interjúval alátámasztott tesztek adatai alapján

Tesztek	Időpont	N	Minimum-érték	Maximum-érték	Átlag (± SD)
Ham-A	T_0*	29	4	14	8,6 (2,51)
	T_{24}	20	1	5	2,94 (1,03)
Ham-D	T_0	29	15	29	18,7 (3,93)
	T_4	28	1	20	11,6 (4,43)
	T_6	24	0	23	7,67 (4,96)
	T_{12}	23	2	13	5,0 (2,68)
	T_{24}	20	2	6	3,65 (1,27)
EAT-26	T_0	29	3	34	18,23 (8,4)
	T_6	24	1	34	9,75 (7,81)
	T_{12}	22	0	11	4,32 (2,82)
	T_{24}	20	0	6	3,06 (1,92)

* az indexszámokkal ellátott T-értékek a vizsgálat heteit jelölik

A fluoxetinkezelés során a szorongás, a depresszió és az evészavar súlyossági fokának alakulását szemlélteti a *3. táblázat*. Az alkalmazott terápia hatását a tüneti kép változása jelzi, amit az egyes vizsgálati periódusokban felvett pontozó skálák tesznek számszerűvé és ezáltal statisztikailag értékelhetővé.

A testtömegindex alakulása ($T_0 = 38,4$, $T_4 = 34,4$, $T_{12} = 33,9$) és a klinikai interjúval alátámasztott EAT-26 teszt eredményei között szoros a korreláció. Szignifikáns volt a 6. héten ($p < 0,001$, $F = 2,613$) és a 24. héten ($p < 0,006$, $F = 1,348$). A falási epizódok csökkenésével tehát jelentősen csökkent a testsúly. Figyelemreméltó, hogy a csak gyógyszeresen kezelt betegek BMI-átlaga a negyedik héten nagyobb mértékű csökkenést mutatott azoknál, akik gyógyszer mellett plusz pszichoterápiában is részt vettek (34,4/36,8).

További szoros összefüggés volt mérhető a testtömegindex változása és a Ham-A skála szerinti szorongás (T_0-T_{24}: $p < 0,031$, $F = 1,997$), illetve a Ham-D skála szerinti depresszió (T_6: $p < 0,034$, $F = 3,131$ és T_{12}: $p < 0,038$, $F = 1,283$) között. A szorongás, a depresszió mérséklődésével egyidejűleg csökkent a falási epizódok száma, a szénhidrátnassolás, ami segítette a fogyást, miáltal erősödött az önbecsülés, a pozitív önértékelés, s ez további hangulat-kedélyállapot-javuláshoz vezetett. Eszerint szignifikáns korreláció várható a testtömegindex-változás és a fluoxetin (Floxet®) terápia között, amit a *4. táblázat* mutat be.

4. táblázat: A testtömegindex-változás és a fluoxetinterápia (20–40 mg) közötti korreláció

Idő (hetek)	T_1	T_2	T_4	T_6	T_{12}	T_{14}
p*	0,023	NS+	NS	0,03	0,004	0,04
F	41,481	6,27	2,001	6,907	70,000	15,802

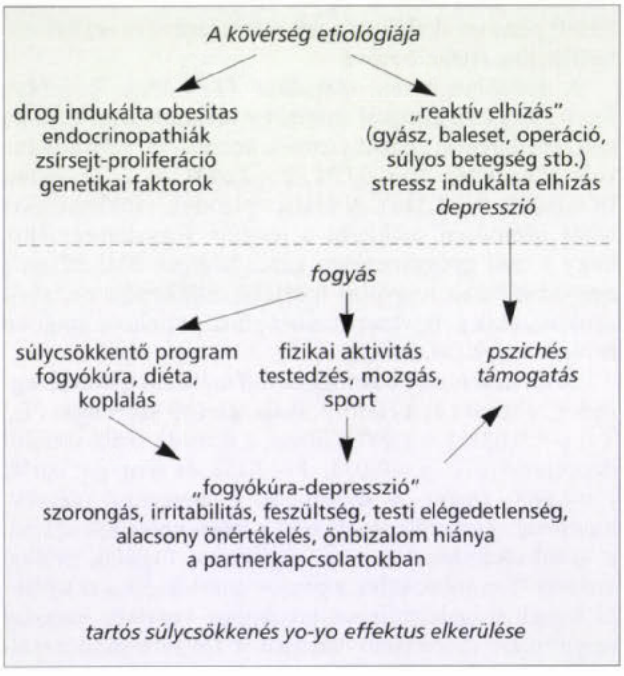
*$p < 0,05$ – szignifikáns
+NS: nem szignifikáns
T: a vizsgálati idő hetekben

Megjegyzendő, hogy a páciensek a vizsgálat első hetét (= T_1) kórházban töltötték. Ezalatt nemcsak kivizsgálás és terápiabeállítás történt, hanem az egyénre szabott

étrend összeállítása (szénhidrátbevitel-megszorítás) és a helyes mozgáskultúra kialakítása is. A T_1 időpontban kapott szignifikanciaérték ezt is tükrözi.

Megbeszélés

Az obesitas etiológiájában jelentős szerep jut a stresszfaktoroknak. Így az ún. „reaktív elhízás" előfordulási gyakorisága (ahol a szorongás és a depresszió is megtalálható a kövérség hátterében) nagyobb, mint az organikus eredetű elhízás. Másrészt az obesitas terápiájában alapvető kívánalom a szövődmények (szomatikus és pszichés) kezelése mellett a testsúly csökkentése. A fogyókúrák, a különböző diéták során az ún. „fogyókúra depresszió", az önbizalomhiány, a testi elégedetlenség, az alacsony önértékelés, szorongás, feszültség mint jelentős pszichés tényezők jelentkezhetnek *(1. ábra)*. Ez lehet az egyik oka a fogyókúrák hosszú távú kudarcának, azaz a yo-yo szindróma (= kezdeti súlycsökkenést a kiindulási testsúlynál nagyobb mértékű hízás követ) fellépésének (4, 22, 25).



1. ábra: A „hízás–fogyás" dinamizmusának pszichés komponensei

Bartlett és mtsai kövér nők (n = 130) ciklikus súlyingadozásait követték nyomon (1). Azt tapasztalták, hogy jelentősebb volt a súlyváltozás, ha a hízás és az ehhez kapcsolódó diétázási szokások már fiatalabb korban elkezdődtek, szignifikánsan nőtt a BED prevalenciája, valamint a társuló depresszió súlyossági foka. *Ho és mtsai* a kövérek között (n = 156) végzett súlycsökkentő programjuk során a résztvevők vizsgálatból való kilépésére, illetve bennmaradására kerestek magyarázatot. Tapasztalataik szerint fontos lépést jelent a BED és a depresszió differenciáldiagnózisa, valamint a megfelelő terápia (11).

Az általunk vizsgált populációban 17/29 esetben találtunk az obesitas mögött binge eating disorder (BED) és egy esetben bulimia nervosa kórképet. A csak falásrohammal küszködők között (BED) szorosabb kontrollal és az egyéni szupportív terápiával elérhető volt a vizsgálatban való bennmaradás. A kognitív torzulások feltérképezésével, a túlevést mint tünetet fenntartó operáns tényezők felismerésével és ezek korrigálásával, illetve az alternatív viselkedésmódok kidolgozásával nemcsak a testsúly csökkenése, hanem az alacsonyabb testsúly hosszú távú megtartása is elérhető volt. Ezen betegek állapotának alakulása ahhoz az öreg járgányhoz lehet hasonlatos, amelyik egy nehézkes nekirugaszkodás után lendületes megugrik, majd lassan, komótosan döcög előre. A szerzők szerint a „lendület ereje" a fluoxetinhatás, amely először az első hónap végén mérhető, majd a 6. és a 12. héten. A „komótos, de biztos előredöcögés" pedig a kitartó pszichés támogatás eredménye. A betegek visszajelzésein alapuló statisztikai mérések adatai igazolták ezt *(4. táblázat)*. *Cerulli, J. és mtsai* az 1990–1997 közötti angol nyelvű irodalmat áttekintve az obesitas terápiájában használt gyógyszereket, az ismert elveket, elméleteket összegezték. Többek között arra a következtetésre jutottak, hogy az adrenerg és/vagy szerotonerg gyógyszerek átlag 10–15%-os súlycsökkenést eredményeznek az alapanyagcserét serkentő, anorexigén, jóllakottságérzést keltő hatásuknál fogva (3). *Huang és mtsai* egészséges tajvani kövérek (n = 60) diétáját egészítették ki napi egyszeri 60 mg dózisú fluoxetinnel. Ebben a csoportban nagyobb mértékű testsúlycsökkenést tapasztaltak, szemben a kontrollcsoportként használt azon kövérekben, akik csak diétán voltak, és gyógyszert nem szedtek ($-5{,}75 \pm 0{,}69$ vs. $-3{,}06 \pm 0{,}59$, $p = 0{,}0033$). Mellékhatásként étvágycsökkenést és nauseát jegyeztek le, de ezek nem voltak olyan mértékű panaszok, hogy miatta a terápiát meg kellett volna szakítani. Összességében elmondható, hogy ők a fluoxetint az obesitas rövid távú terápiájában tolerálhatónak és hatékonynak találták, és az alacsony kalóriájú diéta mellé kiegészítésül ajánlják (12).

Saját hosszanti követéses vizsgálatunkban a páciensek leggyakoribb tünetként csökkent étvágyról, illetve hamarabb jelentkező teltségérzésről számoltak be. Kellemetlen panaszként többen szájszárazságot említettek. Egy páciens jelzett súlyos diarrhoeát, ami néhány napos gyógyszeres támogatást követően rendeződött. A fellépő mellékhatások miatt azonban egyetlen esetben sem kellett megszakítani a terápiát.

Ricca és mtsai SSRI-szert (sertraline) kognitív viselkedés terápiával kombináltan használtak kövérek (n = 60) csoportjában. A gyógyszert szedők testtömegindexe nagyobb mértékű csökkenést mutatott a kontrollhoz képest. A sertraline hatása az evési zavarokra ugyanolyan mértékű volt a deprimált, mint a hangulati zavarokban nem szenvedő kövérek körében. A szerzők az SSRI szereket a súlyos obesitas első hónapjaiban, mint adjuváns terápiát javasolják (20). *Greeno és mtsa* kettős-vak placebokontrollált vizsgálataiban a fluoxetin hatásaként csökkent falást, hamarabb jelentkező jóllakottságérzést és a negatív hangulat mérséklődését írták le. A szerzők a fluoxetint rövid távú terápiaként ajánlják a falásrohamokról rendszeresen beszámolók és a kövérek fogyásának első heteiben (8). Figyelemreméltó a cukorbetegség, az evészavarok (obesitas, BED, BN) és a depresszió kapcsolata. *Vila és mtsai* az IDDM-obes betegek között magas prevalenciát talált a dysthymia, szorongás, depresszió (16–18%) területén. Az evészavarok (BED, BN) komorbiditása szintén magasabb volt a kontrollcsoporthoz képest (24).

Maheux, P. és mtsai a napi 60 mg fluoxetin-adással a NID-DM-obesek között az inzulin-szenzitivitás szignifikáns fokozódását tapasztalták a placebokezelt kontrollcsoporthoz viszonyítva ($p < 0,03$) (13).

Összességében elmondható, hogy az obesitas bizonyos alcsoportjában a depresszió és a szorongás magas komorbiditása miatt ajánlatos az antidepresszáns kezelés. Első választandó szerként az SSRI szerek (például fluoxetin) adása javasolt, ami a súlyosabb esetekben kiegészítendő (szupportív, kognitív-viselkedés terápia) pszichoterápiával. A szerzők felhívják a figyelmet a differenciáldiagnózis fontosságára, az obesitashoz társuló depresszió, szorongás, BED, BN jelentőségére.

A kövéreknél e gyógyszer „rutinszerű" alkalmazása óvatosságra int.

Fontos a több szakemberből álló kollektív együttműködés.

IRODALOM: 1. *Bartlett, S. J., Wadden, T. A., Voght, R. A.:* Psychosocial consequences of weight cycling. J. Consult. Clin. Psychol., 1996, *64*, 587–592. – 2. *Bender, R., Trautner, C., Spraul, M. és mtsai:* Assessment of excess mortality in obesity. Am. J. Epidemiol., 1998, *147*, 42–48. – 3. *Cerulli, J., Lomaestro, B. M., Malone, M.:* Update on the pharmacotherapy of obesity. Ann. Pharmacother., 1998, *32*, 88–102. – 4. *Eldrede, K. L., Agras, W. S.:* Weight and shape overconcern and emotional eating in binge eating disorder. Int. J. Eat. Disord., 1996, *19*, 73–82. – 5. *Eldredge, K. L., Stewart, Agras, W., Arnow, B. és mtsai:* The effects of extending cognitive-behavioral therapy for binge eating disorder among initial treatment nonresponders. Int. J. Eat. Disord., 1997, *21*, 347–352. – 6. *Garner, D. M., Garfinkel, P. E.:* The Eating Attitudes Test: An index of the symptoms of anorexia nervosa. Psychol. Med., 1979, *9*, 273–279. – 7. *Garner, D. M., Olmsted, M. P., Bohr, Y. és mtsai:* The Eating Attitudes Test: Psychosomatic features and clinical correlates. Psychol. Med., 1982, *12*, 871–878. – 8. *Greeno, C. G., Wing, R. R.:* A double-blind, placebo-controlled trial of the effect of fluoxetine on dietary intake in overweight women with and without binge eating disorder. Am. J. Clin. Nutr., 1996, *64*, 267–273. – 9. *Hamilton, M.:* The assessment of anxiety by rating. Brit. J. Med. Psychol., 1959, *32*, 50–55. – 10. *Hamilton, M.:* A rating scale for depression. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1960, *23*, 56–62. – 11. *Ho, K. S., Nichaman, M. Z., Taylor, W. C. és mtsai:* Binge eating disorder, retention, and dropout in an adult obesity program. Int. J. Eat. Disord., 1995, *18*, 291–294. – 12. *Huang, C. C., Chian, C. Y., Lin, J. D.:* Short-term treatment of obesity with fluoxetine as a supplement to a low calorie diet. Chang, Keng. I. Hsueh., 1998, *21*, 50–56. – 13. *Maheux, P., Ducros, F., Bourque, J. és mtsai:* Fluoxetine improves insulin sensitivity in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus independently of weight loss. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 1997, *21*, 97–102. – 14. *Musante, G. J., Costanzo, P. R., Friedman, K. E.:* The comorbidity of depression and eating dysregulation processes in a diet-seeking obese population: a matter of gender specificity. Int. J. Eat. Disord., 1998, *23*, 65–75. – 15. *Mussell, M. P., Mitchell, J. E., de-Zwaan, M. és mtsai:* Clinical characteristics associated with binge eating in obese females: a descriptive study. Int. J. Obes. Rehab. Metab. Disord., 1996, *20*, 324–331. – 16. *Pine, D. S., Cohen, P., Porook, J. és mtsai:* Psychiatric symptoms in adolescence as predictors of obesity in early adulthood: a longitudinal study. Am. J. Public. Health., 1997, *87*, 1303–1310. – 17. *Resch M., Sidó Z.:* Obesitas a pszichoszomatikus tükör előtt. A bulimia nervosa, a depresszió és a személyiségzavarok előfordulási gyakorisága az obesek között. LAM, 1997, *7*, 802–807. – 18. *Resch, M., Haász, P., Sidó, Z.:* Obesity as psychosomatic disease. Eur. Psychiat., 1998, *13*, Suppl. 4., 315. – 19. *Ricca, V., Manucci, E., Di Bernardo, M. és mtsai:* Psychopathological and clinical features among the ambulatory population of obese patients. Minerva. Psychiatr., 1996, *37*, 53–58. – 20. *Ricca, V., Mannucci, E., Di Bernardo, M. és mtsai:* Sertraline enhances the effects of cognitive-behavior treatment on weight reduction of obese patients. J. Endocrinol. Invest., 1996, *19*, 727–733. – 21. SPSS Inc. SPSS Base system reference guide release 6.0. Chicago: SPSS 1993. – 22. *Surwit, R. S., Feinglos, M. N., McCaskill, C. C. és mtsai:* Metabolic and behavioral effects of a high-sucrose diet during weight loss. Am. J. Clin. Nutr., 1997, *65*, 908–915. – 23. *Túry F., László Zs., Szendrey G. és mtsai:* Bulimiás vonások obesitasban. LAM, 1992, *2*, 454–458. – 24. *Vila, G., Robert, J. J., Nollet-Clemencon, C. és mtsai:* Eating and emotional disorders in adolescent obese girls with insulin-dependent diabetes mellitus. Eur. Child. Adolesc. Psychiatry., 1995, *4*, 270–279. – 25. *Wurtman, R. J., Wurtman, J. J.:* Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. Obes. Res., 1995, *3*, Suppl. *4*, 477–480. – 26. *Zajkás, G., Bíró, G.:* Some data on the prevalence of obesity in Hungarian adult population between 1985–1988 and 1992–1994. Z. Ernährungwiss, 1998, *37*, Suppl. 1, 134–135.

(Resch Mária dr., *Budapest*, Bajcsy-Zs. út 22. III/6. 1051)

„Az átmenet a tapasztalattól annak megítéléséig, a megfigyeléstől annak alkalmazásáig olyannyira veszélyes, mint áthaladni egy szoroson, ahol az emberre saját belső ellenségei leselkednek: a képzelet, a türelmetlenség, előítélet, merevség és önelégültség."

Goethe

BANG.

BANG.

BANG.

A Ciprobay így intézi el a húgyúti fertőzéseket.

Elsöprő, abszolút baktericid hatás. A Ciprobay hatékonyan és gyorsan elpusztítja a húgyúti fertőzések kórokozóit. Míg egyre több antibiotikumnál gondot okoz a rezisztencia, a Ciprobay a legtöbb magyarországi húgyúti infekciót okozó törzs ellen hatásos. Egyszerű, akut fertőzésekben, cystitisben a 3 napos Ciprobay kezelés ma a leggyorsabb megbízható terápiát jelenti.

Abszolút Baktericid Erő

Ciprobay®

Bayer

Bayer Hungária Kft. 1012 Budapest, Pálya utca 4-6. Tel.: 212-1540

VITATOTT KÉRDÉSEK

Az alsó végtag harmadik vénás rendszere és klinikai jelentősége

Bihari Imre dr.

Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Budapest, Szív- és Érsebészeti Klinika (igazgató: Tomcsányi István dr.)

A mélyvénák trombotikus elzáródása, illetve aplasiája esetén a felületes vénák kitágulnak, emiatt billentyűik gyakran elégtelenné válnak. A billentyűk elégtelensége következtében a vénás vér nemcsak a szív, hanem a boka irányába is áramlik. Ilyen esetekben a felületes rendszer nem segíti, hanem tovább terheli a végtag vénás rendszerét. A kérdés tehát az, vajon ilyenkor a varicosus vénák gyökeres eltávolítása javítja-e a vénás keringést vagy végzetesen rontja. Új vizsgálóeljárást dolgoztunk ki, amelynek során vérnyomásmérő mandzsettát helyeztünk a végtagra, majd felfújtuk, és a beteg ezzel sétált. Amennyiben a vizsgálat során panaszmentes maradt, akkor a varicosus vénák gyökeres eltávolítása veszély nélkül elvégezhető volt, sem a műtét alatt, sem azt követően nem észleltünk vénás keringési zavart, a mélyvénás keringés hiánya és a felületes varixok gyökeres eltávolítása ellenére. Mindezek alapján megállapítható, hogy mélyvénás keringés hiányában nemcsak a felületes, hanem a subfascialis térben is kialakulnak collateralis vénák, amelyek önállóan is képesek a végtag vénás keringését fenntartani, ez az alsó végtag harmadik vénás rendszere.

Kulcsszavak: varicositas, mélyvénák, varicectomia, poszttrombotikus syndroma, mélyvéna aplasia, collateralisok

The third venous system of the lower limb and its clinical significance. In deep venous thrombotic and aplasia cases superficial veins become dilated. With the resulting incompetence of the valves, venous blood stream is not directed to the heart, but to the ankle as well. In these cases the superficial system does not support the venous drainage of the limb, but gives a further load. The question is if one can ameliorate the venous drainge with removal of insufficient varicose veins, or does it make the outcome worse? A new examination was developed to determine if collateral veins in the subfascial space are enough to drain the venous blood of the limb. A tensiometer cuff was placed on the limb and inflated. The patient was asked to walk, if it was performed without complaints then the results was negative and the superficial veins were removed. In these cases no venous disturbances were detected during the operation or following that, in spite of the absence of deep venous circulation and radical removal of varicose venous bed. It means, that in the absence of deep venous circulation develops a collateral circulation not only in the subcutaneous, but in the subfascial space as well and it can alone maintain the venous drainage of the limb, this is the third venous system of the leg.

Key words: varicose veins, varicectomy, deep veins, postthrombotic syndrome, deep vein aplasia, collateral veins

Azok számára, akik *Lenhossék* (18), *Kiss Ferenc* (16) vagy *Szentágothai* (26) műveiből tanulták az anatómiát, meglepő lehet, hogy egy egész vénás rendszer került el figyelmüket. Jelen közleményünk célja mégis annak bemutatása, hogy az alsó végtagban három, egymástól függetlenül is működőképes vénás rendszer van: a mélyvénák, a felületes vénák és egy harmadik, ún. collateralis vénás rendszer.

1. *Mélyvénák.* Az alsó végtag vénás vérét normális körülmények között elsősorban a mélyvénás rendszer szállítja a szív felé. Ezekben az erekben állandó, lassú áramlás van, amely az ereken kívüli tényezőktől – elsősorban a környező izmok működésétől – függően időnként felgyorsul. A mélyvénás áramlás megállása, például thrombosis következtében vagy egy ligatura felhelyezésével azonnali, súlyos vérkeringészavart okoz a végtagban.

2. *Felületes vénák.* Az alsó végtag másik vénás rendszere a felületes visszeres rendszer. Ezekben az erekben nem mindig van áramlás, ezért trombotikus elzáródásuk, lekötésük vagy kiterjedt műtéti eltávolításuk nem okoz keringészavart a végtagban. A mélyvénák működésének hiányában fokozatosan átveszi azok feladatát, és elvezeti a végtag vénás vérét.

3. *Subfascialis collateralis rendszer.* Az újabb klinikai kutatások eredménye az alsó végtag harmadik vénás rendszerének felfedezése. Ez egy olyan collateralis rendszer, amely a mélyvénák keringésének akadálya esetén hónapok alatt épül ki. Részben anatómiailag ismert, másrészt névvel nem jelölt erek hálózata alkotja. A másik két rendszer hiánya esetén ez is képes önállóan fenntartani a végtag vénás keringését. Fennállásának igazolását nehezíti, hogy az eddig ismert vizsgálómódszerekkel (rtg. flebográfia, izotóp-flebográfia, duplex UH-vizsgálat) kimutatása rendszerint csak részlegesen lehetséges.

Ezen harmadik, más néven collateralis rendszer jelentőségét szeretnénk megvilágítani elsőként operált esetünk rövid ismertetésével. Betegünknek évekkel korábban mélyvénás thrombosisa zajlott le egyik alsó végtagjában. Ennek kapcsán jelentős fokú saphena magna törzsvéna varicositasa jelent meg, amely eleinte típusos visszeres panaszokat, majd ismétlődő phlebitiseket oko-

zott, később lábszárfekélye is kialakult. Az elvégzett flebográfia mélyvéna occlusiót igazolt. Azt a kérdést tettük fel magunknak: vajon a felületes varixban a szív felé folyik-e a vér, vagyis ez az egyetlen elfolyási lehetőség a végtagból, vagy ellenkezőleg, az elégtelen vénabillentyűk a periféria irányába is engedik a vért áramlani? A kérdés lényege tehát: szabad-e ebben az esetben a varicosus saphena magnát és oldalágait eltávolítani vagy sem? Ennek eldöntésére körkörös kompressziót helyeztünk a beteg végtagjára a felületes vénás keringés kiiktatására, és ezzel járattuk órákon keresztül. A beteg beszámolt arról, hogy panaszai enyhültek, és végtagját könnyebbnek érezte. A vizsgálat alapján a varicectomiát elvégeztük, a beteg a műtétet követően szövődmény nélkül gyógyult, panaszai megszűntek, lábszárfekélye begyógyult, és azóta sem újult ki. Felmerül a kérdés: a műtét után hol folyt el vér? Az elzáródott mélyvénákban nem, a kivett varixban, illetve felületes vénás törzsekben szintén nem, tehát csak egy, nem felületes, vagyis *subfascialis collateralis rendszernek* köszönhető a megfelelő drenázs fenntartása (4, 5, 6, 8, 15, 17, 20, 23, 29).

A visszérsebészet egyik alaptétele, hogy mélyvénás elzáródásban nem szabad varicectomiát végezni (1, 3, 10, 12, 21, 22, 24, 28). A mélyvénák elzáródása vagy hiánya esetén ugyanis a felületes vénás rendszer tartja fenn a végtag vénás keringését, amelynek eltávolítása végzetes lehet a végtagra nézve. Nyilván néhány, végtagot fenyegető kudarc előzte meg ezt a magától értetődő szabályt. Jelen közleményünkkel az a célunk, hogy az említett tiltó szabályt módosítsuk. Úgy gondoljuk, hogy a varicectomia elvégezhető akkor is, ha mélyvénás elzáródás mellett megfelelően működő subfascialis collateralis rendszer alakult ki. Tehát a subfascialis térben nemcsak mélyvénák, hanem collateralis vénák is lehetnek. Ezek a collateralis vénák egészséges vénás keringés esetében ugyan nincsenek kitágulva, azonban kóros történések, például mélyvénás thrombosis után, lassan kiépülnek és jól funkcionálhatnak. A továbbiakban az említett harmadik vénás rendszer klinikai jelentőségét kívánjuk bemutatni eseteink, vizsgálómódszerünk és eredményeink ismertetésével.

Beteganyag

A HIETE Szív- és Érsebészeti Klinikán 1983 óta összesen 69 betegen végeztünk varicectomiát hiányzó mélyvénás keringés mellett. Betegeink közül 41 nő és 28 férfi volt, életkoruk 31 és 68 éves kor közötti (átlag 47,6 év) volt. Közülük 66 esetben korábbi thrombosis zajlott le, 3 esetben congenitalis mélyvénahiány miatt nem volt mélyvénás keringés. Az operált végtagok közül 61-ben nyílt vagy korábbi lábszárfekély indokolta a beavatkozást. Négy esetben a pudendalis vénaív is eltávolításra került.

Módszerek

Betegvizsgálat. A fizikális és a Doppler-vizsgálatot követően minden esetben aszcendáló rtg. flebográfiát végeztünk. Ennek során említett eseteinkben a mélyvénás rendszer különböző, rövidebb vagy hosszabb szakaszainak telődési hiányát találtuk. Egyik esetünkben nemcsak a comb mélyvénája, hanem a vena iliaca is hiányzott. A flebográfia általában kevés subfascialis, collateralis eret mutatott, rendszerint a vena femoralis profunda ágait *(1. ábra)*. A duplex UH-vizsgálat még ritkábban talált collateralis eret. Az izotóp-flebográfia szorosan bepólyázott végtagon is csak két alkalommal igazolt gyenge vénás áramlást a műtét előtti vizsgálat során, és a pletizmográfia sem bizonyult megbízhatónak a subfascialis vénás elfolyás megítélésében.

1. ábra: A flebográfián a vena saphena magna (nyíl) és a véna profunda femorisba összeszedődő collateralis vénának (kettős nyíl) láthatók. A kettő között kellene futnia a vena femoralis superficialisnak, ez azonban elzáródott, ezért kontrasztanyaggal nem telődött

Az egyetlen megbízható vizsgálat az általunk kidolgozott vérnyomásmérő mandzsettás járáspróba volt. Ennek során a mandzsettát az elzáródás helyétől függően a térd alá vagy fölé helyeztük, majd 110 Hgmm-re felfújtuk, és így járattuk a beteget 5 percen keresztül. Abban az esetben, amikor *nem* volt megfelelő subfascialis collateralis rendszer, akkor a beteg már egy-két perc után heves fájdalmat panaszolt, és szinte letépte a mandzsettát az egyre lividebb színű lábáról. Megfelelő vénás drenázs esetén azonban a beteg addigi panaszainak enyhüléséről számolt be, és a lábfej színe nem változott. Pudendalis

vénaív fennállásakor rugalmas pólyával és kompresszek felhelyezésével komprimáltuk a pudendalis varixokat, és így járattuk a beteget. A panaszok és színváltozások megjelenése vagy hiánya alapján értékeltük ezt a vizsgálatot is.

Műtét. Minden saphena magna törzset érintő esetben lágyéki crossectomiát végeztünk. Az esetek 88%-ában (61 esetben) a saphena magna törzset strippinggel távolítottuk el, a többi varicosus vénát fogazott késsel (Smetana) (7) vettük ki. A többi esetben vagy csak saphena parva műtét (3 eset) történt (crossectomia, stripping és fogazott késes eltávolítás), vagy csak Smetana-kést használtunk (2 eset), mivel a magna törzs nem volt szondázható, ezért ezt is fogazott késsel távolítottuk el. A műtét végén a vérzést szorosan felhelyezett rugalmas pólyával szüntettük. Congenitalis mélyvéna hiányban (3 eset) az esetlegesen fennálló arteriovenosus shuntök miatt, az azokból származó vérzés ellátására, hosszanti bőrmetszésekre is sor került.

Eredmények

A műtét során egyetlen esetben sem észleltünk vérkeringési károsodást az operált végtagban. Nem lépett föl fokozott vénás vérzés, végtagcyanosis vagy oedema, ami a vénás keringés akut károsodása során elő szokott fordulni. Kezdetben a műtétek során vénás nyomásmérő kanülöket vezettünk a perifériás vénákba és kontrollként a vena femoralisokba is, az esetleges vénás elvezetési elégtelenség miatt fellépő nyomásemelkedés, illetve nyomáskülönbség mielőbbi észlelése, tehát a vénás keringési zavar azonnali és mérhető kimutatása céljából, azonban nyomásemelkedést egyetlen esetben sem észleltünk.

A műtét után a betegek panaszai enyhültek vagy megszűntek. A fennálló lábszárfekélyek gyógyultak, és a krónikus vénás elégtelenség egyéb tünetei is javultak. A műtétet követően a műtéti sebek egy eset kivételével elsődlegesen gyógyultak. Egy esetben az egyik műtéti seb helyén alakult ki lábszárfekély, amely konzervatív kezelésre rövid idő alatt gyógyult.

Megbeszélés

Az artéria-, a véna- és a nyirokrendszer vonatkozásában egyaránt ismert, hogy a fő értörzsek elzáródását követően collateralis keringés alakul ki. Korábban azt feltételeztük, hogy ez a vénák vonatkozásában csak a subcutan hálózatra érvényes, vizsgálatok igazolták azonban, hogy nemcsak a felületes rendszerben tágulnak ki a vénák, hanem a subfascialis térben is (15, 17, 20, 23, 29). Ez a subfascialis rendszer elsősorban a vena femoralis profunda ágaiból épül ki. Hasonló tehát ahhoz, amit az artériás rendszerben régebb óta ismerünk, vagyis az arteria femoralis superficialis elzáródásakor az arteria femoralis profunda tágul ki, és tartja fenn a végtag verőeres keringését. Lényeges különbség azonban az, hogy míg az artériás collateralisok az angiográfián jól ábrázolódnak, addig a vénás collateralisok csak részlegesen válnak láthatóvá. A telődési hiány nem ritka a vénás rendszer röntgenvizsgálata során, gondoljunk akár a perforans, akár az izomvénákra. A subfascialis collateralisok igazolása a morfológiai kép hiányában nem egyszerű, gyakorlatunkban legjobban az általunk kifejlesztett mandzsettás járatási próba vált be, és minden esetben megbízható diagnosztikus eljárásnak bizonyult.

A vénarendszer mind az erek számában, mind azok tágulékonyságában felülmúlja a verőereket. Ennek ellenére nem minden esetben találtunk megfelelő subfascialis vénás collateralis hálózatot. Tehát óva kell intenünk mindenkit, hogy meggondolatlanul és a szükséges vizsgálatok elvégzése és megfelelő értékelése nélkül lásson neki a hiányos mélyvénás keringésű végtag műtétjéhez.

A subfascialis keringés megítélésére először mi is az ismert *pólyás járatási próbát* alkalmaztuk, vagyis a végtagot teljes hosszában rugalmas pólyával befásliztuk, és így járattuk a beteget (10). Korábban mások is e próba vagy egyéb, elméleti megfontolások alapján végeztek varicectomiát mélyvénás keringési hiányban (15, 23). Ez a próba viszonylag hosszadalmas és bizonytalan. Nem lehet tudni ugyanis, hogy ki mennyire szorosan helyezi föl a pólyát. Lehet olyan szorosan, hogy a beteg artériás keringése is gyengül, és lehet olyan lazán is, amely a felületes vénákat sem komprimálja. Tehát az eredmény lehet álpozitív és álnegatív, ezért dolgoztuk ki a *vérnyomásmérő mandzsettás járatási próbát* (4, 5, 6, 8). Az egészségeseken végzett elővizsgálatok során a 110 Hgmm-es nyomás bizonyult optimálisnak. Ez nem befolyásolta egy álló helyzetű ember alsó végtagi artériás keringését, hiszen tudjuk, hogy az alsó végtagban fekvő helyzetben is magasabb a vérnyomás, mint a felső végtagban, és ez álló helyzetben tovább emelkedik. Ugyanakkor az ilyen nyomású mandzsetta erősen komprimálta a felületes vénákat. Összehasonlításul érdemes megjegyezni, hogy a visszereket jó hatással kiürítő kompressziós harisnyák kb. 60 Hgmm-es nyomást fejtenek ki, tehát nyilvánvalóan a 110 Hgmm-es nyomás nem enged áramlást a felületes vénákban. Ezt Doppler-vizsgálattal is ellenőriztük. A subfascialis térben lévő vénákból a vért járáskor az izmok összehúzódása préseli ki. Ennek hatására egészséges esetekben magasabb, mint 200 Hgmm-es nyomás lép fel a mélyvénákban (25). Poszttrombotikus végtagban ennél alacsonyabb a nyomás a vénabillentyűk insufficientiája miatt, de elegedő a 110 Hgmm-es külső nyomás legyőzéséhez.

Míg a pólyás járatási próba esetén a beteg járatási idejét órákban mérjük ($^1/_2$–1–2 óra), addig a vérnyomásmérő mandzsettával elegendő csak percekig járatni a beteget. Mi 5 percig végeztük a vizsgálatot. Pozitív esetben, amikor a subfascialis keringés nem megfelelő, akkor a beteg már 1–2 perc után heves fájdalmat jelzett, és megszakította a vizsgálatot. Megfelelő subfascialis keringés esetén a járást korlátlanul tudták végezni, és a panaszok enyhüléséről számoltak be. A vizsgálat tehát egyértelműen megmutatta, kit szabad és kit nem szabad operálni. Sajnálatos, hogy ezt a vizsgálatot a pudendalis, ún. „spontán Palma-vénák"-nál nem tudtuk használni, itt pólyát és az eltávolítandó vénák fölött kompresszeket kell alkalmazni a megfelelő leszorítás kivitelezésére.

A leírt vizsgálat negativitása esetén minden alkalommal radikális varicectomiát végeztünk. A mások által javasolt részleges varicectomia (23) elvégzését

nem tartottuk célravezetőnek. Eseteinkben az összes varicosus véna gyökeres eltávolítását végeztük el minden alkalommal, ennek ellenére végtagkeringési szövődmény nem lépett föl. Ugyanakkor a radikális varicectomia jelentősen javította a végtag vénás keringését, amelynek előnyös következménye volt a fekélyek gyógyulása és a krónikus vénás elégtelenség egyéb tüneteinek enyhülése.

Korábban az volt az elfogadott alapelv, hogy mélyvénás thrombosis után nem végeztek műtéti beavatkozásokat a felületes vénás rendszeren (23). Eseteink elemzése alapján úgy tűnik, hogy a jelenlegi hazai gyakorlatban poszttrombotikus végtagokon csak az elzáródott mélyvénák teljes rekanalizációját követően tartják indikáltnak a radikális varicectomiát (1). Érdekes, hogy még akkor sem vállalkoznak a műtét elvégzésére, ha megfelelő méretű collateralis vénák ábrázolódtak a flebográfián, pedig ekkor a varicectomia elvégezhető lenne (14). Az ábrázolódott subfascialis collateralisok vezető kapacitása természetesen vita tárgya lehet. Tovább lépve a morfológiai szemléleten, jelen tanulmányunk célja annak bemutatása, hogy a vénás elfolyást fenntartó erek nem mindig tehetők láthatókká. A lábszáron például a subfascialis térben nem írtak le olyan anatómiai eret, amely átvenné elzáródás esetén a vénás elvezetést (15, 17, 29), ennek ellenére egyes esetekben a varicectomia itt is elvégezhető. Tehát flebográfián nem látható collateralis erek esetében is megfelelő lehet a subfascialis vénás elfolyás, amelyet az általunk leírt vizsgálat minden esetben megbízhatóan igazolt vagy kizárt.

A mandzsettás járatási próba a korábbiaktól eltérő módon vizsgálja a vénás keringést, amely egyértelművé teszi a subfascialis elfolyás megítélését. Ez az eljárás csak igen-nem választ képes adni ebben a vonatkozásban. Azaz nem egy vagy két varix eltávolításának hatását vizsgálja a vénás drenázsra, hanem az egész felületes vénás hálózat részvételét bizonyítja vagy zárja ki. Ennek előnye, hogy egy váratlan műtéti lelet miatt nem kell abbahagyni az operációt, ugyanakkor hátránya, hogy nem alkalmas annak megítélésére, hogy mekkora vénás keringési tartalékkal vagy mekkora hiánnyal bír az adott végtag.

Kiemelten kell szólnunk azokról az esetekről, amelyekben congenitalis mélyvéna fejlődési hiánya állt fenn. Ezen betegeknél eddig a felületes rendszer érintetlenül hagyását vagy a varicosus vénák szkeletizálását (az oldalágak eltávolítása a nagyobb vénatörzsek megóvása mellett) javasolták (2, 13, 19, 27). Náluk is mandzsettás járatási próba negativitása alapján végeztünk műtétet, először a *Módszerek* részben említett kanülök bevezetése mellett. A varixok eltávolítása és a refluxpontok ligaturája itt sem okozott vénás keringési zavart (8).

Tapasztalataink alapján tehát nemcsak a mélyvénák vagy a felületes vénás rendszer képes önállóan fenntartani az alsó végtag vénás elfolyását, hanem kialakulhat egy harmadik vénás rendszer, amely szintén képes önállóan biztosítani a láb vénás drenálását akkor is, ha fennállása morfológiai módszerekkel nem igazolható.

IRODALOM: 1. *Acsády Gy.:* Sebészi kezelés. Szekunder varicositas. In A vénák betegségei és kezelésük. Szerk.: Nemes A., Medicina, Budapest. 1986, 190–192. old. – 2. *Belov, St.:* Surgical treatment of congenital, predominantly venous defects. In Vascular malformations. Szerk.: Belov, St., Loose, D. A., Weber, J. Einhorn-presse Verlag, Hamburg. 1989, 159–160. old. – 3. *Bende J., Mátyás L., Virág B. és mtsai:* Új módszer az elégtelen alsó végtagi perforans vénák ellátására. Orv. Hetil., 1998, *139,* 2017–2019. – 4. *Bihari I.:* Az alsó végtagi varicositas kezelése scleroterápiával és műtéttel. Kandidátusi értekezés. Budapest, 1987, 87–93. – 5. *Bihari I.:* Un nouvelle et simple méthode pour évaluer l'indication chirurgicale d'une varicose précocement aprés une occlusion veineuse. In Phlebologie '83. Szerk.: Davy, A., Stricht, J. Medical Media International, Bruxelles. 1984, 210. old. – 6. *Bihari, I.:* Can varicectomy be performed if deep veins are occluded? J. Dermatol. Surg. Oncol., 1990, *9,* 806–807. (1990) – 7. *Bihari I., Lakner G.:* Varicectomia módosított Klapp-kés alkalmazásával. Magy. Seb., 1983, *36,* 249–251. – 8. *Bihari, I., Tasnádi, G., Bohár, L. és mtsai:* Varicectomy in deep vein aplasia. In Phlebology '95. Szerk.: Negus D., Stircht J. Springer, Berlin, Heidelberg, New York. 1995, (suppl) 829–831. old. – 9. *Bihari I.:* Varicectomia mélyvénás keringés hiányában. Érbetegségek, 1997, *4,* 23–27. – 10. *Burnham, S. J.:* Operative treatment of varicose veins. In Vascular surgery. Szerk.: Rutherford, R. B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, Tokyo. Második kiadás, 1984, 1348–1353. old. – 11. *Cohn, M. S., Seiger, E., Goldman, S.:* Ambulatory Phlebectomy Using the Tumescent Technique for Local Anaesthesia. Dermatol. Surg., 1995, *21,* 315–318. – 12. *Gaál Cs.:* Ambuláns sebészet. Medicina, Budapest. 1995, 175–177. old. – 13. *Hollier, L. H.:* Surgical treatment of congenital venous malformations. In Surgery of the veins. Szerk.: Bergan, J. J., Yao, J. S. T. Grune and Stratton, Inc, Orlando, San Diego, New York, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. 1985, 275–284. old. – 14. *Horváth L.:* A vénás rendszer röntgenábrázolása (flebográfia, venográfia). In A vénák betegségei és kezelésünk. Szerk.: Nemes A. Medicina, Budapest. 1986, 74. old. – 15. *Hrabovszky T.:* A szubfasciális kollateralis vénák szerepe a chronikus vénás elégtelenség sebészi kezelésében. Orvosképzés, 1990, *65,* 151–155. – 16. *Kiss F. (szerk.):* Rendszeres bonctan. Medicina, Budapest. 1967. – 17. *Kubik, S.:* Anatomie der beinvenen. In: Varizen, ulcus cruris und thrombose. Szerk.: Wuppermann T. Springer, Heidelberg, Berlin, New York, Tokio. 1986, 1–54. old. – 18. *Lenhossék M.:* Az ember anatómiája. Pantheon Irodalmi Intézet, Budapest, 1922. – 19. *Loose, D. A.:* Die chirurgische und kompressionstherapie von vorwiegend venösen angeborenen gefassfehlern. In Angeborene Gefassmissbildungen. Szerk.: Loose, D. A., Weber J. Verlag Nordlanddruck, Lüneburg., 1997, 216–226. old. – 20. *May, R., Nissl, R.:* Die phlebographie der unteren extremität. Thieme, Stuttgart, 1973. – 21. *Olivencia, J. A.:* Maneuver to Facilitate Ambulatory Phlebectomy. Dermatol. Surg., 1996, *22,* 654–655. – 22. *Pepó J.:* A vénás rendszer betegségei. In Sebészet. Szerk.: Gaál Cs., Novotrade Rt., Tipoart Kft., Budapest. 1991, 714. old. – 23. *Radó Gy.:* Poszttrombotikus szindróma. Szekunder varicositas. In A vénák betegségei és kezelésük. Szerk.: Nemes A. Medicina, Budapest. 1986, 169–171. old. – 24. *Scribner, R. G., Brown, W. H., Tawes, R. L.:* Decision making in vascular surgery. Decker Inc. Philadelphia, Ontario, 1987, 177. – 25. *Summer, D. S.:* Haemodynamics and pathophysiology of venous disease. In Vascular surgery. Szerk.: Rutherford R. B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, Tokio. Második kiadás. 1984, 148–166. old. – 26. *Szentágothai J., Réthelyi M.:* Funkcionális anatómia. Medicina, Budapest, 1994. – 27. *Tasnádi G.:* Kongenitális angio (vena) dysplasia. In A vénák betegségei és kezelésük. Szerk.: Nemes A. Medicina, Budapest. 1986, 225–245. old. – 28. *Tibbs, D. J.:* Varicose veins and related disorders. Oxford, London, Boston, München, New Delhi, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto. Butterworth Heinemann. 1982, 478. old. – 29. *Weber, J., May, R.:* Funktionelle Phlebologie. Thieme, Stuttgart, New York. 1990.

(Bihari Imre dr., *Budapest,* Szabolcs u. 35. 1135)

Flugalin®

ERŐ ÉS BIZTONSÁG

- **Fájdalomcsillapítás**
- **Klasszikus arthritises betegségek**
- **Musculosceletalis betegségek és sérülések kezelésére**

Részletes tájékoztatásért forduljon magyarországi képviseletünkhöz.

knoll

Minőséggel az egészségért

BASF Pharma

Knoll Hungária Kereskedelmi Képviselet
1036 Budapest, Galagonya u. 5.
Telefon: 436 0820, Fax: 436 0830
Internet: http://www.datanet.hu/basfknoll
E-mail: BASF.Knoll@mail.datanet.hu

MEDICA

Az orvosi rendelők és kórházak 31. világfóruma

A VILÁG LEGNAGYOBB

SZAKVÁSÁRA AZ INTÉZMÉNY

ÉS AMBULÁNS

ÁPOLÁS TERÜLETÉN

és:

INTERHOSPITAL
Deutscher Krankenhaustag

Kongress der European Confederation of Laboratory Medicine

Info-Tel: 346-0273

Internet:
http://www.medica.de

Düsseldorf 1999
November 17 – 20

Német-Magyar Ipari
és Kereskedelmi Kamara
1024 BUDAPEST
Lövőház u. 30.
Tel.: 346-0273
Fax: 346-0274

Messe
Düsseldor

Joannes Baptista Van Helmont vallomása

Előszó a fordításhoz

Van Helmont (1577–1644), a flamand természettudós, orvos, a „XVII. század Faustja" épp személyiségének ellentmondásossága miatt volt jellegzetes alakja korának. Brüsszelben született: atyja magas rangú állami hivatalnok, anyja, Marie de Stossart, előkelő nemes család sarja volt, s bár az ifjú Joannes Baptista édesapját korán elvesztette, élete során sosem kellett szűkölködnie. Van Helmont 1599-ben szerezte meg Löwenben az orvosdoktori címet, majd 1600 és 1605 közt Svájcban, Itáliában, illetve Franciaországban és Angliában peregrinált. 1605-ben Antwerpenben vállalt orvosi praxist. Sikeres gyakorlatának és anyagi jólétének bizonyítéka, hogy sem a bajor választófejedelem, sem II. Rudolf meghívását nem fogadta ekkoriban el. 1609-ben kötött házassága Margarita van Ransttal még gazdagabbá, több nagybirtok urává tette, családi élete, legalábbis eleinte, láthatóan boldogan telt. Gyermekei közül az apja nyomdokaiba lépő tudós orvos, *Mercurius* (1614–1699) vitte legtöbbre – ő lett utóbb apja műveinek kiadója is. *Helmont* 1609-től 1616-ig vilvorde-i birtokán élhetett, s idejét a kutatásnak szentelhette. Ekkoriban azonban belebonyolódott a protestáns *Robert Goclenius* és a katolikus *Jean Roberti* között, a mágikus gyógyításról folyó, kíméletlen és kölcsönös feljelentgetésekkel végződő vitába. Bizonyára éppen Roberti volt az, aki bosszúból Párizsban, Van Helmont tudta nélkül kiadatta a flamand tudós *De magnetica vulnerum curatione* című munkáját (1621), amivel sikerült is ellenfelét tönkretennie, hiszen a könyv megjelenése után – a mágia kérdéseiben egyébként valóban meglehetősen furcsa nézeteket valló – Van Helmont ellen megkezdődött a hajsza. A löweni Orvoskar 1623-as elítélő nyilatkozata következtében tíz évig folyt a vizsgálat, amelynek egyik állomásaképp 1634-ben a tudóst az inkvizíció letartóztatta, négy napig börtönben, majd évekig házi őrizetben tartotta, s csak halála után két évvel volt hajlandó lezárni ellene az eljárást. A házi őrizet megakadályozta Van Helmontot a publikálásban és a kísérletezésben egyaránt: életműve így csonka maradt, s csak fiának, Mercuriusnak, valamint barátjának – s későbbi német fordítójának – *Knorr von Rosenroth*nak köszönhető, hogy munkái túlélték az elkövetkező évszázadokat.

Bár Helmont világképe alapvetően misztikus és sok eszmefuttatása józan ésszel alig érthető, orvosi és természettudósi életműve mégis kétségtelenül jelentős. A paracelsusi kemiatria híveként alapozta meg – a később épp a kemiatriával szembeforduló – vitalizmust, olyan szavakat vezetett be a nemzetközi orvosi nyelvbe, mint az archeus, blas és gas (az utóbbiból ered ma is használatos gáz szavunk). A lázról, a nátháról írott munkái és *Ortus medicinae* című főműve teli vannak, megfigyelések tömegére alapozott, kiváló megállapításokkal, remek és előremutató terápiák leírásaival. Nagy Helmont szerepe egyes vegyi úton előállított és ma is használt gyógyszerek kifejlesztésében, az orvosi kémia megalapozásában és a növények fotoszintézisének felfedezésében is.

Helmont tudományos önéletrajzának közlését nem csupán a szerző jelentősége, hanem korára oly jellemző gondolkodásmódja és az írás irodalmi értéke is indokolja. Helmont erősen személyes, Szent Ágostonéra emlékeztető hangja a mai olvasóra is hatással lehet. Küszködésének, útkeresésének fausti drámája szinte a szemünk előtt zajlik le e néhány oldalon. Tanulságos azonban ez az írás abból a szempontból is, hogy belőle megtudhatjuk, mit tanult, mit tanulhatott a kor tudást szomjazó ifjúsága a legkiválóbb nyugati egyetemeken, melyek voltak a századvég legnagyobb hatású könyvei a természettudományban, hogyan láthatta korának orvostudományát és világát az a fiatalember, aki intellektusának magasából, nyitott szemmel tekintett átalakulóban lévő, változásoktól forrongó korára. A késő reneszánsz – kora barokk kor tán egyik legösszetettebb személyiségének vívódásait ismerheti meg az alább következő néhány oldalon – az eredetileg holland nyelvű írás latin változatának első magyar fordításából – a Tisztelt Olvasó. S ez talán nem lesz tanulság nélkül való.

a Fordító

Ioannes Baptista Van Helmont: Tanulmányaim

(Opera medica. Lugduni, 1667. Pars I. 11–13.)

Az egész Belgium számára vészterhes 1580-as évben[1] atyám elhunyt. Fivéreim és nővéreim közt én voltam a legkisebb és a leggyámoltalanabb, én ugyanis kollégiumban nevelkedtem[2]. A filozófiai osztályt 1594-ben, tizen-

[1] Van Helmont apja, Christian, brabanti kancellár volt: Helmont arra utal, hogy 1580-ban vesztették el a belgák függetlenségüket, Alessandro Farnese herceg ugyanis ekkor hódította meg a spanyolok számára Belgiumot.

[2] „in studiis educabar" – a studium szó a korabeli nyelvhasználatban kollégiumot, iskolát jelenthetett, bár lehetséges, hogy itt egyszerűen taníttatásról van szó.

hét éves koromban végeztem el[3]. Minthogy pedig ekkor már csak anyám volt életben, teljesen magamra maradtam Löwenben: azt csinálhattam, amit akartam. Mivel láttam, hogy a vizsgákat csak az teheti le, aki doktori tógát és süveget ölt magára – mintha bizony a ruha tenné a tudományt –, már korán kezdtem kapiskálni, hogy a tanárok a tudományra vágyó ifjúságból eleve csúfot űznek. Sem a professzorok, sem a környező világ elmebajával, sem pedig a fiatalság primitív hiszékenységével nem tudtam mit kezdeni. Elhatároztam tehát, ha másképp nem megy, majd magam döntöm el, milyen filozófus vagyok, s magam vizsgálom meg, alkalmas lehetek-e a tudomány és az igazság megismerésére. Vizsgálódásaimmal arra jutottam, hogy noha valósággal fölfúvódtam – mintha valami tiltott gyümölcsöt ettem volna – a sok tudománytól, az agyafúrt vitatkozáson kívül voltaképp semmihez nem értek. Ekkor döbbentem rá először: semmit nem tudok, amit pedig tudok, az semmit sem ér. Régebben úgy hittem, hogy a fizikán belül az éggömb tana bizonyára komoly tudomány, tehát az asztrolábiummal, a gyűrű alkalmazásával (usus annuli) és a bolygók elméletével kezdtem foglalkozni, emellett pedig, valahányszor csak beleuntam a többi tantárgyba, logisztikát (csillagszámítástant) és – gyönyörűség végett – algebrát tanultam. Erről Euklidész *Elemei*re[4] tértem át: ezt a tudományt is elsajátítottam, mert meg voltam róla győződve, hogy benne rejlik az igazság. Később Cornelius Gemma *Cyclognomiá*ja[5] került – véletlenül – a kezembe, amit meg valami új metafizikának véltem. Minthogy pedig Gemma igencsak ajánlgatta Nicolaus Copernicust[6], nem haboztam: vele is megismerkedtem. Előbb-utóbb azonban rá kellett jönnöm: az excentricitások (a keringési középpontváltozások) és az égövek egytől egyig ostobaságok, s hogy semmi nem érte meg a ráfordított időt abból, amit nagy fáradsággal az egekről összeolvastam. Lassanként tehát kiábrándultam az asztronómiai stúdiumból is, hiszen kevés bizonyosságot és igazságot – ám annál több zagyvaságot – leltem benne. A tanfolyam befejeztével tehát, mivel semmi biztosat vagy igazat nem tudtam még, visszautasítottam a magister artium címet[7], hiszen nem akartam, hogy a professzorok belőlem is bolondot űzzenek, és a hét szabad művészet magiszterének tituláljanak engem, aki még a tanuló szintjéig sem jutottam. Emígy keresve az igazságot és a tudományt – de nem ám a látszólagosat –, ott is hagytam az iskolát.

Jól jövedelmező kanonokságot ígértek nekem, ha elvégzem a teológiát, ám Szent Bernát[8] elrettentett attól, hogy az emberek bűneiből éljek. Jézus Urunkhoz könyörögtem tehát, adjon olyan hivatást nekem, amellyel leginkább kedvében járhatok. Épp akkoriban kezdték a jezsuiták – a király, az elöljárók és az egyetem akarata ellenére – Löwenben a filozófiát oktatni. Miután VIII. Kelemen is megtiltotta nekik a tanítást, s miután fokozatra vágyó hallgatóik egyéb iskolákba mentek át, a többieket pedig – a gazdagabbakat – a népszerű földrajz szak csábította el, egyik professzoruk, Martinus Del Rio[9], a spanyol csapatok korábbi bírája, aki utóbb a brabanti szenátorságra ráunva csapott föl jezsuita atyának, „Mágiával kapcsolatos kérdések" címen hirdetett előadásokat. Mindkét előadását nagy boldogan fölvettem. Végül is azonban terméskén csupán üres kalászokat és nyomorúságos, értelmetlen szópelyvát takaríthattam be.

Eközben, nehogy fölöslegesen teljék időm, Annaeus Senecát bújtam – akiért egészen odavoltam – különösen pedig Epictetust olvastam. Egyre inkább úgy láttam, hogy az erkölcsfilozófiában rejlik az igazság, majd azt ötlöttem ki, hogy csakis az erkölcsfilozófia lehetett az, aminek segélyével Püthagorasz, annyi szigorú hallgatással töltött esztendő során, oly kiváló ítélőerőt s ezáltal oly hihetetlen fegyelmet fejlesztett ki magában. Végül pedig úgy láttam: egy kapucinus sem más[10] – kis módosítással –, mint keresztény sztoikus. E tanulmányok örök időkig kielégítettek volna, ám gyönge egészségem nem tette lehetővé, hogy vállaljam a velük járó megpróbáltatásokat. Gyakran könyörögtem az Élet Urához, adjon elég erőt ahhoz, hogy a mezítelen igazságot szemlélhessem, s közvetlen valójában imádhassam Őt. E vágyamat csak növelte Kempis Tamás, majd Taulerus[11] olvasása. Mivel pedig erősen hittem, hogy a sztoicizmus által keresztényként is tökéletesbedem, tovább végeztem gyakorlataimat. Egyszer aztán belefáradva az öngyötrésbe, álomba estem. Álmomban hatalmas hólyagnak láttam magam, amelynek átmérője a földtől az égig ért: felülről egy koporsó[12] fenyegetett, alattam pedig, a föld helyén sötét szakadék tátongott. Oly rémesen megijedtem, hogy eszméletemet vesztettem. Mikor aztán magamhoz tértem, egy szempillantás alatt felfogtam, hogy mi valamennyien Jézus Krisztusban élünk, mozgunk és létezünk, s hogy senki nem ejtheti ki Jézus nevét – még köszöntésképp sem – anélkül, hogy hálát ne adna létéért Istennek, továbbá, hogy állandóan könyörögnünk kell: „és ne vigy minket a kísértésbe" stb. Beláttam: olyan értelmet kaptam Istentől, amellyel, különös kegyelem híján, bármit

[3] A filozófiai osztály a quadrivium – a középiskola – legfelső osztálya volt (az első három: grammatica, rhetorica, dialectica classis).

[4] Vagyis a geometriára.

[5] Cornelius Gemma (1534–1579) flamand orvos, filozófus, matematikus, említett csillagászati műve a *De arte cyclonomica*, 1576-ban, Antwerpenben jelent meg és az égkörökkel foglalkozott.

[6] Copernicus főműve ekkor már jól ismert volt, hivatalosan azonban csak Kepler munkássága nyomán, vagyis a XVII. század elejétől fogadták el nézeteit.

[7] Magister septem artium liberalium, a hét szabad művészetek magisztere: az egyetemi képzésben, a baccalaureatussal együtt a doktori címet megelőző fokozat, amely annak járt, aki eredményesen – vizsgával – befejezett egy egyetemi kurzust vagy szakot.

[8] Clairvaux-i Szent Bernát (1090–1153) egyháztanító, reformer, a cisztercita rend alapítója.

[9] Martinus Delrio (1551–1608) antwerpeni születésű jogász, államférfi, majd jezsuita, *Disquisitionum magicarum libri sex* című, a mágia és a démonologia kérdéseit boncolgató főműve a XVIII. századig számos kiadást ért meg, és a tárgy kézikönyvének számított.

[10] Utalás arra, hogy Van Helmont ez idő tájt esetleg be akart lépni a kapucinus rendbe.

[11] Thomas Kempis (1379–1471), a *De imitatione Christi* (Krisztus követése) című nagy sikerű könyv szerzője és Johannes Taulerus (1300–1361) a devotio moderna, még a XVI. század végén is igen divatos misztikusai voltak, akik az Istennel való közvetlen párbeszéd fontosságát hirdették.

[12] Az eredetiben: sarcophagus ‚koporsó' – így fordítja Knorr von Rosenroth is (Sarg) –, ez a szó azonban (amelynek eredeti jelentése: ‚húsevő'), a korabeli használatban egyszerűen halált jelentett. Lásd: Castelli, B.: Lexicon medicum graeco-latinum. (Patavii, 1762) II. 320.

is cselekszem, csak bűn lesz az eredménye. Ezt belátva és tisztán felismerve elcsodálkoztam korábbi tudatlanságomon, s rájöttem, hogy a sztoicizmus engem, a hiú és fölfuvalkodott állatot csupán a pokol szakadéka és a szükségképpen fenyegető halál között tartogatott. Felismertem azt is, hogy az ilyen irányú tanulmányok, a „középút"[13] örvén csupán önteltté tesznek. Sztoikusként, szabad akaratomban bízva tehát szinte meggyaláztam az isteni kegyelmet, mintha csak azt hittem volna, hogy amit akarunk, azt a magunk erejéből tesszük. Így szóltam hát magamban: távol legyen tőlem az ilyen szentségtörés. Arra jutottam, hogy az ilyesfajta blaszfémia legföljebb egy pogánynál tűrhető meg, ám egy keresztény számára szégyenletes, vagyis a sztoikus filozófiát ettől fogva gyűlöletesnek ítéltem.

Eközben, minthogy túl sok mindenfélét olvastam össze, és amúgy is elegem lett az egészből, felüdülés végett Matthiolust és Dioszkuridészt[14] kezdtem forgatni, és máris úgy láttam, hogy nincs a halandók számára fontosabb, mint Isten kegyelmét a növényekben csodálva, kinek-kinek a maga bajában segíteni és emellett a növények gyümölcseit szedegetni. Arra is ráébredtem, hogy Dioszkuridész ideje óta a növénytan semmit nem fejlődött, hiszen manapság is az általa hagyományozott növényleírásokon, neveken és képeken vitatkozik mindenki, míg erejük, tulajdonságaik, hasznuk és leírásuk tekintetében semmit a korábbi ismeretekhez nem tettek hozzá. Legföljebb a későbbiek még kitalálták az elemi minőségek rendszerét: s a növények minden hatását azóta ezzel magyarázzák. Ám miután körülbelül kétszáz azonos minőségű és fokozatú növénynél más és más tulajdonságokat találtam, illetve néhány különböző minőségű és fokozatú növény esetében – tisztán oldott sebgyógyszer formájukban – hatás tekintetében teljes összhangot tapasztaltam, egyre kevesebbre kezdtem becsülni – nem a növényeket magukat, az isteni kegyelem eme megnyilatkozásait – hanem a herbáriumokat, s mivel elcsodálkoztam, mennyire bizonytalan az egyes növények hatása, s mennyire nem tudható, melyik mit gyógyít és mire alkalmazható, kutatni kezdtem, vajon létezik-e olyan könyv, amely az orvoslás alapszabályait és törvényeit összefoglalná számomra? Úgy hittem ugyanis, hogy az orvoslást tanítani lehet, és akár a többi mesterséget, rendszerként le lehet írni, mint tudományt, vagyis hogy áthagyományozható dolog, nem pedig puszta adomány. Márpedig ha a medicina tudomány, és a Fények Atyjától[15] származó hasznos ajándék, úgy hittem, meg kell hogy legyenek a maga elméletei és tudománnyal vértezett legfontosabb szerzői is, akiket, mint egykor Besaliélt és Ooliábot[16], Isten sugallata szállt meg, így valamennyi betegség okát és lényegét, továbbá a dolgok tulajdonságait is megismerhették. Gondoltam, ugyan kik mások lehetnek e dicső auktorok, mint az orvostudomány legnagyobbjai. Kutatni kezdtem hát, ki lehetett az, aki a növények hasznait, tulajdonságait, alkalmazását és hatását az izsóptól a libanoni cédrusig töviről hegyire leírta volt. Az egyik orvosprofesszor ez irányú kérdésemre azt felelte, hogy Galénoszban vagy Avicennában mindent hiánytalanul megtalálok. Mivel azonban nem voltam hiszékeny természetű, s miután az ajánlott könyvekben sem leltem a keresett bizonyosságot, némi joggal gyanítani kezdtem, hogy az, aki az orvostudományt teremtette valaha, nem osztja meg velünk mindenkor titkait.

Így hát szorongva és elbizonytalanodva, s nem tudva, milyen foglalkozást válasszak, az emberek szokásaival, törvényeivel és a fejedelmek kötelességeivel kezdtem foglalkozni. Ám azt tapasztaltam, hogy a jog az emberi hagyományon alapul, tehát bizonytalan, ingatag és igazság híján való. Ha viszont abban, ami emberi, nincs állandóság, nincs tudományos érték, bizonyára haszontalan életet élek, ha időm ember által létrehozott dolgok vizsgálatával töltöm. Végül pedig rájöttem, hogy elég nehéz feladat az is, ha magamat akarom kormányozni, mennyivel zavarosabb és rázósabb ügy hát más javairól és életéről dönteni! Ezért aztán a jogi tanulmányoktól és a mások irányításától is elment a kedvem. Másfelől viszont nem hagyott nyugodni az emberi lét nyomorúsága, és úgy véltem, Isten akarata az, hogy mindenki a lehető legtovább a legtöbbet hozza ki magából. Ekkor hát nagy mohón a természet dolgainak gyönyörűséges megismerésére vetettem rá magam, s ahogy a vadállat engedelmeskedik ösztöneinek, úgy merültem én is, mint aki se lát, sem hall, a természettudományban.

Végigolvastam Fuchsius és Fernelius[17] *Institutio*it, kiknek a segítségével, mint gondoltam, kivonatos formában a teljes orvostudományt áttekinthetem majd. Nevetnem kellett: Hát így is kitanulható a medicina, elmélet és az orvostanhallgatóból hasznot húzó tanarak nélkül? Hát a természetes dolgok tulajdonságainak teljes leírása elemi sajátságaik ismertetéséből áll csupán? Elolvastam én kétszer Galénoszt, egyszer Hippokratészt (akinek az *Aforizmái*t szinte fejből megtanultam), a teljes Avicennát, görögöket, arabokat és moderneket – végigolvastam vagy hatszáz könyvet egyvégtében és figyelmesen, kijegyzetelve mindazt a bölcsességet belőlük, amit itt-ott leírásra méltónak találtam. Ám végül, mire átnéztem az összegyűjtött anyagot, rá kellett ébrednem nyomorúságomra – fájhatott is bizony a szívem a befektetett munkáért és a rászánt évekért egyaránt. Hiszen láthattam, valamennyi könyv a maga szabályaival ugyanazt a

[13] Utalás az antik sztoikus és epikureus filozófia „aurea mediocritas"-ára.

[14] Matthiolus és Dioszkuridész. Pedaniosz Dioszkuridész (Kr. u. I. század), katonaorvos, görög nyelven alkotó római gyógyszerészeti-botanikai szerző. *Peri hülész jatrikész* címen ismert munkája az antik gyógynövényismeret legfontosabb összefoglalása. Pietro Andrea Mattioli (1500–1577) az ő művét dolgozta föl *Commentarii in sex libros Pedacii Dioscoridis* című, eredetileg olasz nyelvű kommentárjában (Velence, 1554). Mattioli munkája minden későbbi hasonló tárgyú munka alapja lett.

[15] Pater Luminum – Helmont előszeretettel nevezi így Istent, több művében is. Különös adalék ez sajátos, misztikus, a racionalizmust és a természettudományos empirizmust a legvadabb miszticizmussal keverő világszemléletéhez.

[16] Bezaleel, Mózes húgának, Mirjamnak fia, különös tehetsége volt a fémföldolgozáshoz (Mózes 2.31.) Oholiábbal vagy Ahaliábbal, Ahisamah fiával együtt őt bízta meg Isten a szövetség sátorának és felszerelésének elkészítésével, miután „lelkével eltöltötte" őket.

[17] Leonhard Fuchs (1501–1566), Galénosz-kiadó, kritikus szellemű német humanista orvos. *Institutiones medicinae* (Velence, 1556) című munkája a gyakorlati orvostan népszerű összefoglalása volt. Jean Fernel (1497–1558) a reneszánsz egyik legkiválóbb francia orvosa, párizsi logikaprofesszor, nyelvtudós, II. Henrik és Medicini Katalin háziorvosa. Munkái főként empirizmusuk és szisztematikusságuk miatt voltak népszerűek.

nótát fújja, s nem ad semmi kézzelfoghatót, semmit, ami az igazság tudásához, vagy a tudás igazságához vezetne.

Eközben azonban, már szinte kezdettől fogva, összevásároltam a kereskedőtől, majd a füvesembertől – vagyis a gyógynövénygyűjtőtől – minden gyógynövényt, hogy legalább egy kicsi mindenből legyen nálam: szülőföldem minden egyes használatban lévő gyógynövényéből szereztem egy példányt, így aztán lassan megtanultam, hogyan ismerjem fel többségüket a külsejükről. Azt is elhatároztam, hogy nemcsak a gyógynövények külsejét és nevét, hanem tulajdonságaikat is mind töviről hegyire megismerem. Csatlakozni akartam hát egy gyakorló orvoshoz, de az orvostudomány elégtelensége, bizonytalansága és tapogatódzása újra és újra szégyennel töltött el. Megtanultam ugyan bármiféle kórról tudósan vitatkozni, ám még a fogfájást vagy a rühöt sem voltam képes alaposan kikúrálni. Tanúja voltam, hogy még közönséges betegségeket és lázakat sem tud senki biztosan, hozzáértéssel és eredményesen gyógyítani: a súlyosabbakat pedig, amelyek nem szűnnek meg maguktól, többnyire a gyógyíthatatlanok közé kellett sorolnom. Ekkor ébredtem rá, hogy az orvostudomány szélhámos egy találmány, hiszen a rómaiak is ötszáz évig jó egészségben megvoltak nélküle. Rájöttem, hogy a görögök medicinája téves, néhány orvosság, próba-szerencse alapon ugyanis tudományos módszerek nélkül is hat, míg ugyanazok a gyógyszerek tudományos módszerrel támogatva máskor semmit sem érnek. Felismerve hát az alkatok különbözőségén alapuló orvosi rendszerek[18] téves voltát és bizonytalanságát, szomorú szívvel kellett felkiáltanom: „Te Jó Isten, meddig gyötröd még az embereket avval, hogy egy fia igazságot sem adsz iskoláik tudtára? Meddig tagadod még meg a téged vallóktól az igazságot, amelyre pedig manapság minden korábbinál nagyobb lenne a szükség? Örömöd leled-e tán Moloch áldozatában? Kívánod-e, hogy a szegények, özvegyek és kisgyermekek élete gyógyíthatatlan kórok nyomorúságos kínjai és reménytelenség közepett érjen véget? Miért engeded hát, hogy családok sora az orvosok bizonytalansága és tudatlansága miatt pusztuljon el?" Arcra borultam, és így szóltam: „Uram, bocsásd meg, ha a felebaráti szeretet túlzásokra ragadott. Irgalmazz, irgalmazz, Uram, zavaros hangoskodásomért. Hiszen magának a jóságnak is Te vagy legmélyebb lényege. Ismered jajszavam, s hogy jól tudom, semmi vagyok, semmit sem tudok, semmit sem érek, tehetek vagy birtokolhatok, hogy nyomorult, mezítelen, hiú és tehetetlen vagyok. Adj, adj hát Uram tudást teremtményednek, hogy teremtményedet kiismerhesse, a sort önmagán kezdve, majd a többin folytatva, követve a Te szeretetparancsodat, végül pedig, hogy megismerhessen Téged, a mindent és mindenek fölött valót." Midőn pedig a sok fáradozástól és lelki elcsigázottságtól kimerülten ily hevesen imádkoztam, álomféleség lepett meg: láttam a teljes mindenséget az igazság fényében ragyogni, nem volt egyéb, mint alaktalan, szinte teljes semmiségű káosz. S eközben egy ige zendült meg bennem, s az ige így szólt:

1. ábra: Van Helmont arcképe Chirstian Knorr von Rosenroth kiadásából (Aufgang der Artzney-Kunst. Sultzbach, Endter, 1683.)

„Íme, te és mindaz, amit látsz: puszta semmi vagytok, s bármit teszel is, a semminél is semmibb az a Legmagasabb színe előtt. Ő ismeri csak a lét céljait, te csak önnön üdvöddel törődj."

E képzelgés közepett azonban bensőmben elhatározás fogant, hogy orvos legyek, s hogy olykor maga Rafaél[19] szálljon meg engem. Innét fogva az elkövetkező harminc kemény éven át éjjel és nappal azon dolgoztam, költséget és erőt nem kímélve, hogy a növények és az ásványok ismertetőjegyeit és tulajdonságait kiismerjem, s eközben nem szűntem meg imádkozni, olvasni, kutatni a természetet, tévedéseimmel hadakozni s folytonos kísérleteim eredményeit följegyezni. Végül aztán Salamonnal én is rájöttem: jobbára hiába gyötörtem magam, minden tudomány hiábavalóság a Nap alatt, s hiábavaló a kíváncsi kutakodás. Mert akit az Úrjézus hív a bölcsességre, az, és csak az éri el célját. Ám még aki a csúcsra jut, az is alig tehet valamit, ha Isten jóakarata nem fénylik föl számára. Így serdültem tehát föl, lettem férfi, most pedig haszontalan vénember, méltatlan Isten színe előtt: illesse Őt minden dicsőség.

Fordította: Magyar László András dr.

[18] Az antik nedvelmélet alkataira céloz a szerző. A hippokratikus, majd később Galénosz által összefoglalt elmélet szerint az egészséget a négy nedv (vér, epe, fekete epe, nyiroknedv) aránya és keveredése, s az egyes nedvek túlsúlya által meghatározott alkat (flegmatikus, melankolikus, kolerikus, sanguinikus) határozza meg.

[19] Isten egyik arkangyala, az orvoslás jelképe – neve, Röfó-Él ugyanis azt jelenti: „Isten gyógyítója".

Fű–fa–virág

„Az egyiptomiak olyan sokra becsülték a tömjént, hogy azt a földet, ahonnan a tömjént hozták Egyiptomba, az istenek honának nevezték... A balzsamot az isteni erő székhelyének tekintették... A katolikus egyház őrzi még napjainkban is a balzsam isteni erejének ősi hagyományát s használja most is királyok és főpapok felkenésére..."

(Rapaics)

agabé (gör.): agávé (a liliomfélék családjába tartozó növény)
E.: *Agaué, Kadmosz* és *Harmónia* leánya, aki nővéreivel szembeszállt a *Dionüszosz*-kultusszal, amiért az isten kóborló bakkhánsnőkké változtatta őket. Penteuszt, Agaué társaságukban megjelenő fiát mámorukban szétmarcangolták, és fejét botra tűzve diadalmenetben vonultak *Thébai*ba, ahol kijózanodva ébredtek rá *Dionüszosz* bosszújára (lásd Euripidész: *Bakkhánsnők* című tragédiáját). Az ~ levelének kipréselt levét vértisztító, laxatív és diuretikus hatású szerként alkalmazták.

aloé (gör.): orvosi aloé (a liliomfélék családjába tartozó növény)
E.: indiai (szanszkr.: *aghal*) eredetű, húsos levelű növény, amelyről már az Ebers-papiruszban, Dioszkoridész és Plutarkhosz írásaiban (*agalló:* „adózz tisztelettel az isteneknek"), valamint a Bibliában Jézus temetése kapcsán (János 19,39) is találunk említést. Az iszlám szimbolikában a halál és a feltámadás közötti időt jelzi (arab neve – *aluvah* – türelmet jelent). Az ~ levelének kicsepegtetett nedvét sebfertőtlenítő, hashajtó és bőrápoló szerként, szárító és konzerváló tulajdonsága miatt pedig a mirhával (lásd mürrha) együtt temetési fűszerek és a balzsamozáshoz használt kenőcsök alapanyagául szolgált (Kereszty).

camilla (lat.): kamilla (orvosi székfű)
E.: *Camilla Metabus*nak, a volskusok királyának leánya, akit az ellenségei elől menekülő apja ajánlott fel *Diana* istennőnek. *Camilla* amazon lett, és neve az áldozatok bemutatásánál segédkező, nemesi származású szüzekre *(ministra)* szállt (Aineiasz). A ~ szárított virágából készített tea, illetve préselt olaj gyulladáscsökkentő, nyugtató és görcsoldó hatását már a régiek is ismerték.

crocum/crocus (lat.): sáfrány
E.: *kurkama* (szanszkr.), *zafaran* (ar.), *karkom* (héb.), *krokosz* (gör.: *kolkikon, Kolkhisz* kis-ázsiai vidék neve után, ahol termesztették): sáfrány. Fűszer- és sárgafesténövény. *Krokosz* görög ifjú szerelmes volt egy *Szmülax* nevű nimfába, akit az istenek szúrós mezei bogánccsá változtattak, s hogy követhesse kedvesét, *Krokosz* is növénnyé (sáfránnyá) változott. A ~-t az arabok a köszvény gyógyítására használták.

1. ábra: A háromkirályok ajándékai
(mozaik a Szt. Apollinare Nuovo-bazilikából, Ravenna)

daphné (gör.): babér(fa)
E.: *Daphné – Ladón* folyamisten és *Géa* földistennő leánya –, akit *Apollón* üldözött szerelmével, anyjánál keresett menedéket, s az babérfává változtatta. Így lett a ~ *Apollón,* a férfiasság és a jóslás istenének kedvenc fája, amelynek gallyait koszorúként viselte; ez a szokás a későbbiekben az elismerés jeleként élt tovább. Miután *Apollón* papjai babérággal jósoltak, a ~ a jóslás jelképévé vált. A delphioi *Püthia* babérágakkal vette magát körül, és leveleit valószínűleg azért rágcsálta, mert a növény hatóanyaga víziókat kelt (Kereszty).

írisz (gör.): szivárványhártya (pupilla); szivárvány, nőszirom (liliom)
E.: *Irisz* istennő, *Thaumasz* (thauma: csoda) és *Élektra* (élektron: ragyogó, fényes) leánya, a szivárvány megtestesítője, az ég és a föld összekötője (lásd még Noé fiai és Isten közötti szövetség jeleként, *Teremtés [Mózes I.]* 9,11–14). Hírvivő az istenek és emberek, de – mint az Ég hírnöke – az istenek között is. Nagy szárnyai miatt *angelos*nak tartották, gyorsaságát a szélhez hasonlították. A görögöknél az ~ az alvilág kapuja, így a virág is a halál és a gyász kifejezője volt, szemben a keresztény szimbolikával, ahol a liliom a fény, a megtisztulás, majd a termékenység jelképe lett. Az ~-nek a régiek gyógyító és ördögűző hatást tulajdonítottak, a bőr- és vérfertőzések elkerülésére írisz-gyöngyökből fűzött nyak-

láncot viseltek, gyökértörzsét fájdalomcsillapításra, köhögés, vízkór, hisztéria és kígyómarás gyógyítására használták (Kereszty). ~ a szivárványhártya elnevezésére Winslow-tól (1721) származik.

karion (gör.): dió, fenyőtoboz magja
E.: karya (gör.), *karaka-h* (szanszkr.): diófa, *carina* (lat.): hajó alakú (pl. a dióhéj, vö. pectus carinatus). A *kariatidák* (diófa-falubeli lányok) zöldellő nádból font kosarakat hordtak a fejükön (lásd az athéni Erechteiont), és mint táncoló növények, *Artemisz* tiszteletére eksztatikus körtáncot jártak (Kerényi).

libanosz (gör.): tömjén, az arab tömjénfa gyantaszerű izzadmánya
E.: *laban* (arab): fehér, *lévónah* (héb.): tömjén szóból, *Libanitisz* (gör.): *Aphrodité* jelzőjéből. A ~ kultikus célú égetése Babilónból terjedt el, és füstje az ima szimbólumává lett (Kereszty). Pora, a *mirhá*éhoz hasonlóan, igen keserű (ezért epének, *chol*énak is nevezték), borba keverve élénkítőszerként alkalmazták (lásd Jézus a kereszten, Márk 15,23).

mentha (lat.): menta
E.: *Hadész,* az alvilág ura szerelemre gyúlt *Menthé* (gör.) alvilági nimfa iránt, akit a féltékeny *Perszephoné* agyontiport és darabokra szaggatott. *Hadész* a foszlányokat összerakta és bokorrá változtatta, hogy illatozzék számára. A régiek a ~-t *Aphrodité* szent virágának (és így a szerelem jelképének) tartották, levelét és a belőle készített illatos olajat nemcsak az enyészet szagának elűzésére, hanem fűszerként, az emésztést segítő, fájdalomcsillapító, hűsítő és fertőtlenítő varázsszerként is használták. *Dioszkoridesz* szerint vérzékenységet okoz. *Arisztotelész* figyelmeztet arra, hogy a ~ a bátorságot és a szenvedélyeket is lehűti (Kereszty, Pecz).

morfium: morfin, az ópium alkaloidája
E.: *morphé* (gör.): alak, forma. *Morpheusz* az álom istene, *Hüpnosz* egyik gyermeke a sok száz közül. Az emberek álmában mások alakját felvéve, gyakran testvéreivel, *Phantaszosszal,* aki fák, vizek, sziklák formájában és *Phobétórral,* aki madarak és állatok formájában jelenik meg.

müriké (gör.): tamariszkusz
E.: *Müriké, Kinürasz* küproszi király leánya, aki tamariszkuszfává változott (legendája testvére, Mürrha történetéhez hasonló, lásd ott). Gyógyító hatását már a babilóniak ismerték: gyökerének és szárának főzetét ödéma, belső vérzések és emésztőszervi betegségek ellen, száraz ágaiból tört porát a beduinok sebfertőtlenítő szerként alkalmazták (Kereszty).

mürrha (gör.): mirha (bazsam, gyanta, mézga) az afrikai balzsamfa nedve
E.: *Mürrha* (vagy *Szmürna*), *Theiasz* libanoni vagy *Kinürasz* küproszi király leánya, aki halálosan beleszeretett apjába, és a bibliai *Lót* lányaihoz hasonlóan (Móz I 19,31–35), apját megtévesztve, idegen nőként hált vele. Mikor apja felfedezte hálótársa kilétét, a már gyermeket fogant *Mürrhát* üldözőbe vette, aki menekülése közben kérte az isteneket, hogy sehol ne lehessen, sem az élők, sem a holtak között. *Aphrodité,* megkönyörülve rajta, fává változtatta, s az a cserje lett belőle, amely a legfüszeresebb gyanta-könnyeivel siratja meg a fából sarjadt gyümölcsét, *Adóniszt* (Kerényi).

myrtus: mirtusz
E.: *müron* (gör.): jó illatú. A ~nevét *Mürtilosz, Hermész* fiának nevéből származtatják, illatos olaját kultikus, „tisztító" célokra, kenetek készítésére használták. *Aphroditét (Venus)* szent növényeként a művészetek és költészet szimbóluma lett. A ~ a pálmával együtt a vértelen győzelem jelképe, szemben a véres küzdelem győztesének kijáró babérkoszorúval. A menyasszonyi ~-koszorút a zsidók a babilóniaktól vették át a fogság idejében. A ~ volt a házasság jelképe, a misztériumi beavatottak és a halottak dísze.

narcissus (gör.): nárcisz
E.: *narkisszosz:* nárcisz. *Narkisszosz,* a szép ifjú visszautasította a nimfák közeledését, közöttük *Ékhóét* is, aki vágyakozásában elemésztette magát, de elátkozta szerelmét: az a víz tükrében megpillantott képmásába beleszeretett, és az önmaga utáni vágy elepesztette. Holtteste helyén forrás fakadt, és virág nyílott, ezért a ~-t a halál virágának tartották; nevében megtalálható a *narké* (kábítás) szó.

panakea (gör.): gyógynövények gyógyhatása
E.: pan/pas (gör.): minden, *akeó:* ápol, gyógyít. *Panakeia: Aszklépiosz* és *Épioné* leánya, a növényi eredetű gyógyszerek istennője.

ricinus (lat.): „csudafa", Krisztus-pálma, kastór-bab, Dioszkoridész-cserje
E.: ~: birka-kullancs (ami a ricinus magjához hasonló). *Kasztór* és *Polüneikész* (lat.: *Dioscuri* vagy *Gemini*) a hősiesség és a testvéri szeretet példaképe a görög mitológiában. Mindkettőnek *Léda* volt az anyja, de míg *Kasztór Tündareosz* spártai királytól, testvére *Polüneikész Zeusz*tól született, és így az előbbi halandó, az utóbbi halhatatlan volt (nővérük *Helené,* akinek elrablása idézte elő a trójai háborút). A ~ magjának kipréselt olaját *(kiki)* az egyiptomiak világításra, bőrükre kenve a kullancsok elriasztására alkalmazták (Sztrabón). A XVIII. századtól sárgaság, golyva és emésztőszervi panaszokban használták. *Kasztór* és *Polüneikész (Pollux)* tiszteletét a rómaiak is átvették; csillagképüket az égbolton az Ikrek képezik.

Az Orvosi szavaink mitológiája című sorozat irodalmi hivatkozásai az Orv. Hetil. 140. évf. *50.* számában kerül közlésre.

Lozsádi Károly dr.

Orvosi Hetilap 1874. *21.* 393–397.

A Basedow-kór[1,*]

Kétli Károly tr., egyetemi m.-tanártól.

A Basedow-kór elnevezése alatt bizonyos kórtünetek csoportját értjük, melyeknek élet- és kórtani magyarázata csak a legújabb időben birt némi tudományos alapra vergődni. Ezek segélyével kezd ugyan a bántalom lényegére is bizonyos fény vetődni, de mind a mellett nem vagyunk még képesek a bonyolult és néha egymással ellemondásban álló kórtünetek kivezető fonalát megtalálni, s azokat egy kóregységgé egyesíteni.

A szóban levő bántalom első megfigyelése csak néhány évtizedre vihető vissza, s felismerésének prioritása körül a német és angol orvosok közt még nincs a vita befejezve. Angliában a kór G r a v e s -féle betegségnek – Graves's disease – nevezik, s a Basedow elnevezés alig ismeretes, míg Németország csupán az utóbbit használja. Az idevágó irodalmi kutatásokból kitűnik, hogy Basedow már 1840-ben írta le e bántalmat, míg az angol Graves megfigyelései csak 1843-ban láttak napvilágot, azonban úgy látszik, hogy Graves közléseiben egészen önálló alapból indúlván ki, nem birt tudomással Basedow közléseiről. És e szerint mindkét nemzet joggal jelzi a bajt a megfigyelők neveivel. Újabban azonban Emmert Emil tr-nak Londonbani tartózkodása alatt alkalma nyilt P a r r y egy 1825-ben írt munkájában egy fejezetet a következő czímmel: „enlargement of the thyroid gland in connection with enlargement or palpitation of the heart" olvasni, melyben 13 kóreset van közölve, oly tünetekkel, minőket a Basedow-kórnál észlelünk. Azonban az említett eseteknél egyik cardinalis tünete a Basedow-kórnak, a dülszem, csupán egy esetben volt jelen. Emmert a kóreseteket közli is[2], s ezek után a szóban forgó bántalmat prioritási szempontból jogosan lehetne Parry-féle kórnak is nevezni.

Azóta e szerencsére gyéren előfordúló, de jelentékeny bántalom sok észlelő által iratott le. Legújabban E u l e n b u r g ős G u t t m a n n „Pathologie des Sympathikus" czímű munkájában van az beható élettani alapon tárgyalva. Nekem eddig három esetben volt alkalmam a kórt észlelni és gyógykezelni. Saját tapasztalataimat és a fenntemlített szerzők munkáját szem előtt tartva igyekezendem e homályos bántalom körüli ismereteinket tárgyalni.

A Basedow-kór cardinális symptomái három alakban nyilvánulnak: mint a s z í v m ű k ö d é s g y o r s ú l t v o l t a , a p a j z s m i r í g y e k m e g d u z z a d á s a és a d ü l s z e m . Ezen három kórtünet az esetek túlnyomó számánál együttesen fordúl elő, néha azonban egyik vagy másik hiányozhatik is. Így például közöltetnek esetek, melyeknél csupán dülszem mutatkozott, ily eseteknél a dülszem mint a Basedow-kór tünete más helyi okból feltételezett dülszemtől az által különböztetik meg, hogy Basedow-kórnál a dülszem mindíg kétoldali és egyéb általános tünetektől kísért, melyek közül a leggyakoriabbak mohó étvány, fejfájás, szédülés, álmosság, izzadságrai hajlam, testi és szellemi bágyadtság, roppant nyugtalanság, a mohó étvágy daczára gyors elsoványodás. Egy épen kezelésem alatt levő pesti nőnél, kit Stiller tr. barátommal együtt észlelünk, feltünő azon körülmény, hogy elég jó étvágy mellett, evés után hányás áll be, a gyomor nem tűri a bevett anyagokat. Gyakran találkozunk e bántalomnál valóságos psychikus zavarokkal is. Az általam észlelt eseteknél az említett három cardinális tünet egy időben fejlődött, más szerzők észleletei szerint azonban rendesen 1-ör a szívdobogás (szívtúltengéssel vagy a nélkül) lép fel, s utána rövid idő múlva a golyva, s végül a dülszem áll elő. Néha azonban e sorrend megváltozhatik, vagy az egyik és másik kórtünet kifejlődése közt hosszú időköz, néha több év is, eltelhet.

A betegek kellemetlen egyéni érzet mellett szívdobogásról panaszkodnak, a szívműködés igen gyors, s rendesen 120–200 érlökés van jelen egy percz alatt. A szívműködés gyorsasága állandó szokott maradni. Eseteimnél a bántalom kezdeti szakában a szív nagysága rendes volt, később azonban mind a három egyénnél szívtúltengés fejlődött. Valószínűnek tartom, hogy azon esetekben, hol a szerzők Basedow-kórnál egyszerű szívnagyobbodásról tesznek említést, e tünet csak másodlagosan fejlődött, a gyorsúlt szívműködés folytán. Ezen szívdobogás ellen hasztalan nyujtjuk a digitalis vagy veratrum viride készítményeit, semmi szerrel se vagyunk azt képesek legyőzni. A gyorsúlt szívösszehúzódás rhytmusainak megfelelőleg erős lüktetés mutatkozik a fejütereken és később a lassankint kitáguló egyéb nyakedényekben is, a pajzsmirígy megduzzad és tágúlt edényei láthatólag lüktetnek, a szem pedig kidülled. A szívműködés gyorsaságának szüntével rendszerint a nyakon beállt tünetek és a dülszem is engednek, de nem minden esetben. Betegeimnél ezenkívül nehéz hallás, fejfájás és rendkívül terhes fülzúgás is jelentkeztek, ez utóbbi tünetek azonban gyakran és gyorsan változtak, néha hosszabb teljes szünet után új erővel törvén ki. Különösen a fülzúgás volt a legalkal-

* 125 évvel ezelőtt írták

[1] Előadatott a budapesti kir. orvosegylet 1874. mártius 28-kán tartott szakülésében.

[2] Gräfe's Archiv f. Ophthalmologie. 17. Bd. 1. Abth.

matlanabb tünetek egyike, mely ellen meglepő sikerrel alkalmaztam, a Brenner és Erb által ajánlt módon, az állandó villamosságot. A dülszem, a paizsmirígyduzzadás, a fülzúgás, majd kívétel nélkül kétoldaliak szoktak lenni, egyik oldalon rendesen nagyobb fokban kifejlődve, mint a másikon.

A kór lényegét illetőleg ama régibb nézetek, melyek chloroticus vérvegyből, vérszegénységből, hysteriából, az általános idegrendszer gyengeségéből vagy gerinczagy bajból származtatták e betegséget, már elévültek. S ma már a buvárok nagyobb része hajlandó a kór alapokát az együttérzideg bántalmában keresni. E felvét különösen Bernard idevágó élettani kísérletei alapján nyert jogosultságot. Azonban meg kell jegyeznem, hogy e nézet, mindennek daczára, a hypothesisek niveau-ján felül nem emelkedett, noha már helylyelközzel a kórbonczi leletek is mellette bizonyítanak. Bernard együttérzidegkísérletei és a Basedow-kór tünetei közt sok megegyező jelenséggel találkozunk ugyan, de más részről oly ellenmondások is merülnek fel, melyeknek megfejtése igen nehéz, sőt részben kivihetlen. A nehézségek, mint ezt főleg Eulenburg és Guttmann jelzik, azon körülményben rejlenek, hogy a Basedow-kórnál fennálló tünetek egy része a sympathikus hűdésének, tehát az idegátmetszési eredményének, más része ellenben a sympathikus izgatottságának, tehát az ideg villamos ingerlésének felelnek meg. „A nyaki együttérzideg átmetszésénél ugyanis sohasem fejlődik dülszem, szaruhártyakidomborodás és szemhéjrésnagyobbodás, hanem épen az ellenkező, a szemteke behúzódása, a cornea lelapulása és a nyakedények kitágulása, a sympathikus izgatásánál ellenben dülszem és a nyaki edények megszűkülése mutatkozik." Azonban ezen látszólagos ellentétek Bernard újabb kísérletei alapján némileg kiegyenlíthetők erről azonban később.

Bernard kísérletei szerint a nyaki együttérzideg átmetszése a hasonoldali nyak- és fejedények kitágulását és azon oldal hőmérsékletének emelkedését (4–5°C.) okozza. Az edénytágulat a sympathikusban futó edénymozgató idegek hűdésének következménye, a hőemelkedés pedig a kitágult edényekben nagyobb mennyiségű vérodafolyás által felételeztetik. A Basedow-kórnál hasonló edénytágulatok az esetek túlnyomó számánál előjönnek, csakhogy nem egy- hanem kétoldaliak; azonkívül pedig, mint ezt alkalmam volt kettőnél betegeim közül észlelni, nem csupán a nyak- és fejedényei jutnak ily rendellenes állapotba, hanem a test egyéb részein futók is, főleg oly helyeken, hol laza köt- és zsírszövetre akadunk. Így egyik betegemnél, ki baja kezdetén meglehetősen dús zsírszövettel birt, majd a nagy szeméremajkak, majd a derékhajlat zsírszövete mutatott kitágult, kigyózott edényhálózatot savós átizzadással. Ily módon magyarázható egyszersmind meg a paizsmirígy néha gyors megduzzadása is. S csakugyan a bonczi leletek bizonyítják a paizsmirígy edényeinek kóros tágultságát. E duzzadság néha ép oly gyorsan mint támadott, el is múlhat, de ha sokáig fennállott, akkor valószínűen a rendellenes vértartalom okozta táplálkozási viszonyok folytán a mirígy szövetében hyperplasia fejlődik, azonkívül pedig az edényekben cysták képződnek. Basedow-kórban szenvedőknél rendesen megnagyobbodott hőmérsék is van jelen, csakhogy ez nem szorítkozik egyes körülírt helyekre, mint pld. a sympathikus nyaki ágának átmetszésénél a megfelelő fejfélre, hanem az egész testre kiterjed, s mint más észlelők és magam is tapasztaltam 1–1½ °C-kal emelkedhetik. A hőmérsékemelkedés állandó szokott lenni, s a betegek ez emelkedést subjectiv is érzik és gyakran rendkívül kínzó hőségérzetről panaszkodnak, úgy hogy ruháikat ledobálják, fütött szobát nem tűrnek, s (mint ezt magam láttam) néha télnek idején nyitott ablaknál kénytelenek időzni. Ezen hőemelkedés és rendellenes hőérzet valószínűen ugyanazon okból ered, mint azt a sympathikus átmetszésénél láttuk – az edénytágulatból.

Bernard további kísérletei az együttérzideg nyaki ágának villamos izgatása alkalmával azt mutatták, hogy állatokon dülszem jő létre, a szemhéjrés és a láta kitágúl. Miután a Basedow-kórnál is rendesen dülszem és szemhéjrés nagyobbodás van jelen, e körülményből szintén azt következtették, hogy a sympathikus szemhez futó ágai izgatottsága áll fenn. A kísérleti dülszem azáltal támad, hogy a Müller H. által felfedezett orbitalis ízom, mely a régebben ismert retractor ízomnak antagonistája, a szemtekét mellfelé húzza. A szemhéjrés tágultságát pedig, a szintén Müller által ismertetett, a felső és alsó szemhéjakban fekvő sima izomrostok eszközlik, melyeket ugyakcsak az együttérzideg lát el. E felvét magyarázata Basedow-kórnál sok nehézségbe ütközik. Mindenekelőtt meg kell jegyeznem, hogy embernél a fenneml. musc. orbitalis igen gyenge, úgy hogy annak izgatása folytán erős antagonistákkal (a musc. retractor és a szemteke egyenes ízmai) kell megküzdenie, feltéve tehát hogy hozhat is létre dülszemet, az csak kisfokú lehet: Basedow-kórnál ellenben a legtöbb esetben oly nagyfokú exophthalmussal találkozunk, melynek létrejöttét a szóban forgó kis ízom működéséből megmagyarázni nem lehet. Továbbá ellene szól a dülszem sympathikus izgatás általi létrejöttének azon körülmény is, hogy a dülszem állandó szokott lenni vagy legalább hosszú ideig megmarad, már pedig az élettanban nem találkozunk oly analóg esettel, hol valamely ideg izgatott állapota hosszasan képes volna valamely ízmot erős összehúzódásban tartani, az izgatottság egy idő múlva rendesen ellenkező állapotba, elernyedésbe megy át. Eltekintve tehát azon még eddig meg nem fejtett körülménytől, hogy a Basedow-kór cardinális tüneteinek megfejtésére a nyaki sympathikusban lefutó idegágak egy részének izgatottsági, a másik résznek hűdött állapotban kellene lenni, a dülszemet nem vagyok hajlandó az együttérzidegizgatásból kimagyarázni. Sokkal valószínűbb, hogy az a teke mögötti kötszövet edényeinek hűdési tágulatából, s mint azt bonczolatok is bizonyítják, az ott jelenlevő zsírfelhalmozódásból ered.

A Basedow-kór 3-dik cardinális tünetére, a szívműködés gyorsultára térve át, ezt könyű volna megmagyarázni, ha a symphathikus nyaki ágainak izgatási állapota (mint azt Eulenburg, Guttmann és többen felveszik), kétségen kívül állna, miután velök futnak a szív excitomotoricus ágai is; de miután a felvett sympathikus izgatottságot eddig semmi biztos lelet nem bizonyítja, s a nyaki symphatikus ágainak hűdési állapota minden kétségen kívül áll, sokkal valószínűbb Friedreich azon nézete, hogy az együttérzidegből eredő szívedénymozgató idegek hűdése van jelen, miáltal a

szívkoszorú üterei tágúltak lesznek és ürükbe több vér folyván, ez a szívganglionokra erősebb izgatást gyakorol, s ezáltal erősebb és gyorsúlt szívműködés áll elő. Azon körülmény, hogy a kísérleti úton, állatoknál előállított dülszemnél egyúttal mindíg látatágúlat is bekövetkezik, míg a Basedow-kórnál jelenkező dülszemnél ez soha, vagy csak nagyon ritkán történik; szintén a sympathikus izgatottsága ellen szól. Ezek alapján a Basedow-kór tüneteinek nagy részét több valószínűséggel lehet az együttérzideg hűdési állapotából kimagyarázni és az együttérzideg egyes ágainak izgatottsága még megoldatlan kérdés marad.

A sympathikus bántalmazottságát Basedow-kórnál megerősíti azon körülmény is, hogy az újabban tett bonczolati leleteknél sok esetben kóros elváltozásokra akadtak a nyaki együttérzideg mentén. Azt azonban kimondani, hogy a Basedow-kór tisztán sympathikus bántalom, ma még nem birunk elég élettani alappal.

Kóroktani mozzanatok gyanánt felhozhatók, testi és lelki szenvedés, elcsigázó munka, gyakori és hosszas szoptatás, néha ijedtség.

A gyógyeljárást illetőleg a szerzők egyhangúlag odanyilatkoznak, hogy a leghatalmasabb és talán egyedüli gyógyhatány az állandó villamáram. Tapasztalataim alapján csakugyan meglepő és örvendetes eredményekről szólhatok e téren. Néha már nehány villamozás után sikerül a szívlüktetést és edénytágulatot kisebbíteni, a terhes fülzúgást megszüntetni; legmakacsabban ellenáll a dülszem. Azonban épen e kórnál látunk, néha csekély indokból, gyakori visszaeséseket. A villamáram alkalmazása az együttérzideg nyaki duczaira történik, s megemlítem, hogy Basedow-kórban szenvedőknél oly nagy fogékonyságot találtam, miszerint 1–2 Siemens-Halske vagy Leclanché elemből származó áram, már égető érzést és elég hatást fejtett ki, míg ép egyéneknél 6–8 elemre volt szükségem hasonló eredmény létrehozására. A villamozáson kívül gyakran még egyéb gyógyszerek- és gyógyeljárásokra is szorulunk, így vas, chinal, hidegvízgyógymód, magas fekvésű, fenyveserdejű vidék, testi de főleg kedélynyugalom stb.

Kommentár

A 125 éve megjelent dolgozat a maga korában úttörő megfigyeléseket tartalmazott, amelyek közül némelyeknek a gyakran saját eredményeitől eltelt dölyfös utókor olvasója is elismeréssel adózik. Tanulságos az is, hogy a szerző néhány megfigyelése azért nem vált a világirodalom közkincsévé, mert „csak" magyarul íródott. A Kétli Károly által leírt versengés a betegség első leírásáért járó elnevezésért akár egy napjainkban elkészült kézikönyvben is megjelenhetett volna. Az utóbbi időben hazánkban a korábban Basedow-kórnak nevezett betegséget az angolszász befolyásnak betudhatóan Basedow–Graves (BG)-kór terminológiával illetik. A közlemény értékét és korlátait akkor tudjuk igazán értékelni, ha beillesztjük abba a közel két évszázados periódusba, amelyben a BG-kór tünetegyüttesét leírták és a patogenezisét, keletkezését kutatták. A betegség kutatásában négy fő időszakot különíthetünk el: az idegrendszer, a pajzsmirigy, a hypophysis és az immunrendszer kóros működésén alapuló elméleteket. Időrendben az első az idegrendszer megváltozott működésén alapuló teória volt. Ennek alapját *Bernard* (1858) kísérletei képezték, amelyekben állatokban a nyaki szimpatikus ganglionokat stimulálva a BG-kórhoz hasonló tüneteket: tachycardiát, a bőr hőmérsékletének emelkedését, a szemek protrusióját tudta kiváltani. Ezt az elméletet támasztották alá a kórboncolások során tett megfigyelések is. *Reith* (1865) a BG-kórban meghaltak nyaki szimpatikus ganglionjaiban írt le szövettani eltéréseket. A múlt század utolsó éveiben a szimpatikus idegrendszer patogenetikai szerepére alapult elmélet annyira elfogadottá vált, hogy *Poncet* (1897) megkísérelte a betegek gyógyítását cervicalis sympathectomiával. Ez volt az a történeti háttér, amelyben a közlemény született. Napjainkban is érvényes a szerző megállapítása, hogy a BG-kór kardinális tünetei „a szívműködés gyorsult volta, a pajzsmirigyek megduzzadása és a dülszem". Igaz az is, hogy „ezen három kórtünet az esetek túlnyomó számánál együttesen fordul elő, néha azonban egyik vagy másik hiányozhatik is". Ezeket a helytálló megfigyeléseket a szerző és kortársai néhány betegen tették. Elgondolkoztató a XX. század végének orvosa számára, hogy miért figyeltek meg aránylag kevés beteget. Mivel a betegség tüneteit példamutató részletességgel írták le, nem valószínű, hogy sok betegben nem diagnosztizálták volna a betegséget. Inkább arra lehet gondolni, hogy a BG- kóros betegek száma az elmúlt 125 évben növekedett. Kiemelendő a szerző azon nemzetközi mércével mérve is úttörő megfigyelése, hogy az exophthalmus nem magyarázható önmagában a szimpatikus túlsúllyal. A retrobulbaris szövetek, a zsírszövet felhalmozódása egyik napjainkban is elfogadott oka a retrobulbaris tér beszűkülésének, a protrusio kialakulásának. A szerző a kiváltó okok között megemlíti a „testi és lelki szenvedés" (stressz?) fontosságát. Az elmúlt évtizedek további adatokat szolgáltattak az idegrendszer klinikai fontosságára a hyperthyreosis tüneteinek kialakulására, és a „stresszelmélet" elfogadása után ismét felmerült az adrenalin, noradrenalin, a „stresszfehérjék" potenciális szerepe a betegség elindításában. A racionális kezeléssel a szerző értelemszerűen adós marad, miként kortársai is. Figyelemre méltó és napjainkban is érvényes a szerző tanácsa a klímaterápiára, a nyugtatók adására.

A közlemény példázza, hogy az elmúlt 125–150 év alatt a kutatók az autonóm idegrendszer patogenetikai szerepét nem tudták bizonyítani BG-kórban, vizsgálataikból azonban számos említésre méltó következtetést vontak le és sok lényeges megállapítást tettek: 1. Felhívták a figyelmet a sympathicotonia jelenlétére hyperthyreoid BG-kórban. 2. A pajzsmirigy beidegzésének, az adrenerg receptorok funkciójának vizsgálatával elméleti és gyakorlati jelentőségű kérdéseket (béta-adrenerg receptorok, béta-adrenerg receptor blokkolók) tisztáztak. 3. A klinikai megfigyelések alapján felvetették az ún. „instabil konstitúció" (öröklődés) és a stressz potenciális patogenetikai szerepét.

Balázs Csaba dr.

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: F. Ö. Újpesti Városi Kórház	Tel.: 06 (1) 369-0666
2. BUDAPEST: F. Ö. Bajcsy-Zsilinszky Kórház	Tel.: 06 (1) 260-0933
3. BUDAPEST: SOTE Urológiai Klinika	Tel.: 06 (1) 210-0330
4. DEBRECEN: DOTE Urológiai Klinika	Tel.: 06 (52) 411-600
5. PÉCS: POTE Urológiai Klinika	Tel.: 06 (72) 311-522
6. SZEGED: Szeged M. J. V. Ö. Kórház (Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Urológiai Tanszék)	Tel.: 06 (62) 490-590
7. BAJA: Városi Kórház	Tel.: 06 (79) 422-233
8. BERETTYÓÚJFALU: Területi Kórház	Tel.: 06 (54) 402-200
9. DEBRECEN: Kenézy Gyula Megyei Kórház	Tel.: 06 (52) 511-777
10. DOMBÓVÁR: Városi Kórház	Tel.: 06 (74) 465-844
11. EGER: Markhot Ferenc Megyei Kórház	Tel.: 06 (36) 411-422
12. GYŐR: Petz Aladár Megyei Kórház	Tel.: 06 (96) 418-244
13. GYULA: Pándy Kálmán Megyei Kórház	Tel.: 06 (66) 361-833
14. KAPOSVÁR: Kaposi Mór Megyei Kórház	Tel.: 06 (82) 501-300
15. KISKUNHALAS: Városi Ö. Semmelweis Kórház	Tel.: 06 (77) 423-011
16. KECSKEMÉT: Bács-Kiskun M. Ö. Kórháza	Tel.: 06 (76) 481-781
17. NAGYKANIZSA: Nagykanizsa M. J. V. Kórháza	Tel.: 06 (93) 311-500
18. OROSHÁZA: Orosháza V. Ö. Kórháza	Tel.: 06 (68) 411-166
19. SALGÓTARJÁN: Nógrád M. Ö. Kórháza	Tel.: 06 (32) 311-222
20. SOPRON: Sopron M. J. V. Erzsébet Kórház	Tel.: 06 (99) 312-120
21. SZÉKESFEHÉRVÁR: Fejér Megyei Szent György Kórház	Tel.: 06 (22) 349-100
22. SZEKSZÁRD: Tolna Megyei Kórház	Tel.: 06 (74) 501-500
23. SZENTES: Csongrád M. Ö. Területi Kórház	Tel.: 06 (63) 313-244
24. SZOLNOK: MÁV Kórház	Tel.: 06 (56) 426-633
25. SZOMBATHELY: Vas Megyei Markusovszky Kórház	Tel.: 06 (94) 311-542
26. VÁC: Jávorszky Ödön Városi Kórház	Tel.: 06 (27) 317-000
27. VESZPRÉM: Csolnoky Ferenc Megyei Kórház	Tel.: 06 (88) 420-211
28. ZALAEGERSZEG: Zala Megyei Kórház	Tel.: 06 (92) 311-410

Az EPEHÓLYAG-EPEÚT köves megbetegedéseinek ESWL kezelése:
Budapesten a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Sebészeti Osztályán történik. Tel.: 06 (1) 260-0933, 06 (1) 260-5460.

A köves megbetegedések Lithoterápiás gyógyítását az OEP finanszírozza.

A berendezés várható beosztásáról információ:

UVEK Kft.

1015 Budapest, Hunfalvy u. 8. Telefon/fax: 06 (1) 201-3783, 06 (1) 201-3909

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

Belgyógyászat

Duodenalis fémtranszporter (DMT-1, NRAMP-2) expresszivitás herediter haemochromatosisban. Zoller, H. és mtsai (Department of Med., University Hospital, Innsbruck, Ausztria, and Department of Med., University of Modena, Olaszország): Lancet, 1999, *353*, 2120.

A primer vagy herediter haemochromatosis a vasanyagcsere genetikus autosomalis recesszív zavara; leggyakrabban észak-európai lakosságban fordul elő 1 : 250 és 1 : 400 frekvenciával. A táplálékvas jó része a duodenum enterocitáinak útján itt szívódik fel, és a HFE-protein (MHC-I-szerű fehérje) legnagyobb mennyisége ezekben a sejtekben található. Állatkísérletekből derült ki a transzferrin/transzferrin-receptorok vizsgálatával, hogy milyen szerepe van a HFE-nek a vastranszportban, mégpedig az enterocita basolateralis részén. Nem tudják, hogy a HFE C282Y mutáció miképpen növeli a vas felszívódását, ami a kórfolyamat alapvető patofiziológiás zavara. A DMT-1 membrántranszporter – patkányok duodenumából sikerült klónozni – hatására, aktív hidrogénkapcsolt transzportmechanizmus útján fokozódik a vas felszívódása a duodenum-nyálkahártya apicalis (luminalis) részén. A DMT-1 azonos a NRAMP-2 fehérjével (natural resistance of macrophages associated protein, type-2), a vvs.-progenitorokban biztosítja az endosomalis vasfelszabadulást, és mutációja mk-egerekben, valamint Belgrád-patkányokban microcytás anaemiát vált ki.

A NRAMP-2 mRNA 3' nem transzduktív régiója, amelyhez a vasfelszívódást szabályozó fehérje kapcsolódik (IRP = iron regulatory protein), a sejt citoplazmájában található. Az IRP-1 affinitása kifejezett a NRAMP-2 mRNA vasérzékeny eleméhez vashiányban fordul elő, és a NRAMP-2 mRNA expressziót felülszabályozza.

A közlemény szerzői herediter haemochromatosisos betegekben a NRAMP-2 expressziót vizsgálták, arra keresve választ, van-e szerepe a fokozott vasfelszívódásban. A 20 beteg és 10 kontroll NRAMP-2 cDNA koncentráció egyértelműen kimutatta, hogy a betegekben ez 100-szor magasabb volt, mint a kontrollokban. A NRAMP-2 cDNA és szérumferritin-koncentráció a kontrollokban korrelál, a betegekben viszont nem. A NRAMP-2 gén szekvenciában sem mutáció, sem deletio nem fordult elő, mégpedig 7 betegben és két kontrollban.

Végeredményben C282Y mutáció okozta herediter haemochromatosisban NRAMP-2 (DMT-1) fokozott expresszióját mutatták ki a duodenumbiopsziában. Egyik elképzelés szerint ez az alacsony intracellularis vaskoncentráció következménye és befelé fordulva fokozza az IRP-1 kapcsolódását vasérzékeny eleméhez, ilyképpen NMP-2 mRNA stabilitást vált ki. Herediter haemochromatosisban a betegek duodenalis IRP-affinitása és transzferrin-receptor mRNA duodenalis expresszivitása fokozott; mindkettő az intracellularis vashiány mutatója. A HFE a transzferrin receptor-affinitással interferál transzferrinnel szemben, szerepe van a cellularis vasfelvételben az endocytosis komplex folyamatának szabályozásával az endosomából. A C282Y mutációban a HFE expressziója megszűnik, ezzel együtt lehetséges funkciója a basolateralis vastranszportan. A duodenalis kriptasejtek normális vagy magas vaskoncentráció ellenére vasszegénynyé válnak. A sejtekben lévő kis molekulasúlyú vas csökkent mennyisége dönti el a *„paradox duodenalis vashiányt herediter haemochromatosisban"*, egyben aktiválja az IRP-1 és IRP-2 vasérzékeny elemeinek kötőkapacitását és fokozza a transzferrin-receptor mRNA és NRAMP-2 mRNA koncentrációt. Fokozott NRAMP-2 expresszió a dudenum apicalis részén növelni fogja a vasfelszívódást a duodenum-nyálkahártya sejtjeibe, ilyképpen vasfelhalmozódást vált ki. Az a megfigyelés, hogy duodenalis vasfelvétel NRAMP-2 útján, nem jár együtt a szervezet vasszükségletével, azt igazolja, hogy az a feltételezés, hogy a duodenalis NRAMP-2 mRNA expresszió szignifikánsan párhuzamos a szervezet vasraktáraival – se. ferritin –, csak egészségesekben igaz, betegekben viszont nem. Végeredményben semmilyen mutációt nem tudtak igazolni NRAMP-2 DNA-ban, ami alternatív magyarázata lehet a betegekben talált NRAMP-2 mRNA fokozott expresszivitásának. A szerzők hasonló vizsgálatokra utalnak, melyekben a NRAMP-2 génpromotor semmilyen mutációját vagy polimorfizmusát nem lehetett haemochromatosisban kimutatni, viszont felismertek egy olyan NRAMP-2 mRNA variánst, mely nem tartalmazta 3' nem transzlációs régiójában a vasérzékeny elemet.

Összegezve úgy vélik, hogy HFE géndefektus következtében a duodenum enterocitái vashiányosak lesznek, megpróbálva növelni a duodenalis vastranszporter, a NRAMP-2 expresszivitását. Ennek farmakológiai blokádja lenne a kulcsa a herediter haemochromatosis terápiájának.

Bán András dr.

Diabetológia

A súlyos diabeteses ketoacidosis terápiája. Wagner, A. és mtsai (Med. Klin. Nord. Münsterstr. 240, 44139 Dortmund, Németország): Diab. Care, 1999, 22, 674–677.

Bár az utolsó 25 évben a diabeteses ketoacidosis gyógykezelésében számos változás történt, az I. típusú diabeteses betegek ketoacidosisos szövődménye még ma is életveszélyes állapot, és 5–10%-os halálozással jár. Ezen a kedvezőtlen arányon próbáltak változtatni a dortmundi szerzők, s erőfeszítéseik elsősorban a *minimális adagú inzulinbevitelben* csúcsosodtak ki. Tizenegy éves beteganyagukat tekintették át, felét retrospektív, az 1994–1997 közötti eseteiket prospektív módon. *114 ketoacidosisos beteget* észleltek a 11 év alatt, átlagos életkoruk 34 év volt, többségük férfi (60%), a diabetes átlagos időtartama 12,2 év. A kórházi felvétel előtti ketoacidosisos tünetek átlagos tartama 49,7 óra volt, az állandó szubkután inzulin-infúziókkal kezelteké átlagosan 34 óra. Felvételkor a betegek 45,2%-a volt mentálisan érintett, 6,1%-uk comatosus. Tizenöt betegnek ismétlődő epizódjai voltak, 1 betegnek 4 alkalommal. Az okok közül infekció 25,8%-ban, nem megfelelő és gyakoriságú vércukor-önellenőrzés 16,7%-ban fordult elő, a tartós

infúzióval kezeltek 61%-ában szerelékhibásodás volt a ketoacidosishoz vezető ok.

A felvételi átlagos vércukorszint 609 mg/dl (3,8 mmol/l) volt, a legalacsonyabb 86 mg/dl (4,77 mmol/l), a legmagasabb érték 1428 mg/dl (79,3 mmol/l). A többi laboratóriumi paraméter közül az átlagok a következőképpen alakultak: pH 7,13, BE-19,43, bikarbonát (mmol/l) 8,05, K (mmol/l) 5,19, Na (mmol/l) 133, Fvs.-szám (per microliter) 16,395, Hgb (g/dl) 14,2.

A betegek átlagosan 25,4 órát tartózkodtak intenzív osztályon, itt 12 órán keresztül az *óránként bevitt inzulin adagja 1,6–1,4 E/óra* volt, majd az általános belgyógyászati osztályon összesen 45,6 E. Az intravénásan adott inzulin-infúziók során arra törekedtek, hogy a vércukorszint óránként legalább 50 mg dl/l-rel (2,8 mmol/l) csökkenjen, ha a csökkenés ennél nagyobb mértékű volt, 5%-os glucose-t is adtak. Folyadékpótlásra az első órában átlagosan 877 ml Ringeroldatot használtak, utána 0,9%-os sóoldatot és ennek mennyiségét az elkövetkező 12 órában fokozatosan csökkentették. Káliumpótlásra csak akkor került sor, ha a vérszint 4,5 mmol/l alá esett. Bikarbonátot összesen 5 esetben adtak (6,71–6,97 pH-érték mellett). Heparin-prevenció minden esetben történt, ennek átlagosan adagja óránként 833 E volt intravénásan. Tizenkét óra alatt a betegek átlagos állapota lényegesen javult, a kóros paraméterek normalizálódtak, elérték a 251 mg/dl-es (14 mmol/l) vércukorértéket. Valamennyi beteg szövődmény nélkül rendbe jött, *halálozás nem volt.* Eredményeik alapján a szerzők *javasolják az igen kis dózisú (óránként 1,6–1,4 E) inzulin adását a többi ismert, a ketoacidosis kezelésében szokásos terápia mellett.*

[Ref.: Magunk 10 éves (1986–1995), 142 diabeteses ketoacidosisos esemény feldolgozása során a szerzőkével nagyjából hasonló paramétereket regisztráltunk, azonban betegeink között a 2. típusú diabetesesek domináltak – az összes beteg átlagosan 50 éves. Saját betegeink között első periódusunkban 8,4, a másodikban 16% volt a frissen felfedezett diabetes. Halálozási arányunk – sajnos – igen magas, 21%, a második periódusban 15,9% volt. Ennek okaként a következő tényezőket tudtuk felvetni: a betegek többsége idősebb, gyakori társbetegségekkel, 1/4-ük tablettát szedő (a ketoacidosis oka esetleges sulfonylurea-resistentia?), betegeink többsége rossz szocioökonomikus körülmények között, falun élő, elégtelen kontrollú beteg volt, edukációjuk zömmel elégtelen. – Pract. Diab. Internat., 1998, 15, 6.]

Iványi János dr.

A szénhidrátháztartás kontrollja diabeteses betegeken Finnországban. Valle, T. és mtsai (Dept. of Epidemiol. and Health Promotion, Diabetes and Genetic Epidemiol. Unit, Nat. Publ. Health Instit., Mannerheimintie 166, SF-00300, Helsinki, Finland): Diab. Care, 1999, *22*, 575–579.

Évtizedünk tanulmányai bizonyították, hogy diabeteseseken a normoglycaemiára való törekvés vagy megakadályozza az elsősorban microvascularis szövődmények kialakulását, vagy csökkenti ezeket. Bizonyos vonatkozásban a macrovascularis szövődmények befolyásolása is eredményesnek látszik normoglycaemiára való törekvés során. Éppen ezért vizsgálta az ismert finn diabetológus szerzőcsoport a finnországi viszonyokat. Finnországban a becsült diabetesesek száma 150 ezer, közülük 113 ezret inzulinnal vagy per os antidiabetikumokkal kezelnek. Az 1993-ban regisztrált betegekből Finnország különböző részeiről (59 gondozói egység és 17 kórház) 3800 diabetesest választottak ki, akiknek kérdőíveket küldtek. A kérdőív a diabetesre vonatkozó fontosabb adatokat tartalmazta, és a dokumentációkban fellelhető utolsó HbA_{1C} eredményére vonatkozott. 1993-ban Finnországban a betegek 67%-ában mérték már rendszeresen a HbA_{1C} értékét, ennek optimális értéke 4–6% közé esett. Erre az értékre alapozták a szerzők a kérdőívre kapott válaszokat, és az adatok alapján állapították meg, hogy Finnországban a diabeteses beteg szénhidrátháztartása mennyiben elfogadható.

A kérdőívekre adott válasz visszaküldési aránya 84%-os volt, összesen 2047 betegen tudták a HbA_{1C}-meghatározás értékeit is figyelembe venni. Ez 599 1. típusú és 1165 2. típusú betegre vonatkozott. A betegek 91%-a csak inzulinkezelésben részesült, 73% per os antidiabetikumokat és inzulint kapott, 52%-ot csak per os antidiabetikumokkal kezeltek, a betegek 31%-a a vizsgált időszakban kizárólag diétán volt. Az adatok szerint a betegeknek 21%-a volt 1. típusú és 70%-a biztosan 2. típusú diabeteses, a betegség átlagos időtartama 11 ± 9 év volt.

A < 6% HbA_{1C} értékű csoportba a betegeknek kevesebb mint 10%-a tartozott, a jó és mérsékelt kontrollúak (6,1–7,5, illetve 7,6–8,5%) jó 20%-ot tettek ki mindkét diabetestípusban. 8,6%-os HbA_{1C}-szint felett számították a betegeket rossz kontrollúaknak, ezek aránya is 20% felett volt. A csak diétával kezeltek és 3 évnél nem hosszabb időtartamú diabeteseseknek volt a legjobb szénhidrátháztartásuk, a legrosszabbak csoportjába a kombinált per os antidiabetikumok és inzulinok által kezeltek tartoztak. Nemek szerint a férfiak HbA_{1C}-értékei jobbak voltak, mint a nőké, a nemi különbség azonban a terápia típusától független volt. A BMI növekedése és a rosszabb HbA_{1C}-érték között szoros összefüggés volt kimutatható.

A nem túlzottan hízelgő eredmények alapján a szerzőcsoport még szigorúbb fellépést, elsősorban az edukáció javítását ajánlja, sürget a jobb eredmények elérésére és ezzel az érszövődmények lehető megelőzésére.

Iványi János dr.

A lispro inzulin premixált formái. Rave, K. és mtsai (Dept. of Metab. Dis. and Nutr., Heinrich-Heine Univ. of Düsseldorf, PO Box 10 10 07, 40001 Düsseldorf, Germany): Diab. Care, 1999, *22*, 865–866.

A korábbi, előrekevert, fix készítményű inzulinokhoz hasonló módon már a lispro inzulinnal is vannak premix formák. Három ilyen készítmény ismeretes: az *LM* (low mixture) 25%-os lispro inzulinnal és 75%-os tartós humán inzulinnal, az *MM* (mid mixture) fele-fele arányban lispro és tartós hatású készítménnyel és a *HM* (high mixture) forma, amelyben a lispro 75%-os arányú. Ezeket a készítményeket önkéntes jelentkezőkön már kipróbálták, és azt találták, hogy a teljes metabolikus aktivitás az MM és LM adása után 6 óra alatt igen jelentős és magas a

glükózinfúziós ráta is (ez utóbbival mérték az inzulin hatását).

Jelen vizsgálatban a német szerzők 1. típusú diabeteses betegeken vizsgálták a HM keverék kivételével a többi hatásmechanizmusát, illetve az aktivitás profilját. 12 1. típusú diabeteses vett részt a vizsgálatban, valamennyien intenzív inzulinkezelésben részesültek, átlagos életkoruk 33 év volt, BMI 24,7 ± 1,8 kg/m^2, a betegség átlagos időtartama 15 év, a HbA_{1C} átlagos szintje 7,9%.

Éhezéses éjszakai periódus után reggel a betegeket Biostatorra kapcsolták, ennek segítségével állították be 5 mmol/l-re az optimális vércukorszintet, majd a továbbiakban ezt a szintet tartva intravénás infúzió formájában gyors hatású inzulint adtak. Amint a vizsgált premix készítményekből 0,3 E/kg adagot (átlagos dózis 15,5 ± 2,7 E) injektáltak a has bőre alá, a fenntartó intravénás inzulin-infúziót befejezték az LM és MM típusú fix készítmények adása után. Protaminos lispro szuszpenziót (NPL) és NPH inzulint (100 E-es) adtak még összehasonlításként a betegeknek s amint e készítmények beadása megtörtént, az infúziót csak 30 perc múlva állították le. Az inzulinhatás értékelésére (úgy, mint az egészséges önkénteseken) a glükózinfúziós rátát (GIR) használták. A betegeket vagy este 19 óráig figyelték, vagy addig, amíg a vércukorszint 11 mmol/l-nél magasabbra nem emelkedett. A GIR profil a négyféle módon véghezvitt kezelés során azt bizonyította, hogy az *MM premix készítmény magasabb maximális metabolikus hatású volt, mint az LM és az NPL, a metabolikus hatás idejének eltérésében különbség nem volt.* A vércukorszint valamennyi alkalmazott inzulinforma után egyformán jól kontrollálható volt az első 8 órában. Az MM premix inzulin adása után viszont a glükózinfúzió leállítása után a vércukorszint jóval gyorsabban emelkedett, mint az LM készítményre. A metabolikus aktivitás a premix készítmények után nem sokban tért el az egészséges önkénteseken kapott eredményétől.

Iványi János dr.

Egy nagyobb populáció diabetesének incidenciája, prevalenciája és mortalitása. Berger, B., Stenström, G., Sundkvist, G. (Dept. of Med., KSS, S-541 85 Skövde, Sweden): Diab. Care, 1999, *22,* 773–778.

Svédország egyik megyéje 1995 végén a 280 539 lakosú Skaraborg. Ebben a megyében vizsgálták 1991–1995 között a diabetes incidenciáját, prevalenciáját és mortalitását, jól dokumentált regisztrációs adatok alapján. 1995. december 31-ig 9941 diabeteses beteget regisztráltak, közülük 7857 élt, 2074 halt meg és 10 költözött el a megyéből.

Külön is nézték az I. és II. típusú diabetesesek incidenciáját és prevalenciáját. A vizsgálatokból számos értékes következtetést lehetett levonni. *Az évi incidencia 100 000 lakosra számítva 14,7 ± 3,2 volt az 1. típusú diabetesesekre vonatkoztatva (a diagnózis idejében életkoruk 24,1 ± 2,2 év), és ennél sokkal magasabb, 265,6 ± 16,1 volt a 2. típusú diabetesesek incidenciája (a diagnóziskor 66,6 ± 0,6 év). Az incidenciát illetően e csoportban a férfiak aránya szignifikánsan magasabb volt* (45–49 évesek között leginkább). Egyébként az életkori csoportokat tekintve egyik típusban sem volt szignifikáns eltérés a vizsgált időszakban. A *szezonális* előfordulást tekintve növekvő incidenciát találtak a téli hónapokban, a nyári hónapokban viszont csökkenő jelleget. Ami a *prevalenciát* illeti, ezt 1995-ben *3,20 ± 0,08%*-nak találták, a *tiszta évenkénti növekedés 6%* körüli. Az átlagos populációval összevetve *a diabeteses betegek mortalitási rizikója közel négyszer volt magasabb.* A relatív mortalitási rizikó a fiatalabb korcsoportban volt a legmagasabb, és az életkor előrehaladtával csökkenő jelleget mutatott, a 80 évesnél idősebb diabetesesek halálozása nem különbözött a hasonló korú nem diabetesesekétől. Az elhaltak átlagos életkora a vizsgálat kezdetétől a végéig szignifikánsan emelkedett (77,2 évről 80,2 évre). A fiatal korban diagnosztizált (0–19 év között) diabetesesek közül 65 év után már egy sem volt életben.

Változatlan incidenciaarány mellett a diabetesesek prevalenciája a vizsgált 5 évben Skaraborg megyében növekvő tendenciát mutatott s bár a mortalitás az egészségesekhez viszonyítva négyszer volt magasabb a diabetesesek között, a túlélők számának növekedése azt bizonyította, hogy a megyében a diabetesesek gondozása megfelelő.

Iványi János dr.

Nagy adagú C-vitamin-pótlás növeli a plazma glükózszintjét. Branch, D. R. (The Toronto Hosp., 67 College St., Toronto, Ontario, Canada M5G 2M1): Diab. Care, 1999, *22,* 1218.

A nagy adagú C-vitamin szedése jó hatású az 1. típusú diabetesre, újabban antioxidáns kezelésre is használják, 1. típusú diabetesben a vesekárosodást meg tudja előzni (állatkísérletben). A kedvező adatok mellett az alábbi közlemény azt is bizonyítja, hogy a nagy adagú C-vitamin tartós szedése növelheti a plazma glükózszintjét és félreértésre adhat alkalmat 2. típusú diabetes diagnózisának felállításában.

Egy 49 éves, mérsékelten elhízott férfibeteg rutinvizsgálata során derült ki, hogy az éhomi plazma glükózszintje 6,6 mmol/l. Megismételve ez az érték 6,8 mmol/l-nek bizonyult, terhelésre a kétórás érték (8,5 mmol/l) csökkent glükóztoleranciát bizonyított. Miután nem volt egyértelmű, hogy a vizsgált egyénnek van-e 2. ípusú diabetese vagy sem, kórházi felvételre került. Itt derült ki, hogy az illető 5 év óta szed napi 4500 g-ot tartalmazó C-vitamint *[Ref.: A tartós C-vitamin-szedés oka nem volt ismert.]*

Hétnapos C-vitamin-kihagyás után 5,9 mmol/l-es, majd 5,5 mol/l-es éhomi vércukorszintet mértek. Utána a páciensnek visszaadták a napi 4500 mg-ot tartalmazó C-vitamint, 1 hét múlva a cukorszint 6,1 mmol/l-re emelkedett. Újabb kihagyás után 3 héttel 4,4 mmol/l-es glükózértéket mértek. Így nyilvánvalóvá vált, hogy az emelkedettebb éhomi vércukor a tetemes C-vitamin-bevitellel van összefüggésben. A szerző *Bánhegyi G. és mtsai* több cikkére hivatkozik (FEBS Lett, 1996, *390,* 183–186., Free Radic. Biol. Med., 1997, *23,* 793–803., illetve ugyanitt *23,* 804–808.), akik kísérletes körülmények között bizonyították, hogy a C-vitamin a különböző sejtekben jelentős glükózprodukciót képes előidézni. Az is bebizonyosodott, hogy a napi 1500–2000 mg-os

C-vitamin-bevitelre ez a produkció még nem következik be, ilyen adagban tehát diabetesesek is szedhetik tartósan a C-vitamint. Mindenesetre a megmagyarázhatatlannak tűnő magasabb éhomi vércukorszint eseteiben gondolni kell egyidejű és tartós nagy adagú C-vitamin bevitelére is.

Iványi János dr.

A plazma magnézium-koncentrációja és a retinopathia progressziója. De Valk, H. W. és mtsai (Depts. of Int. Med., Utrecht Univ. Hosp., Utrecht, the Netherlands): Diab. Care, 1999, *22*, 864–865.

Jó 10 éves adat van már arról, hogy diabeteses betegeknek alacsonyabb a plazma magnézium-koncentrációjuk, mint a nem diabeteseseké (*Sjögren, A., Florén, C-H., Nilsson, A.:* Acta Med. Scand., 1988, *224*, 461–465.). A diabetesen belül is vannak különbségek, 1982-ből van közlés arról, hogy a retinopathia még alacsonyabb magnéziumszinttel fordul elő (*Ceriello, A. és mtsai:* Diab. Care, 1982, *5*, 558–559.).

A hollandiai szerzők 61, inzulint használó betegen (33 volt 1. típusú, 28 2. típusú beteg) vizsgálták átlagosan 43 hónapon keresztül, hogyan alakul a plazma magnéziumszintje a progressziót nem mutató, illetve a progresszióval járó retinopathiás betegeken. Szemészeti szempontból a retinopathiát kétféle módon jellemezték: *stabil, illetve progressziót mutató.*

Az összes ellenőrzött beteg plazma magnéziumszintjének átlaga *0,790* mmol/l volt, a *progressziót mutató* betegeké *0,742* és a *progresszió nélkülieké 0,798 mmol/l.* Kilenc beteg mutatta a vizsgált periódusban háttér retinopathia kifejlődését (6 1. típusú és 3 2. típusú).

A *progresszió szoros összefüggést mutatott a plazma magnézium-koncentráció változásával,* egyéb tényezők nem befolyásolták. Mindezekből az következik, hogy magnéziumpótlás segítséget nyújthat a retinopathia kialakulásának, illetve progressziójának meggátlásában.

Iványi János dr.

Jelentős súlyvesztés acarbose-val kezelt 2. típusú diabeteses betegen. Yoo, W. H., Park, T. S., Baek, H. S. (Chonbuk Nat. Univ. Med. School and Hosp., Dept. of Int. Med., 634–18, Keumam Dong, Chonju, Chonbuk, 561–712, Korea): Diab. Care, 1999, *22*, 645–646.

Az α-glucosidase enzimet bénító acarbose-zal kapcsolatban általában az a tapasztalat, hogy használata során a testsúly nem növekedik. A koreai szerzők felfigyeltek arra, hogy acarbose-zal kezelt betegük testsúlya inkább jelentősen csökkent. Részletes kórelemzés után próbálnak magyarázatot találni az acarbose-nak eddig nem túlzottan ismert ilyen irányú hatására.

A 47 éves diabeteses férfibeteg kórelőzménye kb. 10 éves, korábbi észlelése során lényegesebb panasza nem volt, specifikus szövődménye sem. Az intézetben való jelentkezése során kiderült, hogy diabetese nincs rendben sulfonylurea- és biguanidkezelés mellett sem, HbA_{1C}-szintje 10,6%. Ekkor iktattak be napi 3 × 50 mg acarbose-t, amivel a postprandialis vércukorszintet egyensúlyban tudták tartani, viszont azt tapasztalták, hogy jelentősebb tápcsatornai panasz nélkül a beteg testsúlya csökkenni kezdett, havonként kb. 2 kg-mal. Négy hónappal az acarbose-kezelés beiktatása után jó szénhidrát-anyagcsere mellett a beteg általános gyengeségről panaszkodott, idült vashiányos anaemiája fejlődött ki, s *az acarbose beiktatásától számítva 7 kg-ot csökkent testsúlya.* Ekkor a szer adását beszüntették, vaspótlást nem iktattak be, ennek ellenére az általános állapot javult, és 1 hónappal az acarbose abbahagyása után a beteg visszanyerte eredeti testsúlyát és vashiányos anaemiája is megszűnt.

Az acarbose testsúlycsökkentő hatása okaként a szerzők több magyarázatot felvetnek, így a szernek a táplálékbevitelre és a táplálék összetevőire gyakorolt hatását (a zsírbevitel valamelyest csökken), továbbá a szer okozta malabsorptiót magát, egyéni adottságokat és a szer esetleges systemás hatását. Ezek a feltevések azonban további megerősítésre várnak.

Iványi János dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Chronicus, Bartonella quintana okozta bacteriaemia hajléktalanok között. Brouqui, P., Lascola, B., Roux, V. és mtsa [Unité des Rickettsies, CNRS UPRES A 6020, Faculté de Médicine, 27 Blvd. J. Moulin, 13885 Marseilles, (Dr. D. Raoult), Franciaország]: N. Engl. J. Med., 1999, *340*, 184–189.

A *B. quintana* okozhat lövészárokláz, endocarditist, bacillaris angiomatosist és peliosist (?). Hajléktalanok között előforduló *B. quintana* okozta bacteriaemia járványos előfordulást írtak le Seattle-ben. A szeroprevalencia mind az USA-ban, mind Európában igen magas a hajléktalanok között. A *B. quintana* terjesztő vektora közismerten a ruhatetű.

Egy átmeneti szálláson Marseillesben elhelyezett hajléktalanokat 1997-ben vizsgálták. Vért vizsgáltak ellenanyagok jelenlétére (ELISA-val) és tenyésztettek *B. quintana* előfordulására. A ruhatetveket összegyűjtötték és PCR-rel vizsgálták *B. quintana* citrát szintetáz gén jelenlétére. A 71 hajléktalan közül 10-nek a véréből kitenyésztették a kórokozót és 21-nek a vérében magas titerű ellenanyagok voltak kimutathatók. 17 vizsgált friss fertőzés jeleit mutatta (bacteriaemia, szerokonverzió). Tizenötből 3 esetben a gyűjtött tetű pozitív tesztet mutatott PCR-rel *B. quintana*ra. A bacteriaemiások a többieknél gyakrabban mutatták alábbiakat: tetvesség, fejfájás, végtagfájdalom, alacsony thrombocytaszám. A 10 bacteriaemiás közül 8-nál nem volt láz. Öt betegnek chronicus bacteriaemiája volt a pozitív hemokultúrák több héten át tartó pozitív vizsgálatai alapján.

Czirók Éva dr.

Kinolonrezisztens Campylobacter jejuni fertőzések 1992–1998 között Minnesotában. Smith, K. E., Besser, J. M., Hedberg, C. W. (Acute Disease Epidemiology Section, Minnesota Dept. of Health, 717 Delaware St. SE, Minneapolis, MN 55 440–9441, USA): N. Engl. J. Med., 1999, *340*, 1525–1532.

Európában és Ázsiában nő a humán megbetegedésekből izolált campylobacterek között a kinolonrezisztens

törzsek aránya (az USA-ban ezt nem tapasztalták). Megvizsgálták 1992–1998 között Minnesota államban izolált csaknem 5000 campylobacter törzs reisztenciáját nalidixsav iránt. A rezisztens és a válogatott, érzékeny izolátumokat ciprofloxacin-rezisztenciára is nézték. A kinolon-rezisztens *C. jejuni* arány 1992-től (1,3%) 1998-ra (10,2%) nőtt. Ez a növekedés összefüggött külföldi utazással és kinolonszedéssel.

A ciprofloxacin-rezisztens *C. jejuni* előfordulása nőtt a háziállatokban is (ezzel összefüggésben elsősorban a baromfiból készült élelmiszerekben). Az eredmények felhívják a figyelmet arra, hogy az antibiotikumok állatokban történő alkalmazására több figyelmet kell fordítani és, hogy a kinolonrezisztens enteralis patogének száma növekedőben van *[nálunk is ez a helyzet – a ref.]*.

A multirezisztens Salmonella typhimurium meghatározott típusának (DT104) elterjedése *[nálunk is előfordul már – a ref.]* külön gondot jelent, mert nemcsak járványos előfordulásukkal, de az antibiotikum-kezelések sikertelenségével is veszélyt jelentenek. Jól koordinált nemzetközi program kidolgozása szükséges, mely célul tűzi ki az antibiotikumok állatokban történő felhasználásának korlátozását és annak ellenőrzését.

Czirók Éva dr.

Multirezisztens Klebsiella és Escherichia coli szanatóriumokban. Wiener, J., Quinn, J. P., Bradford, P. A. és mtsai [Division of Infections Diseases, Cook County Hospital, 1835 Harrison St., Chicago, JL 60612 (Dr. R. A. Weinstein), USA]: JAMA, 1999, *281*, 517–523.

A nosocomialis patogének sorában az antibiotikum-rezisztens patogének külön figyelmet érdemelnek: a legújabb antibiotikum-rezisztencia gének jelenléte, a rezisztencia-plazmidok más baktérium speciesbe való terjedése és a rezisztens baktériumok betegek közötti terjedése miatt.

Az 1980-as évek óta egyre többen számolnak be a legújabb cephalosporinokkal és egyéb β-laktám antibiotikumokkal szemben rezisztenciát mutató, kiterjedt spektrumú β-laktamázt termelő, Gram-negatív baktériumok okozta nosocomialis járványokról. Ezt a jelenséget először Európában és a *K. pneumoniae* esetében tapasztalták (1983) ceftazidim fokozott, inadekvát alkalmazásával és a kórházhigiénés rendszabályok nem megfelelő betartásával összefüggésben. A járványos törzsek az antibiotikumok több osztályával szemben is rezisztensek voltak és terápiás gondot jelentettek – különösen, ha azok intenzív terápiás osztályon fordultak elő.

A tanulmány a *K. pneumoniae* és az *E. coli* klinikai és molekuláris epidemiológiai kutatását tűzi ki célul. Vizsgálataik során egy Chicagóban zajló, ceftazidim-rezisztens *Enterobactriaceae* okozta területi járványt ismertetnek, amely során a multirezisztens *K. pneumoniae* és az *E. coli* – a korábbi tapasztalatokkal ellentétben – nem a magas kockázatú helyeken (ITO) terjedt – ahol a ceftazidim alkalmazása és következményes szelekciós nyomása jóval nagyobb –, hanem szanatóriumi osztályokon. Mivel ezek az emberek a rezisztens baktériumok rezervoárjai lehetnek, a szerzők szükségesnek látják az antibiotikumok használatát és rezisztenciáját monitorozni a területen éppúgy, mint a kórházakban.

Czirók Éva dr.

Humán endothelsejtek Chlamydia pneumoniae fertőzése simaizomsejtek szaporodását váltja ki endothelialis eredetű faktor(ok) révén. Coombes, B. K. és Mahony, J. B. (Regional Viol. and Chlamydial Lab., SDt. Joseph Hosp., Hamilton, Ontario, Kanada): Infect. Immun., 1999, *67*, 2909–2915.

A *Chlamydia pneumoniae* mindennapos kórokozója a pneumoniának, sinusitisnek, bronchitisnek és pharyngitisnek. Ezek mellett mind több adat szól amellett, hogy etiológiai ágense az atherosclerosisnak, a coronaria-arteritiseknek. A korai szerológiai és epidemiológiai (1993) adatok után számos technikával kimutatták és izolálták az ágenst a coronaria és a carotis atheromáiból. Nyúl és egér modelleken végzett *C. pneumoniae* fertőzésekkel sikeresen kiváltottak atherosclerosist. Továbbá coronaria-sclerosisban szenvedő betegeket kezelve a *C. pneumoniae*-re hatékony makrolid antibiotikumokkal (azithromycin vagy roxithromycin) 5–10%-kal redukálták a másodlagos kedvezőtlen cardiovascularis eseményeket – a placebo-kontrollcsoporthoz viszonyítva.

Úgy vélik általában, hogy az atherosclerosis az érfal károsodását eredményező gyulladásos folyamatra adott válaszjelenség. E folyamat során monocyták és T-lymphocyták kötődnek az aktivált endothelium felfokozott számú receptorához a vascularis sejtadhaesiós molekula-1 és a leukocyta functiós antigén-1 segítségével. Ezt követően átvándorolnak az endotheliumon a subendothelialis térbe. Itt a macrophagok oxidált alacsony denzitású lipoproteint (LDL) akkumulálnak, s ezáltal ún. habossejtekké („foam cells") alakulnak és együtt a media-eredetű simaizomsejtekkel képezik az initialis zsírréteget. A 2. és 3. fokú laesiók, melyek megszaporodott foam-sejteket tartalmaznak és amelyek körülveszik a lipidből és sejttörmelékből álló centralis részt, vezetnek végső soron a fibrosus plakk mint végstádium kialakulásához.

Számos kutatócsoport demonstrálta a *C. pneumoniae* képességét, hogy fertőzni tudja az atheroscleroticus laesióban az endothel-, a simaizom- és a macrophagsejteket, és bennük szaporodik. E sejtek fertőzése gyulladásos citokinek termelését váltja ki, melyeknek szerepe lehet az atherogenesisben. Az ágens azon képessége, hogy perzisztálni tud e sejtekben, jelent olyan immunológiai stimulust, mely a krónikus gyulladáshoz vezet. A fertőzött endothelsejtekről kimutatták, hogy fokozza azon receptorok expresszióját, melyek endothelialis adhaesiós molekulák és e sejtek produkálnak inflammatiós citokineket, mint monocyta chemoattractáns protein 1-et (MCP-1), interleukin 8-at (IL-8) és interleukin 1-et (IL-1). Az atheroscleroticus folyamatban bőségben termelődnek. Macrophag sejtkultúrában, melyet az ágenssel fertőztek, ki lehetett mutatni a foam-sejtek kialakulását.

Az atherosclerosisban centrális szerepe van az intimában felszaporodó simaizomsejteknek. A normál endothelsejtekről viszont kimutatták, hogy számos solubilis faktort szekretálnak, így vérlemezke növekedési faktort (PDGF), epidermalis növekedé-

si faktort (EGF) és egy inzulinszerű növekedési faktort (IGF-1), mely szerepet játszik a simaizomsejtek proliferációjában és migrációjában. A szerzők ezen faktorok expressziós szintjét vizsgálták humán umbilicalis vénaendothel sejtkultúrában, melyet *C. pneumoniae*-vel fertőztek. A vizsgálatok kimutatták, hogy dózisdependensen élő, de endocytosissal intracellularisan felvett elölt *chlamydia* stimulálja a simaizomsejtek proliferációját. Ennek szerepe lehet a szklerotikus folyamatban, hiszen a megvastagodott arteralis intima jellegzetessége a laesiónak.

[Ref.: A másik két Chlamydia speciesről (C. trachomatis és C. psittaci) is jól ismert, hogy hatékony immunválasz ellenére sem eliminálódnak a szervezetből, hatékony antibakteriális kezelés hiányában tartósan perzisztálnak a szervezetben. Talán nem túlzott analógia, hogy a C. psittaci eredetileg madarak kórokozója, és a madarakban nem lethalis enteritist okoz. Az enteritist követően azonban életük végéig hordozzák az ágenst. Embert megfertőzve súlyos pneumonia alakul ki, amely idős korban, kezeletlen esetben lethalis lehet. Epidemiológiailag a természetes körülmények között élő madarak (például köztéri galambok) olyan alacsony csíraszámban ürítik a C. psittacit, hogy gyakorlatilag nem jelentenek veszélyt emberre. Stresszhelyzetben azonban (példánkban a versenyeztetett galambok) igen jelentősen megnő és fertőzésveszélyt jelent az ürített csírák száma. Nehéz analógiát nem látni e tény és a között, hogy orvosi tapasztalatok arra utalnak, hogy a coronaria-betegség és a stressz között összefüggés van.]

Kétyi Iván dr.

Burkholderia cepacia és a Pseudomonas aeruginosa új mucin-szulfatáz aktivitása. Jansen, H-J. és mtsai (Med. Microbiol., School of Biol. Sci., Univ. of Liverpool, Liverpool, Anglia): J. Med. Microbiol., 1999, *48*, 551–557.

A *Burkholderia cepacia* és a *Pseudomonas aeruginosa* opportunista patogének, amelyek gyakran kolonizálják olyan betegek légutait, akiknek defektív a mucociliaris clearance-uk. Ezen kórképek közül a legjellegzetesebb a cysticus fibrosis (CF), melyben igen viszkózus mucin képződik a légutakban, ez károsítja a mucociliaris clearence-et, generalizált mucusobstructio alakul ki, és előbb vagy utóbb *P. aeruginosa* kolonizája a légutakat. A kezdeti kolonizáció nem mucoid Pseudomonasszal történik, de később mucoid variánsa alakul ki, és ezzel egy krónikus tüdőfertőzés is. A végső, tartósan kolonizáló ágens 77%-ban a *P. aeruginosa*, de 7%-ban ezt a szerepet a *B. cepacia* töltheti be. Ezen utóbbi esetében a CF klinikai lefolyása igen változatos, de a betegek 20%-ában az ún. „cepacia-szindróma" lép fel, egy gyors és fatális klinikai rosszabbodás nekrotizáló pneumoniával és bakteriaemiával.

A CF súlyossága összefügg a tracheobronchialis mucus növekvő aciditásával. Ez részben azzal magyarázható, hogy a mucin aktivált szulfáttal erősen szulfatált lesz, részben azzal, hogy az ágensek degradálják a neutralis mucin oligosaccharidákat. Az erősen szulfatált mucin erős negatív töltéssel bír, amely befolyásolja a mucin fizikális sajátságait; viszkozitását. Az epithelialis felszín védelme csökken az emelkedett NaCl-koncentráció következtében, mely a CF defektív Cl^- transepithelalis transzport következménye az örökletes transzmembrán regulátor protein (CTFR) defektusa miatt.

A *P. aeruginosa* és a *B. cepacia* egyaránt a mucin oligosaccharida di- és tri-saccharid oldalláncaihoz képes tapadni, de csak akkor, ha ezeket fedő sialyl- és szulfátcsoportokat le tudja emészteni, s ezzel nemcsak eléri az adhéziós receptrorokat, de szaporodását elősegítő tápanyagokhoz is jut. A szerzők elsőként mutatták ki, hogy mindkét ágens rendelkezik mucindeszulfatáz képességgel; egy vagy több sejthez kötött glikoszulfatázzal az arilszulfatáz aktivitás mellett.

[Ref.: Megjegyzendő, hogy mindkét ágens biofilmet képez a légutakon, bőséges exopolysaccharida-productióval, mely a jobban vizsgált P. aeruginosa esetében alginát. Bár a CF-ban kimutatható phagocyta-aktiválás és ellenanyag-termelés – ezek nem képesek behatolni a biofilmbe, sőt a biofilmből kiszabaduló antigének az ellenanyagokkal toxikus immunkomplexeket képeznek, melyek nekrotikus hatása tovább súlyosbítja a kórképet.

Figyelemre méltó az is, hogy az eredetileg a Pseudomonas genusba sorolt, majd taxonómiailag az új – Burkholderia – genusba osztott B. cepacia eredetileg mint szigorúan növénypatogén baktérium volt ismert; a hagyma ún. „lágy rothadását" okozza. Az elmúlt évtized váratlan kutatási meglepetése egyébként, hogy a növénypatogén baktériumok patomechanimusa alapvetően nem különbözik az emlős patogénekétől.]

Kétyi Iván dr.

Endoszkópia

Összehasonlítás a varix-vérzés primer prevenciója céljából végzett endoszkópos ligatúra és a propranolol-kezelés eredményei között. Sarin, S. K. és mtsai (Dept. of Gastroent. and Dept. of Biostatistics, G. B. Pant Hospital, New Delhi, India): N. Engl. J. Med., 1999, *340*, 988–993.

Szerzők a portalis hypertensio kialakulását követően jelentkező nyelőcsővarix-vérzések primer prevenciója céljából vizsgálták az endoszkópos varix-ligatúra (VL) és a propranolol-terápia (PT) eredményességét. A prospektív, kontrollált vizsgálatba 5 mm-nél nagyobb varixú, különböző eredetű portalis hypertoniában szenvedő betegeket vontak be, akiknek még nem volt varix-vérzésük. Összesen 89 beteget vizsgáltak, akik közül 44 propranololt kapott (olyan dózisban, amely a bázis pulzusszámot 25%-kal csökkentette, 45 esetben pedig varix-ligatúrát végeztek heti ülésben, addig, amíg a varixok el nem záródtak, illetve olyan mértékben megkisebbedtek, ami a további kezelést nem tette lehetővé. A statisztikai számításokban átlag ± SD-t hasonlítottak össze. A follow up időtartama a PT-csoportban 14 ± 9 hónap, míg a VL-csoportban 13 ± 10 hónap volt. A pulzusszám-csökkenés 2,5 ± 1,7 nap alatt következett be. A varix-ligatúra kezelések átlagos száma a varixmentességig 3,2 ± 1,1 volt.

A betegek jellemző klinikai adatainak összefoglalása: *(l. táblázat)*

Ascitest a VL-csoportban 31 betegben, a PT-csoportban pedig 27 betegben észleltek.

Tizennyolc hónap alatt a PT-csoportban a betegek „vérzés-valószínűsége" 43% volt, míg a VL-csoportban 15% ($p = 0{,}04$). Ez konkrétan azt

	Ligatúra (n = 45)	Propranolol-kezelés (n = 44)
Kor	44 ± 12 év	39 ± 17 év
Nem ffi	33	32
nő	12	12
A portalis hypertonia oka		
alkohol	11	9
hepatitis B és/vagy C	21	18
autoimmun	2	2
kriptogén	7	12
extrahep. portalis obstr.	3	3
májfibrózis	1	–
Endoszkópos kép:		
a varicositas foka		
III.	32	34
IV.	13	10
gyomorvarix	–	2 (ezek kezelés után sem változtak)
Child klasszifikáció:		
A	7	9
B	23	22
C	15	13

jelenti, hogy 12, illetve 4 beteg vérzett. A ligatúra-csoport 4 vérzőjéből 3 a kezelés befejezése előtt vérzett!

Kilenc betegnek 3 hónap után varixai rekurráltak. Mindkét csoportban 5–5 beteg halt meg, vérzésben 4 a PT-csoportból, 3 a VL-csoportból. Súlyos szövődmény a VL-csoportban nem fordult elő, 2 esetben a propranolol-kezelést mellékhatások miatt fel kellett függeszteni.

[Ref.: Az igen magas impact faktorú periodika közleménye fontos kérdést tárgyal. Az alkoholizmus terjedése, úgy tűnik, világjelenség, annak ellenére, hogy az Indiából származó közleményben a betegeknek csak $^1/_4$-e volt alkoholos eredetű cirrhosisban szenvedő. A varix-vérzések számának fokozatos emelkedése már jelenleg is megfigyelhető hazánkban. A legelterjedtebb szklerotizáló kezelés profilaktikus alkalmazását nem javasolják. A varix-ligatúra biztonságos és kevéssé veszélyesnek tartott metodika, így a közlemény adatai mindenképpen elgondolkoztatóak. Sajnos, a prevenció alapfeltételének – a teljes alkohol-abszticnciának – tapasztalataim szerint kevés beteg felel meg, ami szintén gondolatébresztő.]

Farkas Iván dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

Az anyáknak otthon nyújtott szoptatási tanácsadás hatása az újszülöttek kizárólag anyatejes táplálására: randomizált, kontrollált tanulmány. Morrow, A. L. (1), Guerrero, M. L. (2), Shults, J. (1) és mtsai (1. Centre for Pediatric Research, Children's Hospital of the King's Daughters, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, USA, 2. Departamento de Infectiologia, Instituto Nacional de la Nutricion, Mexico Federal District, Mexico): Lancet, 1999, *353*, 1226–1231.

A kizárólagos anyatejes táplálás számos egészségügyi, szociális, gazdasági előnye széles körben ismert. Az ilyen táplálás ideális tápanyagösszetételű és mind a csecsemő, mind az anya számára a legelőnyösebb módja többek között a csecsemőkori fertőző és hasmenéses betegségek megelőzésének. A kizárólagos anyatejes táplálásón a WHO meghatározása szerint azt a táplálást értjük, amikor a csecsemő anyatejen kívül semmilyen egyéb táplálékot vagy folyadékot nem kap. 130, Mexikóváros környéki anya és újszülöttje vett részt a vizsgálatban. Az élethelyzetükben, egészségügyi ellátásukban, életkorukban hasonló, a vizsgálatba önként beleegyező, egészséges gyermeket szülő anyákat randomizálás után három csoportba osztották. Az egyik csoportot hatszor – a terhesség közepén, végén, a szülés utáni 1., 2., 4. és 8. héten – keresték fel a tanácsadók. A másik csoportot 3 alkalommal – a késői terhességben, a szülés utáni 1. és 2. héten látogatták meg. A kontrollcsoportba tartozó anyák szoptatási tanácsért a kórházi és a háziorvosukhoz fordulhattak. A terhesség alatti tanácsadás alkalmával a kismamák szoptatási tapasztalataikról, szociális, demográfiai adataikról kérdőívet töltöttek ki. Az újszülöttek perinatalis időszakban a terhességről, a korai gyermekgondozási és táplálási problémákról kérdezték őket. Interjúban kérdezték a csecsemő táplálásának módját, az interjú felvétele előtti hét táplálási poblémáit, az előfordult hasmenéses periódusokat és ekkor válaszoltak az anyák a táplálással kapcsolatos kérdéseire. A táplálási tanácsadók valamennyien felsőfokú képzettségű, az anyatejes táplálás elméleti és gyakorlati kivitelére előzetesen kioktatott személyek voltak, de személyes szoptatási tapasztalatuk nem volt feltétel. A kapott adatokat többféle statisztikai analízisnek vetették alá. A vizsgálat végén 125 anya–újszülött páros adatait sikerült elemezni. A hatszor látogatott 44 anya közül a második hét végén 35 (80%), a harmadik hó végén 28 (67%) táplálta kizárólag anyatejjel gyermekét. A háromszor látogatott 32 tagú anyacsoportból a második héten 32 (62%), a harmadik hónap végén 25 (50%) táplálta gyermekét kizárólag anyatejjel. A 30 fős kontrollcsoportban ez az arány a második héten 24%-os, a harmadik hónap végén csak 12%-os volt. Mind a hatszor, mind a háromszor szoptatási tanácsadásban részesült anyák szignifikánsan magasabb számban választották a kizárólagos anyatejes táplálást, mint a kontrollcsoport tagjai, és a hatszori látogatás mindkét időpontban szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a három alkalommal történő. A hosszan tartó kizárólagos anyatejes szoptatás csak a hasmenéses periódusok számát befolyásolta kedvezően, de nem befolyásolta lényegesen a nem specifikus légúti betegségek és tünetek előfordulását. A tanulmány eredményei szerint a kizárólagos, hosszan tartó anyatejes táplálás elősegítésének költségkímélő és hatásos eszköze az ismétlődő személyes tanácsadás.

Az alapos, előkészített, tudományos igényességgel megtervezett és kivitelezett vizsgálat eredményei alapján más országok számára is hasznos következtetések vonhatók le, de egy mindenki által elfogadott, költségkímélő szoptatási tanácsadó rendszer kidolgozásáig még szá-

mos kérdés megválaszolandó, például a tanácsadó optimális képzettsége, a látogatások optimális száma, ideje, időtartama.

Tomsits Erika dr.

A szoptatás hatása a pneumonia miatti kórházi felvételek alakulására a csecsemőkorban Brazíliában: csoportosított esetkontroll vizsgálat. César, J. A., Victora, C. G., Barros, F. C. és mtsai (Maternal and Child Epidemiology Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine, 49–51 Bedford Square, London WC1B 3DP, England): BMJ, 1999, *318*, 1316.

A szerzők a szoptatás és a pneumonia miatti kórházi felvétel szükségességének összefüggéseit vizsgálták egy dél-brazíliai városban élő csecsemők körében. A vizsgálatba bevont 5304 csecsemő közül 152 (2,9%) került kórházba pneumonia miatt egyéves koráig. Ezeknek a csecsemőknek a szociokulturális környezetet tükröző és a táplálásra vonatkozó adatait 2391 kontroll-csecsemőével vetették össze.

A családfenntartó foglalkozása, az anya iskolai végzettsége és a testvérek száma egyaránt összefüggésbe volt hozható a penumonia miatti kórházba utalás kockázatával. A legszorosabb összefüggés azonban a csecsemőtáplálás minősége és a pneumonia miatti kórházi felvétel szükségessége között mutatkozott. A kizárólagosan szoptatott csecsemőkhöz viszonyítottan a részlegesen szoptatottnak 3,8-szoros (95%-os konfidencia-intervallum: 1,7–8,9), az egyáltalán nem szoptatottnak pedig 16,7-szeres (7,7–36,0) esélye volt a pneumonia miatti kórházba kerülésre. A különbség még drámaibb volt az 1–2,9 hónapos életkorú csecsemők körében, ahol az egyáltalán nem szoptatottak relatív kockázata 61,1-szeres (19,0–195,5%) volt a kizárólagosan szoptatottakéhoz képest. Míg a szoptatás folyadékokkal történő kiegészítése nem növelte meg a penumonia miatti kórházba kerülés kockázatát, addig a szilárd táplálékok étrendbe iktatása 8,5-szörösére (4,7–15,4) növelte a relatív kockázatot.

[Ref.: Ez a gondosan megtervezett epidemiológai vizsgálat újabb adatokkal támasztja alá a szoptatás különböző betegségek megelőzésében betöltött pótolhatatlan szerepét.]

Decsi Tamás dr.

A túlsúly és a cardiovascularis rizikótényezők kapcsolata gyerekekben és serdülőkben: a Bogalusa Szív Tanulmány. Freedman, D. S. és mtsai (Centers for Disease Control and Prev., Atlanta és Tulane Univ., New Orleans): Pediatrics, 1999, *103*, 1175.

Bogalusa (Louisiana) kb. 43 000 lakosú vidéki város, harmadában fekete lakossággal. Hét keresztmetszeti vizsgálat történt 1973 és 1994 között, mindegyikben 80% feletti részvétellel s az összes személy legalább 55%-a egynél többször került vizsgálatra. A jelenlegi analízis azokat foglalja magában, akik éhomi koleszterin- és inzulinszintje is rendelkezésre állt.

A túlsúlyt a Quetelet-index (Body Mass Index: kg/m^2) simított, 95% feletti értékével definiálták, melynek adatait az 1963 és 1994 közötti öt nemzeti felmérésből nyerték. A mediánértékek 5 éves kortól 17-ig a fiúkon 15,5, 15,7, 16,0, 16,4, 16,8, 17,7, 18,3, 18,4, 19,4, 20,2, 20,6, 21,1 és 21,7, a 95%-os határ ugyanebben a sorrendben 18,4, 18,9, 19,7, 20,6, 21,5, 22,4, 23,4, 24,3, 25,3, 26,1, 26,9, 27,7, 28,5. A lányok medián adatai nem különböznek lényegesen, a 95%-os határ 1, másfél értékkel feljebb van, például 16 és 17 éves korban 29,1 és 30,0. A Rohrer-index (kg/m^3) a testsúllyal kevésbé korrelál, mint a BMI.

Az összkoleszterint 200 mg/dl, illetve 130 mg/dl felett, a trigliceridet 130 mg/dl felett, a HDL-koleszterint 35 mg/dl alatt tekintették rizikótényezőnek. Az inzulinszintre nincs gyermekkori normál adat, így a 95% feletti értékeket vették kórosnak. A vérnyomást higanyos mérővel, hatszor mérték az ebben járatos személyek és magasnak a Nemzeti Magas Vérnyomás Nevelési Program adatai szerinti értéket tekintették (Pediatrics, 1996, *98*, 649–658.).

A 9167 gyermek és fiatal közül összesen 10,8% tekinthető túlsúlyosnak. A bőrredővastagság a lapocka alatt 8,3 mm, a tricepsz felett 13,3 mm volt (az összes személy átlaga). Az összchol. magasabb volt a 10%-uknál, a triglicerid a 7%-uknál, az LDL a 9%-uknál, a HDL alacsony a 9%-uknál, az inzulin magas az 5%-uknál, a szisztolés és a diasztolés vérnyomás az 5%-uknál.

Az 5–10 éves túlsúlyosak 61%-ánál legalább egy rizikótényezőt találtak, a 11–17 évesek 58%-ánál leggyakrabban magas koleszterinszintet és alacsony HDL-t. A magas inzulin- és ugyanakkor magas TG-szinttel bírók 90%-a túlsúlyos is volt.

A Quetelet-index prediktív értéke nagy: a 85%-os percentil alattiakhoz képest a 95% felettiek esélye a magas összkoleszterin-értékre 2,4-szer, a magas diasztolés vérnyomásra 2,4-szer, a magas LDL-re 3,0-szor, az alacsony HDL-re 3,4-szer, a magas trigliceridre 7,1-szer, a magas éhomi inzulinértékre 12,6-szor nagyobb. A magas Quetelet-indexű iskolások 50%-ában két vagy több rizikótényező található.

[Ref.: A testtömegidex a minden egyszerűsége mellett – eltekintve a négyzetre emelt magasságérték nevezőben szereplésétől – egyik hibája, hogy az igen izmos („sűrű alkatú") személyeken tévesen magas értéket ad. A magunk gyakorlatában a testzsír becslése a bőrredővastagságok felhasználásával és a has-csípő-körfogat mérés is segít a tényleges rizikó számbavételében.]

Apor Péter dr.

Az egészségügyi dolgozók, a szülők és a serdülők másként értékelik az újszülöttkori betegségek kimenetelét. Sajgal, S. és mtsai (McMaster University, 1200 Main St. W., Hamilton, Ontario, Canada, L8N 3Z5): JAMA, 1999, *281*, 1991.

Az életképesség határán lévő újszülöttek túlélésének javulásával felmerül a kérdés: meddig kezeljük aktívan őket? A Kanadai Gyermekorvos Társaság és az Amerikai Gyermekorvosi akadémia is nyilatkozatot bocsátott ki, amelyben a szülők bevonására bátorít, hogy a szülők döntésének biztosítsanak elsőbbséget, amikor az életképesség küszöbén lévő újszülött kezeléséről döntenek. Ezeket a nyilatkozatokat egészségügyi szakemberek (Eüdolg) készítették a különböző gesztációs idejű újszülöttek morbidi-

tási és mortalitási adatainak felhasználásával, anélkül, hogy figyelembe vették volna a szülők és a társadalom más tagjainak értékrendjét.

Az újszülött kritikus állapotában a szülők gyakran vállalják a felelősséget, hogy a neonatológussal együtt élethossziglan tartó hatású döntést hozzanak. Az újszülött kívánságát természetesen nem ismerjük, de feltételezzük, hogy a szülők a legjobbat akarják gyermeküknek és a családnak. Nem ismert, hogy a szülőket befolyásolják-e az Eüdolg, és ha igen, kik: a neonatológusok, az újszülöttápolók vagy a családorvosok? Azt sem tudjuk, hogy az Eüdolg értékrendje hasonló-e, mint a nagyon alacsony súllyal született pácienseké, illetve szüleiké?

Jelen tanulmány megpróbálja mérni és összehasonlítani az Eüdolg, a szülők (érett és nagyon alacsony súllyal születettek szülei) és a nagyon alacsony súllyal született, jelenleg serdülők preferenciáját bizonyos feltételezett egészségi állapotban és várható kimenetel esetén.

Személyes interjú során kérdeztek ki 87, intenzív osztályon dolgozó neonatológust Kanada különböző centrumaiból (az összes neonatológus 64%-a). 103 neonatológus-asszisztenst kérdeztek ki 3 centrumból. 140 nagyon alacsony súllyal született serdülőt (13–18 év) kérdeztek ki, akik Ontario állam középnyugati részén éltek és születésük óta nyomon követik őket. Szociodemográfiai szempontok szerint illesztették hozzá a 124 érett újszülöttet, akiket 8 éves korukban interjúvoltak. 149 nagyon alacsony súlyú és 126 kontroll-újszülött szüleit kérdezték ki. Korábban leírt, itt nem részletezett módszerükkel, pontozással mérték a megkérdezettek válaszait az egyes kockázati helyzetekkel kapcsolatos kérdésekre. Az egészséges állapotot 1 pont jelentette, a halál 0. Ha a halálnál rosszabbnak tartották az állapotot, mínusz pontot adtak, -1-ig. Öt feltételezett egészséges állapotot vizsgáltak. Az öt állapotot egy-egy személynévvel jelölték. A legenyhébb csaknem normális, a legsúlyosabb: vak, süket vagy nem tud beszélni, készülékkel tud járni, nagyon nehezen tanul, nem tud egyedül öltözni, mosdani, enni és néha fájdalmai vannak, amelyek gátolják tevékenységében.

Gyakorlott, nem egészségügyi kérdező vette fel a személyes interjúkat, ügyelt arra, hogy az alanyok megértsék a kérdéseket. Az interjúalanyok demográfiai adatait kérdőívek segítségével rögzítették. Statisztikai számításokat végeztek.

Az orvosok és nővérek értékelése között nem volt szignifikáns különbség. Az Eüdolg a két legsúlyosabb állapotra -0,05, illetve 0,05 pontot adtak. A neonatológusok 59%-a, az ápolónők 68%-a legalább egy állapotot úgy értékelt, hogy rosszabb, mint a halál. Az egészséges és a nagyon alacsony súllyal született újszülöttek szüleinek értékelésében nem volt szignifikáns különbség. A szülők általában enyhébbnek ítélték meg a várható egészségi állapotot, mint az Eüdolg, közöttük 45% minősített legalább egy állapotot rosszabbnak a halálnál. A serdülők értékelése a szülőkéhez állt közel, azzal a különbséggel, hogy ők az enyhén károsodott gyermekek állapotát súlyosabbnak ítélték meg, mint a szülők vagy a Eüdolg.

Az egészségügy anyagi lehetőségeinek korlátozott volta szükségessé teszi, hogy jobban meghatározzuk, milyen kimenetel várható és ez a eredmény mennyibe kerül. Azt is meg kell határozni, mennyiben kívánatos ez a kimentel. Ennek egyik módja, hogy mérjük a preferenciákat. Az viszont nem világos, hogy kinek a preferenciáját kell figyelembe venni: a fogyasztóét (beteg, illetve szülei), az egészségügyi személyzetét, vagy a közösség tagjaiét (járulékfizetők)? Ha ezek hasonlók, mindegy, melyiket veszik figyelembe. Ezért fontos megismerni minden szereplő preferenciáját.

Jelen vizsgálat abban különbözik más hasonló vizsgálatoktól, hogy nem találtak szignifikáns különbséget a három csoport véleménye között. Az enyhe és középsúlyos esetekben csaknem megegyezett a három csoport véleménye, a legsúlyosabb kimenetelt viszont a szülők inkább elfogadták. Az igen alacsony súllyal született serdülők véleménye szüleik véleményéhez állt közelebb. Ebből az következik, hogy a szülők a legalkalmasabbak arra, hogy döntsenek gyermekeik érdekében a perinatalis intenzív osztályon. Az átlagnépességet reprezentáló, egészséges gyermekek szüleinek osztályozása a beteg gyermek szüleiéhez állt közel. Az Eüdolg. többsége is szülő, de az ő döntésüket, úgy látszik, jobban befolyásolják a szakmai szempontok.

Jójárt György dr.

Négyéves fiú kiütéssel. Falcini, F. és mtsai (Pediatric Department, Institute of Dermatology, Department of Hand Surgery and Reconstructive Microsurgery, University of Florence, Florence Azienda Careggi, Pediatric Department, ICP, Milano): Lancet, 1999, *354*, 40.

A négyéves fiú anyjának urticariája volt és a terhesség 37. hetében, praeeclampsia miatt, császármetszéssel született. Tízhónapos koráig szopott, utána tehéntejet kapott, de egy hét után dermatitis miatt szójatejre kellett áttérni.

A bőrkiütése exkémára emlékeztetett, de nem viszkedett és a végtagok feszítő oldalára szorítkozott. Kétéves korától ismét tehéntejet adtak, amelyet már jól tűrt. A bőrgyógyász atopiás dermatitisnek véleményezte és helyileg kezelte corticosteroiddal.

Négyéves korában a jobb lába fájdalom és mozgáskorlátozottság nélkül megduzzadt. Két hét múlva mindkét kéz háta dagadt lett. A laboratóriumi adatok nem utaltak gyulladásra. Az MRI folyadékot jelzett az ínhüvelyekben.

A jobb bokából vett synovialis biopszia nem sajtosodó granulomát talált. Újra átnézték a beteg múltját és megállapították, hogy a bőreltérések és azok lokalizációja nem típusosak az exkémára. Pár hét elteltével a papulosus bőrkiütések az egész testet elborították, és viszkedtek. Az antihisztaminok nem segítettek.

Hypercalcaemiát és mérsékelten magasabb angiotensin-konvertáló enzimszintet észleltek. A szemész az uveitist kizárta. A bőrbiopszia megerősítette a nem sajtosodó granulomát. Ezek után a diagnózis: sarcoidosis. A szájon át adott corticosteroid a bőrkiütések gyors visszafejlődését eredményezte. Egy év múlva a fiú panaszmentes, a csuklói és a bokái még enyhén duzzadtak.

Az első életévekben megjelenő sarcoidosis képe eltér a felnőttkoriétól. A légúti tünetek sokszor hiányoznak. A leggyakoribb megnyilvá-

nulása a bőrkiütés, az arthritis/tenosynovitis és az uveitis. A folyamat előrehaladhat. Súlyos és gyakori szövődménye a törpeség és a vakság. A halálozása magas. A diagnózisát kezdetben megnehezíti, hogy nem a teljes kép jelenik meg, egyéb betegségeket utánozhat, például szisztémás juvenilis arthritist és a bőrtünetek rendszerint megelőzik a típusos kórjeleket. Esetünkben a helyes kórismére csak a kezek és a lábak tenosynovitisének a megjelenése után derült fény.

Kollár Lajos dr.

Neurológia

Befolyásolhatatlan konvulziós betegek. Devinsky, D. (New York University Medical Center, Neurológiai Klinika, New York, USA): N. Engl. J. Med., 1999, *340,* 1565.

A szerző bevezetőjében tényként közli, hogy az epilepszia, mint a legfontosabb konvulzív betegség az Amerikai Egyesült Államokban a lakosság közel 0,6%-át, azaz kb. 1,6 millió egyént érint, míg az a populáció, amely életében legalább egyszer epilepsziás konvulziót szenved el, 7,2 millióra, tehát a lakosság 3%-ára tehető. Azt is megállapítja, hogy az elsődlegesen generalizálódó rosszullétekben szenvedők 20, míg az ún. részleges epilepsziások kb. 35%-a nem tehető gyógyszerekkel tünetmentessé.

Ennek okait keresve először áttekinti a konvulzív betegségek diagnosztikáját és megállapítja, hogy a helyes diagnózis három pilléren nyugszik. Ezek: a valódi ok megtalálása, az epilepsziás szindróma helyes megállapítása és a rosszullét típusának pontos meghatározása. Ezen tényezők közül ez utóbbi az, amelynek a legnagyobb a hatása a megfelelő antiepileptikus kezelés kiválasztására. Táblázatokban mutatja be az Epilepszia Ellenes Liga 1981-es rosszulléttípus és 1989-es epilepszia és epilepsziás szindróma beosztását.

Ezek fő típusainak bemutatása után a differenciáldiagnosztika alfejezetben tárgyalja az ún. epilepsziás álrohamok kérdését. Bár a páciens egyidejűleg rögzített EEG-tevékenysége és a roham alatti viselkedés video-regisztrátumának elemzése segíthet ezek megítélésében, de köztudott, hogy ilyen betegek kb. 20%-ában valódi epilepsziás rosszullétek is előfordulnak. Az is nehezíti a megítélést, hogy a frontobasalis területekről induló rosszullétek gyakran nem járnak jellegzetes skalp EEG-eltérésekkel.

A szerző azt tanácsolja, ha megfelelő gyógyszerválasztás és terápiás vérszint mellett a rosszullétek nem szűnnek, érdemes ismételt MRI-vizsgálatot végezni, hogy megtaláljuk a korábban nem észlelt, esetleg csak alig észrevehető anatómiai elváltozásokat, mind például a temporalis szklerózist, alacsony malignitású gliomát vagy cavernomát, amelyek sebészeti beavatkozással sikerrel kezelhetők.

Ezt követően sorra veszik, mi lehet az oka a kezelés elégtelenségének. Elsőként a beteg nem megfelelő együttműködését említi. Ezt követően foglalkozik az antiepileptikum-választás fontosságával. A roham típusának megfelelően az ún. első vonalba tartozó szerekből javasolja a választást, melyet a hazai gyakorlattal egyezően először monoterápiában ad, majd sikertelenség esetén második vonalbeli szerrel egészít ki. Táblázatban ismerteti a fontosabb első és második vonalbeli antiepileptikumokat. Irodalmi adatra hivatkozva megállapítja, hogy a monoterápiára nem reagáló betegek 10%-ánál a második szer bevezetése után rohammentességet, míg 40%-uknál a rohamok jelentős csökkenését észlelte. Megállapítja, hogy több szer együtt adása lehetőséget ad ezek interakciójára, melynek egyik módja az, hogy az együtt adott szerek befolyásolják egymás fehérjéhez kötődését és ezzel a hatásos szabad antiepileptikum-szintet. A szerek interakcióját szintén jól áttekinthető táblázatban adja közre. Részletesen kitér valamennyi klasszikus és újabb szer ismert mellékhatására is.

Igen érdekes az a mód, ahogyan az epilepszia-kezelés Egyesült Államokban szokásos módját említi. Ha az alapellátásban nem érhető el három hónapon belül rohammentesség, akkor a beteget neurológushoz irányítják. Ha kilenc hónapon belül ő sem tudja a rohamok számát jelentősen csökkenteni, akkor speciális epilepszia-gondozó intézetbe kerül a beteg, de az utóbbi időben ennek ideje lerövidült több ilyen intézet létrehozásával.

Tárgyalja az ún. alternatív terápiákat is, amelyek között elsősorban a refrakter temporális epilepsziák műtéti gyógykezelését és más fokális rosszullétek vagus-stimulációval való gyakran eredményes befolyásolását írja le.

Megemlíti, hogy bár igen sok a sikeresen kezelt epilepsziás beteg, a refrakter esetek száma mégis meghaladja olyan neurológiai betegségek előfordulását, mint az agydaganatok, sclerosis multiplex, amyotrophiás lateral sclerosis és Guillain–Barré-szindróma. Jelentősége tehát nagy, különösen akkor, ha arra gondolunk, hogy az ismétlődő rosszullétek menynyire befolyásolják betegeink életkilátásait, mert más lehet a kezelőorvos és betege megítélése az egy-két havonta jelentkező epilepsziás rohamról, melynek a rosszulléten és az azzal kapcsolatos szövődményeken túlmenően életmódot jelentősen befolyásoló szerepe lehet.

Járdánházy Tamás dr.

Pszichiátria

Ösztrogénhatás menopausában levő nők memóriafolyamataira. Shaywitz, S. E., Shaywitz, B. A., Pugh, K. R. és mtsai (Yale Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika, New Haven USA): JAMA, 1999, *281,* 1197.

Érdekes témát tárgyal a JAMA április 7-i számának *Klinikai vizsgálatok* rovata, amelyben arra próbál az igen sok (16) szerzőből álló munkacsoport választ adni, hogy befolyásolja-e menopausában levő nők verbális és nonverbális memóriafolyamatait egy rövid, 3 hétig adott ösztrogénkezelés.

Szerzők vizsgálatukat 46, legalább öt éve menopausában levő, önként jelentkező, fizetett, 33–61 éves nőn végezték el. A konjugált ösztrogénkészítményt és a placebót kettős vak, randomizált keresztezett – váltott – séma szerint kapták a személyek, közöttük 14 napos kiürülési periódust tartottak. Az agy különböző területein a kétféle vizuális ingerrel kiváltott működésváltozást az ún. funkcionális MR képalkotó eljárással mutatták ki, amely képes jelezni az egyes agyi területek vérátáramlásának és így anyagcseréjének a megvál-

tozását. A memorizálás folyamatainak elemzésére egyrészt három betűből álló, értelemmel nem bíró, de kimondható verbális jeleket, másrészt a tamil abc különböző betűit használták, amelyek az ezen a nyelven nem beszélő résztvevők számára csak geometrikus formákat jelentő, nonverbális ingerként szerepeltek. Külön vizsgálták a megjegyzés, tárolás és előhívás folyamatait mindkét ingerfajtával, placebo- és ösztrogén-kezelés után.

Megállapították, hogy a kezelés után a verbális ingerek tárolása alatt megnövekedett az alsó parietális lebenyrész tevékenysége, míg ugyanitt a nonverbális ingerek tárolásakor a hatékony működést jelző vérátáramlás csökkent. A ösztrogénadásra növekedett a jobbkezes személyeken a jobb felső frontális tekervény aktivitása is az előhívás fázisa alatt, mely együtt járt a beíráskor észlelt jelentősebb bal féltekei aktivációval. Ezt a jelenséget az ösztrogénnek a memória beíró/előhívó folyamataival járó féltekei aszimmetriát fokozó hatásaként definiálták. A felidézéskor észlelt felismerési hiba aránya kezelés előtt és után egyaránt igen alacsony volt, így a rövid kezelés nem adott módot pontosabb magatartási következtetések levonására.

Vizsgálataik alapján a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a rövid ideig, terápiás dózisban adott ösztrogén olyan agyi szerkezetek aktivitását fokozza, amelyeket az emberek a mindennapi életben gyakran használnak. Úgy tűnik tehát, hogy az ösztrogén az agy memóriával kapcsolatos szerveződését képes befolyásolni menopausában levő nőkön.

Járdánházy Tamás dr.

Pszichológia

A stresszt okozó élmények leírásának tüneteket mérséklő hatása asthmás és rheumatoid artritises betegekben. Smyth, J. M. és mtsai (Dept. of Psychology, Minard Hall, North Dakota State University, Fargo, ND 58105-5075, USA): JAMA, 1999, *281*, 1304–1309.

A nem gyógyszeres kezelés a krónikus betegségeknek olcsó és hasznos kiegészítő terápiája. Ebben a tanulmányban a szerzők azt a kérdést vizsgálták, hogy befolyásolja-e a krónikus betegségek kimenetelét, ha a páciensek három egymást követő napjukon leírják, milyen stresszt okozó élmények érték őket.

Két, gyakran előforduló krónikus betegségcsoportból, az asthmások és reumatoid arthritisesek közül önkéntes alapon választottak be a vizsgálatba 112 beteget (61 asthmást, 51 RA-st), akik közül 102-en fejezték be a vizsgálatot. A páciensek szokásos kezelésüket természetesen folytathatták, de akik napi 10 mg-nál több prednisolont szedtek, vagy aktuálisan pszichoterápiában részesültek, valamilyen okól nem tudtak a kontrollvizsgálatokra visszajönni, illetve képtelenek voltak 20 percig folyamatosan írni, azokat kizárták a felmérésből. A betegeket két csoportba osztották. A vizsgálat során a betegek külön szobákban, egy általános kérdőív kitöltése után 20 percen keresztül folyamatosan írtak. Három napjukat kellett összefoglalniuk, az egyik csoportnak a teendőikről, míg a másiknak a stresszt okozó élményeikről kellett beszámolniuk.

A betegek állapotát a vizsgálatot irányítóktól független (a csoportbeosztást és a tanulmány célját nem ismerő) orvosok mérték fel.

Az asthmások állapotváltozását légzésfunkció alapján, míg a reumásokét kezelőorvosuk által kitöltött meghatározott kérdőívek alapján mérték fel. Vizsgálatra az írás megkezdése előtt, két hét múlva, 2 hónap és 4 hónap múlva került sor.

Az eredmények azt mutatták, hogy az asthmás betegek kezdeti átlagosan 63%-ot mutató FEV1-értéke 76,3%-ra javult. Az RA-sok betegség-aktivitása 28%-kal csökkent, szemben mindkét kontrollcsoporttal, ahol nem következett be változás. Összevonva a két betegségcsoportot, az eredmény azt mutatja, hogy a kísérleti csoportból 33-an javultak a 70-ből (47,1%), míg a 37 kontroll közül csak 9-en (24,3%).

Ez az első tanulmány, amely azt bizonyítja, hogy a stresszes élmények írásban való megfogalmazása javítja a betegség kimenetelét és objektíven is befolyásolja a betegség súlyosságát a krónikus betegségekben.

Azt persze még nem tudni, más betegségekben is lehetne-e ezt a módszert használni, illetve hogy négy hónapon túl is van-e hatása. Az is kérdés, milyen kölcsönhatás alakulhat ki a hagyományos kezelés és e módszer alkalmazása között. Valamint azoknál, akik nem javultak az írás után, érdemes lenne személyiségvizsgálatot végezni.

Tamási Lilla dr., Simoncsics Eszter dr.

Tüdőgyógyászat

Az intervencionális bronchoszkópia gyakorlata és technikája. Schönfeld, N., Loddenkemper, R. (Pneumonologische Abteilung II. Lungenklinik Heckeshorn, Zum Heckeshorn 33, 14109 Berlin, NSZK): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 697–699.

Az intervencionális bronchoszkópia mindazon eljárások összessége, melynek során az endoszkópos beavatkozások során a nagy légutak csökkent átjárhatóságát próbáljuk megszüntetni. A légúti szűkületek jelentős részét malignus folyamatok okozzák, ezen esetekben a terápiás beavatkozásoknak kizárólag palliatív célja lehet. Az obstructio csökkentése-megszüntetése történhet mechanikusan, diatermiával, különböző fajta lézersugárral, afterloading-kezeléssel, illetve légúti protézisek beültetésével. A beavatkozásoknak meghatározott technikai feltételei vannak. Igen fontos az e téren nagy gyakorlattal rendelkező (megfelelő onkológiai ismeretekkel is bíró) bronchológus, akinek a fenti technikák birtoklása mellett tudnia kell használni a merev bronchoszkópot és uralnia kell az esetenként fellépő, súlyos mellékhatásokat (elsősorban a vérzést). E beavatkozásokat nagyobb pulmonológiai centrumokban javasolt elvégezni, ahol évente legalább 50 hasonló vizsgálat történt. A Német Tüdőgyógyász társaság 1998-ban jelentette meg az intervencionális bronchoszkópiára vonatkozó ajánlásait.

[Ref.: Magyarországon közel 10 éve néhány nagyobb pulmonológiai centrumban rutinszerűen végezzük a fenti beavatkozásokat. Tapasztalatainkról hazai és külföldi fórumokon számos alkalommal beszámoltunk. Képviselőink a nemzetközi ajánlások kidolgozásában is részt vesznek.]

Strausz János dr.

Gyulladásellenes szerek a cystás fibrosis (CF) kezelésében az USA-ban. Oermann, C. M. és mtsai (Baylor Coll. of Med., Houston): Chest, 1999, *115*, 1053.

A fertőzést követően a gyulladás következményei rombolják a CF-es tüdőt, így a gyulladás mérséklése indokolt cél. A másnaponkénti 1–2 mg/kg prednisolon csökkentette a légzésfunkciók romlását, az 1 mg/kg másnaponkéti adása mellett kevés mellékhatással. A ibuprofen napi háromszori 20–30 mg/kg-os adagja a négyéves követésben szintén hatékonyan lassította a prognózist, mellékhatás nélkül. Az inhalált szteroidok (400 µg fluticason, 800–1500 µg budesonid) rövidebb ideig történt adása nem hozott áttörő sikert. Egy sereg egyéb gyulladásellenes szert javasoltak és próbálnak ki, de klinikai alkalmazásukhoz még nincs elegendő adat: pentoxifyllin, halolaj, tyloxapol, antiproteázok (szekretoros leukoproteáz gátló, alfa-1 proteáz inhibitor, sejtbe jutó monociklikus béta-laktám gátló, elasztáz inhibitor), antioxidánsok (glutation és béta-karotén).

A szteroidok és az ibuprofen használatáról az USA 111 CF centrumát kérdezték. 60-ból kaptak választ, ez 239 orvos tapasztalatát tükrözte 9363 beteg kezelése kapcsán, de teljes adatbázist 8803 betegről kaptak. Az orvosok 41%-a adott tartósan szájon át szteroidot 5%-nyi betegnek, az orvosok 42%-a tartósan inhaláltatta be a szteroidot 12%-nyi betegnek és az orvosok 45%-a szedetett nagy dózisú ibuprofent 8%-nyi betegével. Az orális szteroidot hatékonynak és az orvosok nagy része elfogadottnak tartotta, de tartanak a mellékhatásokól. Az inhalált szteroidok csekély hatékonyságát okolták a nem adásért. Az IBU-t hatékonynak tartották, de a mellékhatásoktól félve nem adták több betegnek.

Az 5–12 éves korosztályba a betegek 31%-a kapta valamelyik szert. Tizenegy centrumban egyiket sem használják. (Nem esik szó arról, hogy milyen meggondolással kapta az egyik beteg, míg a másik miért nem.)

Kihasználatlan terápiás lehetőséget jelentenek a gyulladásellenes szerek a CF-esek kezelésében.

Apor Péter dr.

A légzésfunkció napi változása. Borsboom, G. J. J. M. és mtsai (Erasmus Univ., Rotterdam): Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1999, 159, 1163.

A légzésfunkciós paramétereknek is észlelhető a napon belüli változékonysága, amely egészséges embereken a kilégzési csúcsáramlás esetén (PEF) mintegy 8%-os, a FEV_1-et tekintve mintegy 4%-os. Az éjszakai asztmásokon és a COPD-seken is lényegesen nagyobb ennél. A hosszútávú kíséréseknél ezt még nem vizsgálták, nem szokták a mérés időpontját feltüntetni.

Hároméves intervallumokban 1965 és 1990 között két holland vidéken, október egy-egy hetében az ott lakók közül az 1921 és 1952, illetve az 1901 és 1921, majd az 1930 és 1954 között születetteket mérték 9 és 21 óra között, erőltetett kilégzés és nitrogén-hígításos reziduális volumenméréssel az antropometria mellett. 2322 férfiről 6855 mérés, 2073 nőről 6061 mérés gyűlt össze.

Valamennyi paraméter 12 órára nagyobb volt a 9 órai értékhez viszonyítva (a RV csökkent). A FEV 78 ml-rel, a FVC közel 200 ml-rel, a PEF 240 ml-rel nőtt délre, majd a FVC kivételével estére fokozatosan csökkentek. Az átlaghoz képest a az FVC 200 ml-nyit, a FEV_1 86 ml-nyit, a PEF 250 ml/sec-nyit változott, férfiakon és nőkön egyformán. Nagyobb mértékű az ingadozás a fiatalokon, a dohányzókon és azokon, akiknek légzőrendszeri tüneteik voltak. A napon belüli ingadozások igen jelentősek a longitudinális változásokhoz képest (például, hogy egy COPD-s FEV_1-e évente mennyit romlik), mindemellett, ha random időben legalább 3 mérés történik, vagy ha a mérést 11 óra után ejtjük meg, a napi variancia elhanyagolható a hosszú távú kísérés szempontjából.

Apor Péter dr.

Súlyos pulmonalis hypertonia szisztémás lupus erythematodesnál. (Sikeres terápia egy szokatlan manifesztációnál.) Beckh, S. és mtsai (Klinikum Nürnberg u. Herzzentrum Siegburg): Dtsch. Med. Wschr., 1999, 124, 618–623.

A szisztémás lupus erythematodes (SLE) világszerte elterjedt megbetegedés. Előfordulása: 1 : 1000; gyakori szülőképes korban lévő asszonyoknál. Etiológiája ismeretlen. Rendellenes immunreakciók patogén autoantitestek és immunkomplexek képződéséhez vezetnek. A gátló immunreguláció zavara áll fenn. A gyulladásos folyamat a szervezet valamennyi szövetét és sejtjét megtámadhatja, ezért a klinikai kép tarka. Az Amerikai Rheumatológiai Társaság (ARA) kritériumai szerint az SLE kórisméjének felállításához legalább négy szerv érintettsége szükséges, miközben az esetek 95%-ában a vérben keringő autoantitesteket lehet kimutatni. Szerzők közleményükben egy ritka manifesztációt mutatnak be.

Egy 48 éves, adiposus zimbabwei nőbeteget, aki 21 éve él Németországban haemoptysis miatt vettek fel. Felvétele előtt 5 évvel belgyógyászati klinikán röntgennel és echokardiográfiával kezdődő pericardialis folyadékgyülemet találtak. A negatív mikroszkópos és tenyésztéses bacilus Koch-vizsgálatok ellenére tbc-s pericarditisnek tartották. PZA–Rifampicin–INH kombinált antitbc-s kezelésben részesítették, a pericadialis folyadék felszívódása mellett a pericardium kérgesedése következett be. Ezt követően jelen felvétele előtt két évvel tüdőszcintigráfiával igazolt tüdőembólia miatt kumarin- (Phenprocoumon-) kezelést kapott és fél éve 4 ARA kritérium alapján diagnosztizált SLE miatt corticoid-terápiát vezettek be.

Jelen klinikai felvétele haemoptysis miatt történt. Klinikailag tachycardia (nyugalomban 120/min.) jugularis vénák pangása, lábszárödéma és a legkisebb terhelésre jelentkező dyspnoe volt észlelhető. DNA antitest-titer 21 I. U. (normál 10 I. U.). A perfúziós és ventilációs tüdőszcintigráfia másfél éve változatlanul a jobb tüdő alsó és középső lebenyében nagy perfúziós kieséseket mutatott. Bronchoszkópos lelet eltérés nélkül volt. Doppler-echokardiográfiával a szisztolés tüdőartériás nyomás 110 Hgmm-re volt becsülhető. Angiokardiográfiával a vena cava superior komplett volt, a jobb oldali tüdőartéria főágát subtotalis thrombus zárta el.

Napi 120 mg methylprednisolon parenteralis adására 5 nap múlva megszűnt a haemoptysis, további 5 nap múlva a kortizonadagját másnaponkénti 80 mg-ra csökkentették,

melyet 50 mg cyclosphosphamiddal egészítettek ki. A rendkívül magas szisztolés tüdőartériás nyomást nem lehetett konzervatív módon befolyásolni, ezért pulmonalis thromb-endarterectomiát indikáltak. Intraoperatívan kiterjedt mediastinalis fibrosist találtak. A jobb oldali tüdőartéria főágának lumenét egy falhoz tapadó thrombus csaknem teljesen elzárta. Szövettanilag a tüdőartéria intima és a kis tüdőerek vasculitise mutatkozott. A műtét egy anticoagulans-szedés következtében fellépett vérzés miatt rethoracotomiát igénylő beavatkozástól eltekintve szövődménymentes volt. Az operáció után 40 Hgmm-re csökkent a tüdőaráriás nyomás és ott stabilizálódott. Kumarin- és immunszuppresszív terápia mellett panaszmentessé vált és terhelhető lett.

A pulmonalis hypertonia kifejlődése a SLE komoly szövődménye, irodalmi adatok szerint a betegség fellépésekor 14–19%-ra tehető, amely a lefolyás során 43%-ig növekedhet. Az SLE egyéb tünetei miatt viszonylag ritkán diagnosztizálják. Hosszú tünetmentes időszakok miatt ajánlatos a folyamatos kontroll. Az alapdiagnózishoz és a folyamatos konrolláshoz echokardiográfia és más képalkotó vizsgálatok ajánlhatók.

Prugberger Emil dr.

Súlyos obstruktív alvás–apnoe-szindrómás betegek elektrofiziológiai agytörzs-diagnosztikája. Schlegel, J., Urban, P. P. (III. Med. Klinik Schwerpunkt Pneumolgie u. Neurologische Klinik u. Poliklinik, Universitätsklinik Mainz): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 613–617.

Az alvással kapcsolatos légzészavaroknak az utóbbi időben növekvő figyelmet szentelnek. Megkülönböztethetők egyrészt olyan zavarok, amelyek a felső légutak obstrukciójával járnak: obstruktív horkolás (felső légutak részleges obstrukciója) és obstruktív apnoe, amely a felső légutak teljes obstrukcióját okozza. Másrészt vannak olyan zavarok, ahol a felső légutak semmiféle obstrukciója nem mutatható ki. Az olyan alvási légzészavart, amely a felső légutak obstrukciójával jár, obstruktív alvás–apnoe-szindrómának (OSAS) nevezik. Az alvási légzészavaroknak ez teszi ki a 90%-át, ezért ennek van a legnagyobb jelentősége. Férfiakon 4%, nők esetében 2%-os prevalencia észlelhető. Leggyakrabban 40–60 éves kor között fordul elő, ilyen korcsoportban 8–10%-ra emelkedik férfiaknál a prevalencia.

Az OSAS patológiailag alvás közben az oropharyngealis izomzat tónusának elvesztését jelenti, amely az izom részleges vagy teljes collapsusához vezethet. Egészséges egyéneknél a nyelv izomzatának belégzéssel szinkron aktivitása jellemző, amíg az OSAS-ban szenvedő betegeknél az apnoe-fázis alatt csökkent vagy teljesen megszűnik. Eseti megfigyelések igazolták, hogy ischaemiás pontomedullaris laesióban, syringobulbiában, olivopontocerebellaris atrophiában, disseminált encephalitisben szenvedő OSAS betegek ki vannak téve a nyelvizomzat tónusvesztése és összeesése veszélyének.

Szerzők polysomnographiával igazolt súlyos OSAS betegeket rendszeres elektrofiziológiai agytörzsdiagnosztikának vetették alá. Kérdésfelvetésük az volt, hogy az alvás során bekövetkezett oropharyngealis izomtónus-zavarhoz párhuzamosan halmozottan társul-e a agytörzs szubklinikai, funkcionális érintettsége, ebből következően centrális eredetű-e a zavar.

19 jellegzetes OSAS beteget vizsgáltak acusticusan előidézett potenciállal, orbicoocularis reflexszel, masseter reflexszel, masseter csendes periódussal, vestibularis vizsgálattal egybekötött elektronystagmussal és a nyelvizomzat mágnesesen kiváltott potenciáljaival, hogy fenáll-e náluk szubklinikai agytörzs-laesio. 19 beteg közül 15-nél nem volt feltűnő eltérés, 2 betegnél oculoorbicularis reflexszel reprodukálható utalásokat adtak az elektrofiziológiai vizsgálatok egy funkcionális bal oldali híd –, további két betegnél pedig masseter reflexszel kétoldali pontomesencephalicus agytörzs-laesióra.

A szerzők vizsgálatai OSAS-ban a fel nem ismerhető törvényszerűségek miatt olyan releváns agytörzs-laesiók ellen szólnak, amelyek a betegség kiváltó okai és/vagy következményei lehetnek.

Prugberger Emil dr.

Onkológia

Hypoxia szolid tumorokban. Beinert, T., Mergenthaler, H.-G., Sezer, O. és mtsai (Standort Mitte, Berlin, Med. Klin. Med. Klin. für Onkologie, Stuttgart, Katherinenhospit., Standort Virchow, Berlin, Johenniter-Krkh., Treuenbritzen): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 534–540.

A szolid tumorok mikrokörnyezete az utóbbi időben egyre inkább az érdeklődés előterébe kerül, mivel a kezelési eredmények javulását nemcsak a módosított sugárterápiás módszerek és újabb citosztatikumok bevezetésétől várhatjuk, hanem olyan beavatkozásoktól is, amelyek a daganatok környezetét befolyásolják.

Az, hogy a szolid tumorokban hypoxiás szöveti részek vannak, régen ismert és a daganatok krónikus hypoxiájának magyarázatára *Tannock* meg is alkotta a „chorded structure" fogalmát. Ennek megfelelően normoxiaemiás szövetek csak perivascularisan találhatók, majd – a gyors növekedés és az ezzel lépést tartani nem tudó neoangiogenesis miatt – hypoxiás, végül necroticus területek találhatók. Az utóbbi tíz évben ezt a modellt színezi az akut hypoxia jelensége is, amikor átmeneti keringési zavar alakul ki a daganaton belül, pontosan nem tisztázott okból (vérsejtek, vagy tumorsejtek által okozott érelzáródás, múló érkollapszus a magas interstitialis nyomás következtében).

Megfelelő mérésekkel hypoxiás területeket emlőrákban, fej-nyaki tumorokban, méhnyakrákban sikerült kimutatni, mind a primer, mind a metasztatikus daganatrészekben egyaránt (utóbbiakban kiterjedtebben).

A hypoxiás környezetben levő sejtek olyan géneket expresszálnak, amelyek a progressziót fokozzák (például vascular endothelial growth factor – VEGF), emelkedik az apoptosis és a hibás pT3 gén mennyisége, a genetikai instabilitás a tumorsejtek heterogenitását fokozza, ugyanakkor az adhéziós molekulák száma csökken, ami elősegíti a metasztatizálást.

A sugárterápiában az oxigén szerepe régen ismert, az ionizáló sugárzás hatására a szövetekben gyökök és oxigén-bomlástermékek keletkeznek. A OER (oxygen enchancement ratio) számszerűen is összehason-

líthatóvá teszi az ugyanazon biológiai hatást eredményező dózist oxigénkínálat vagy -hiány esetében, s ugyancsak közismert az a tény is, hogy a hypoxiás szövetekben a besugárzás effektusa kisebb.

A citosztatikumok közül a bleomycin, cyclophosphamid és doxorubicin kevésbé hatékonyak hypoxiás körülmények között. A hypoxiás savas környezet elősegíti ugyan a fluorouracil bejutását a tumorsejtbe, de drasztikusan csökkenti az alkalikus vegyületek (vinblastin, gemcitabin) felvételét. A methotrexat és doxorubicin szembeni rezisztencia kialakulását is segíti a hypoxia.

Multivariációs analízisek szerint fej-nyaki tumorokban és méhnyakrákban a hypoxia önálló – negatív – prognosztikai tényezőként szerepel, amely a sugárkezelésre adott terápiás választ és a túlélést egyaránt rontja. Hörgőrákokban a kezelés előtti alacsony hemoglobinérték ugyancsak az átlagos túlélési időt csökkenti, de hasonló adatok ismertek cervixcarcinoma, hólyagrák esetében is.

Állatkísérletekben bovin hemoglobin és rekombináns erythropoietin adásával sikerült a transzplantált tumorokban a hypoxiás komponenst csökkenteni és a kezelési eredményeket fokozni. A klinikumban a hatvanas évektől vissza-visszatér a transzfúzió javallata a sugárérzékenység helyreállítására, de ezt nem minden esetben sikerült igazolni és többek álláspontja szerint a tumorimmunológia bonyolult mechanizmusai miatt az indikációt kellő tartózkodással kell felállítani. Kevésbé ellentmodásosak az erythropoietin adásával szerzett tapasztalatok, például szájüregi daganatoknál a neoadjuváns kezelés utáni komplett remissziót sikerült vele 27%-ról 63%-ra emelni.

Egyéb megközelítésekkel is foglalkoznak jelenleg, mint a módosított hemoglobin transzfúziója, perfluorocarbonat adása, a hemoglobin oxigénkötésének megváltoztatása, melyek a gyakorlatban nem terjedtek el, illetve kipróbálás alatt állnak. Ugyanez vonatkozik az akut tranziens hypoxia csökkentésére szolgáló nikotinamid adására is.

A belélegzett levegőben az oxigén koncentrációjának növelése (100%-os vagy 95%-os oxigén belélegeztetése) egyes tumorféleségekben 10%-os javulást adott a kezelési eredményekben, de a nehéz kivitelezhetőség miatt kevéssé terjedt el.

Összességében megállapítható, hogy a hypoxia a tumorsejtekben bizonyosan olyan elváltozásokat eredményez, melyek a daganatos betegség agresszivitását fokozzák, de a megszüntetésére szolgáló klinikai módszerek – elsősorban a költség-haszon-kockázat elemzések nem lezárt volta miatt – még nem terjedtek el a gyakorlatban.

Pikó Béla dr.

Egy mediastinalis térfoglalás ritka differenciáldiagnózisa. Kazuisztika. Bohle, W., Rüther, U. és Jipp, P. (Általános Belgyógyászati Osztály, Katharinenhospital, Stuttgart, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 245–247.

A 15 és 35 év közötti fiatal betegek mediastinalis térfoglaló folyamatainak leggyakoribb oka általában előrehaladott tumoros megbetegedés. Férfiaknál itt a gonadális vagy extragonadális csírasejttumorok mellett a Hodgkin- vagy non-Hodgkin-lymphomák vezetnek. Mindkét tumorentitás epidemiológiailag széles területen mutat hasonlóságot. Túlnyomórészt a 15–35 éves korosztály érintett, s fehérek gyakrabban betegednek meg, mint feketék. A legmagasabb incidencia Észak-Amerikában, valamint Észak-Európában van, míg Japánban szinte alig található meg e két daganatféleség. Mindkét tumor gyakrabban fordul elő magasabban szocializált környezetben élő páciensekben, éppúgy, mint HIV-pozitív homoszexuális férfiakban. A szerzők egy – addig egészséges – 31 éves férfi ismeretlen eredetű mediastinalis térfoglaló folyamatának differenciáldiagnosztikai problémáját tárgyalják esetismertetésükben.

A beteg felvétele előtt két hónappal a nyak jobb oldalán fájdalmas duzzanatot észlelt, amelyet ingerköhögés kísért. Kórelőzményéből gyermekkori rejtettheréjűség miatti gyógyszeres kezelés emelendő ki. A fizikális vizsgálat során a nyakon egy szoliter, 4 cm átmérőjű fájdalmas nyirokcsomó-megnagyobbodást lehetett észlelni. MRI-vizsgálat történt a nyakról és a mediastinumról, mely kiterjedt 11 × 10 × 7,5 cm nagyságú jobb oldali térfoglalást mutatott a pajzsmirigy alsó pólusától a jobb tüdőartériáig húzódott és a jobb tüdőcsúcs kompresszióját okozta. A kimetszett nyaki nyirokcsomó szövettani vizsgálata kevert típusú Hodgkin-lymphomát igazolt. A labordiagnosztikai vizsgálatok gyorsult vörösvértestsülyedés mellett leukocytosist, neutrofíliát, mérsékelt fokú thrombocytosist mutattak, normális laktát-dehidrogenáz (LDH), lutenizáló hormon (LH), β-humán-chorion-gonadotropin (β-HCG), α-fötoprotein (AFP), tesztoszteronszint, valamint emelkedett folliculus stimuláló hormon (FSH) szint mellett. Ultrahangvizsgálattal a bal here csúcsi részében egy 1,5 cm átmérőjű diszkrét echoszegény térfoglalást találtak. Ezen here műtétileg eltávolításra került, s annak finom szövettani feldolgozása során malignus kevert heretumor igazolódott, seminomatosus és differenciált teratomatosus részekkel. A hasi és kismedencei CT-vizsgálat kóros eltérést nem talált. Sem a csontvelőbiopszia, sem a vak májbiopsziával nyert májszövethenger szövettani vizsgálatánál nem láttak tumoros eltérésre utaló jelet. A kezelés megtervezéséhez elengedhetetlen volt a mediastinalis tumor besorolása az eddig kiderített két tumorentitás közül az egyikhez. Így mediasztinoszkópia is történt s a teriméből vett biopsziás minta noduláris szklerózis típusú Hodgkin-lymphomát igazolt.

Ezzel felállítható volt a III. stádiumú Hodgkin-kór és a kísérő, I. stádiumú kevert heretumor diagnózisa, melynek megfelelően – mindkét tumor érzékenységét figyelembe véve – a páciens 3 ciklus kemoterápiát kapott a COPP/ABVD séma szerint (cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon/adriamycin, bleomycin, dacarbazin, vinblastin). A kemoterápia után a nyakon és a mediastinumban még maradtak 2, illetve 3 cm-es átmérőjű tumorok, így a kiterjesztett („extended field") besugárzás következett. Az utánkövetéses vizsgálat immár több mint két éve változatlanul egy 2,5 cm átmérőjű mediastinalis térfoglalást mutat, növekedési tendencia nélkül. A heretumor recidívájára utaló jel sem mutatkozott ezidáig. A szer-

zők rámutatnak arra, hogy a tárgyalt két daganatféleség viszonylag gyakori, mindamellett meglepő, hogy eddig csak néhány ehhez hasonló esetet publikáltak, amikor ugyanazon páciensben együttesen lépett fel mindkét tumor. Jelen esetben is csak a gondos anamnézis-felvétel és az alapos elsődleges diagnosztika tette lehetővé a szinkron másodlagos tumor felismerését és annak pontos diagnosztizálását.

A diagnózis felállítását nehezítette, hogy sem a csírasejttumorokra jellemző hormonok (tesztoszteron, LH), sem a gonadális lymphomákhoz társuló markerek (AFP, β-HCG) szintjének megemelkedése nem volt észlelhető. A csírasejttumorok rendszerint meghatározott terjedési mintázatot mutatnak. A nyirokutakon történő áttétképzés legelőször az iliacalis és a paraaorticus nyirokcsomókat érinti, s csak ezen nyirokcsomók megbetegedését követően jönnek létre a rekesz fölött tumormanifesztációk. A tárgyalt esetet az is atípusossá tette, hogy a paraaortalis nyirokcsomók érintettségének hiánya miatt a mediastinalis áttétképzés valószínűtlennek tűnt, s éppúgy kimondottan szokatlan lett volna egy csírasejttumor gonadális és extragonadális egyidejű kialakulása.

[Ref.: A szerzők esettanulmányukban egy fiatal tumoros beteg sikeres kezeléséről számolnak be, melyet részletes, alapos s mindenre kiterjedő előzetes diagnosztikus tevékenység tett lehetővé. Rávilágítanak arra, hogy szinkron tumorok esetén a megfigyelt tumormanifesztációk mindegyikének definitív szövettani tisztázása szükséges, a megfelelő kombinált citosztatikus kezelés és besugarazás megtervezése céljából. Az ehhez szükséges biopsziás minta nyerésének céljából olyan módszerek is szóba jöhetnek, mint a kisebb invazivitással járó nyirokcsomó-kimetszés, vak májbiopszia és mediasztinoszkópiás szövetmintavétel, vagy akár a nagyobb invazivitással járó diagnosztikus „staging" laparotomia splenectomiával és retroperitonealis nyirokcsomó-biopsziával.]

Pálvölgyi Attila dr.

Sportorvostan

Sportolás és a cardiovascularis események: kétélű kard? Franklin, B. A. (William Beaumont Hosp., Royal Oak, MI): J. Sports Sci., 1999, *17,* 437.

A sportolás közben történt halálesetek rendszerint nagy publicitást kapnak (Jim Fixx, Sergey Grinkov), és felmerül a vád: a sportolás ölhet.

A sportolás alatt a szívizom oxigénszükséglete nő, a rövidebb diasztole átmeneti subendocardialis oxigénhiányt okozhat, melyet az EKG, a tallium vagy technécium perfúziója kimutat, kamrai aritmiák léphetnek fel, amely kamrai fibrillációba is átmehet. Aritmogén a Na–K egyensúly hiánya, a keringő katecholaminok és szabad zsírsavak is.

A mechanizmus, amellyel a testmozgás plakk-ruptúrát okozhat, csak feltételezett: az érbeli nyomás emelkedése, az artéria csavarodása, helyi spazmus, trombocitaaktiválódás jön szóba, bár az utóbbi a rendszeresen sportolókon nem észlelhető.

A veszély az intenzív fizikai aktivitás alatt lényegesen nagyobb, mint a nyugalomban: 6–164-szeresre teszik (JACC, 1986, *7,* 215–219.). Újabb tanulmányok az USA-ban és Németországban (N. Engl. J. Med., 1993, *329,* 1677–1683, és idem, 1684–1690.) azt mutatták ki, hogy a 6 MET-nél intenzívebb testmozgás 2–6-szor nagyobb eséllyel vált ki infarktust, azonban a rendszeres testmozgást végzőkön a rizikó kisebb: heti négynél kevesebb sportolás 6,9-es rizikóval, a négynél több edzés csak 1,3-as rizikóval jár, illetve a heti egynél kevesebb testmozgás 107-es, az öt vagy több 2,4-es rizikót jelent. A rendszeres edzés tehát véd az infarktus veszélyével szemben.

Megéri-e a kockázat? Bár az aktivitás alatt a rendszeres edzők is nagyobb rizikónak vannak kitéve, az összes mortalitás csupán 40%-a az ülő életmódot folytatókénak (N. Engl. J. Med., 1984, *311,* 874–877.).

Az inaktív életmód önmagában 1,5–2,4-szeres kockázatot jelent coronaria-eseményre, a metaanalízisek szerint. Az edzés a cardiovascularis egyéb rizikótényezőket egyedülálló módon kedvezően befolyásolja (Am. J. Cardiol., 1992, *69,* 1426–1432.), csökken a diszritmiára és kamrafibrillációra való hajlam (Circulation, 1993, *67,* 24–30.). Az aerob fittség alacsony volta önmagában, minden egyébtől független rizikótényező (JAMA, 1989, *262,* 2395–2401.), a közepesnél kisebb fittség (6 alatti MET-et elérő aerob kapacitás) jelentősen nagyobb összhalálozással jár, míg a jó-kiváló fittségi szintre jutva a már lényegesen nem javulnak az életesélyek. Közel 10 000 személy ötéves követése a fittség változása és a halálozás kapcsolatáról a következőt mutatta: akik alacsony fittségűek maradtak, 122/10 000 személy/év halálozást szenvedtek el, a végig fittek 40-ével szemben, amíg akik fittebbé váltak, 68/10 000 személy/év halálozási arányt mutattak (Blair és mtsai, JAMA, 1996, *273,* 1093–1098.). A standard futószalag-teszt során minden perc futáshosszabbodás 8%-os mortalitás-csökkenéssel járt. Ugyanez a munkacsoport, a dallasi Cooper Aerobic Clinic anyagán a kockázatot a következő számokkal tapasztalta: alacsony fittség férfiben 2,03, nőben 2,23, a dohányzás 1,89, illetve 2,12, a 140 Hgmm feletti vérnyomás 1,67, illetve 0,89, a 240 mg/dl feletti koleszterin 1,45, illetve 1,16, a 27 feletti testtömegindex 1,33, illetve 1,18-as kockázatot jelent (JAMA, 1996, *276,* 205–210.). *Barlow* elemzése szerint a 30 feletti BMI-jű, de fitt személyek kockázata a hirtelen halálra egyharmada a 27 BMI alatti, de nem fitt személyekéhez képest (Int. J. Obes. Relat. Met. Disord., 1995, *19,* S 41–44.).

Ezek és az egyéb adatok azt bizonyítják, hogy a rendszeres testmozgás, a fittség legalább közepes szinten tartása megelőzi a coronaria-események kifejlődését, összességében kevesebb kockázatot jelentve, mint az ülő életmód.

[Ref.: 1984 óta végezzük a „Fittségi vizsgálat és tanácsadás"-t, éppen a Cooper Klinikai munkásságától ihletve és hirdetjük, hogy nem szabadna egyetlen magyarnak sem közepesnél rosszabb fittségűnek lenni. Ez heti 3–5 óra élvezetes lihegéssel elérhető szint.]

Apor Péter dr.

A középtávfutás energetikai háttere. Hill, D. W. (Dept. Kinesiol., Univ. North Texas, Denton): J. Sports Med., 1999, *17,* 477.

A 400 méteres futás a tankönyvek szerint 70–80%-ban anaerob energia-felhasználással történik, a 800 méter

65%-ban anaerob, az 1500 méter felerészben anaerob, ám korán sincs egyetértés e számok realitásában (New Studies in Athletics, 1996, *11*, 7–22.).

Egyetemi szintű futók futószalagon a legjobb versenyidejük sebességével futottak annyi ideig, mint a verseny, a közben felvett oxigén plusz az oxigénraktár (2,3 ml/kg: Barstow J. Appl. Physiol., 1990, *68*, 979–989.) jelentette az aerob-részesedést. A laktacidrészesedést a futás után 5. percben vett vér tejsavszintjéből számították, amely 3 ml oxigénnek felel meg kg-ként (di Prampero: Review of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, 1981, *89*, 143–222.) minden mmol tejsavszint-emelkedésre, laktacid anaerob-részesedés pedig a kreatinfoszfát-raktárak által képviselt, 37 ml oxigén per kg energia (di Pramperi, idem).

A nőkben az anaerob-részesedés az energiafedezetben a 400 méteren 62, a 800-on 33 és az 1500-on 17%-nak bizonyult, a férfiakban 63, 39 és 20%-nak.

A követelmény ismerete segít e felkészítésben.

Apor Péter dr.

Eritropoetin-szint és az arteriás hemoglobin-szaturáltság szupramaximális terheléskor. Roberts, D. és Smith, D. J. (University Transfer Sci., British Columbia): J. Sports Med., 1999, *17*, 485.

Ha a terhelés nem maximális és nem hypoxiás környezetben történik, az eritropoetinszint (E) nem nő az eddigi adatok szerint, míg egyébként a hypoxiás stimulus mértékével arányos az E.

Hét hegymászó, 11 röplabdázó és két gyorskorcsolyázó, valamint 8 nem versenysportoló hallgató volt a kísérleti alany. Ezer méter magasan éltek (659 Hgmm légnyomás), és itt történt a vizsgálat is. Az előzően megmért maximális oxigénfelvételt 9%-kal (SD 2,8) meghaladó, szupramaximális 3 perces kerékpározás során Nellcor N200 Pulzus-oximéterrel, RS-10 homlokérzékelővel és a résztvevők egy részén artériás katéterrel nyert vérben mérték az oxigén-szaturáltságot, illetve tenziót. Vénás vért a terhelés előtt, utána 4, 5, 6, 7, 24 és 48 órával nyertek ferritin-, vas- és transzferrin-, hemoglobin-, retikulocyta- stb. és eritropoetin- (INSTAR Epo-Trac) szint mérésre. A tejsavat ujjbegyből, 3 perccel a terhelés után mérték.

Az aerob-kapacitásuk 50–54 ml/kg/perc volt, a 3 perces terhelés 420 Watt körüli értékkel történt, az O_2-szaturáltság 97-ről 91-es átlagra csökkent, a tejsav 12–16 mmol/l-re nőtt. Akiken a terhelés 91% alatti deszaturációt váltott ki (átlag 88%) mintegy egy percig tartóan, azokon az eritropoetin 12-ről 16 U/l-re nőtt 24 óra múlva, míg a kevésbé hipoxizálódottaké nem változott. Az artériás oxihemoglobin jól egyezett a pulzoximetriás adattal, 3,7% maximális eltéréssel. A terhelést követően a ferritin csökkent 16%-kal, a retikulocitaszám nőtt 51%-kal 4 nappal később azokban, akiknél hypoxia lépett fel.

A deszaturáció, illetve a maximális számított artériás oxihemoglobinszaturáció jelentősen korrelált az E-emelkedéssel.

A terhelés okozta, 91%-os deszaturáltságnál nagyobb hypoxaemia az E-emelkedését váltja ki, s ezeken a személyeken a fokozott vörösvértestképzés egyéb jelei is észlelhetők.

Apor Péter dr.

Háziorvostan

Vállfájdalom kezelése a háziorvosi gyakorlatban: fizioterápia, manuális terápia és kortikoszteroid-injekciók összehasonlító kontrollált vizsgálatának késői eredményei. Winters, J. C., Jorritsma, W., Groenier, K. H. és mtsai (Groningeni Egyetem, Hollandia, Háziorvosi Tanszék): BMJ, 1999, *318*, 1395–1396.

Egy korábbi, 172 beteg vizsgálatán alapuló tanulmányukban a szerzők azt bizonyították, hogy vállpanaszokban (a glenohumeralis és acromioclavicularis ízület, illetve a subacromialis tér érintettségében) kortikoszteroid-injekciók jobb hatásúak, mint a fizioterápia és a manuális terápia, 11 hetes nyomonkövetés során. Ha a vállpanasz a gerincből, a kapcsolódó bordákból származott, a manuális terápia jobb volt, mint a fizioterápia.

Ezeket az eredményeket újraértékelték, kettő, illetve 3 év múlva, kiküldött kérdőív felhasználásával. A betegek 76%-a válaszolt. A panaszos betegeket (33 közül 26-öt) meg is vizsgálták.

Két, illetve három év múlva nem volt különbség a három különböző eljárással kezelt csoportban. Következtetésük: a kortikoszteroid-injekció, illetve a manuális terápia jobb, mint a fizioterápia a fenti váll-problémákban, ez a hatás azonban csak rövid távon (11 hét) érvényes, hosszú távon (2–3 év) mindhárom eljárás körülbelül ugyanazt az eredményt biztosítja.

[Ref.: A késői eredmény a teljes igazsághoz hozzátartozik, s a terápia megválasztásakor a beteget erről az adatról is tájékoztatni illik. Igazán lényegbevágó kérdés azonban ez? Hiszen egy akut-szubakut vállfájdalom esetén valószínűleg mégiscsak az érdekli a beteget és az orvost is, miként lehet ezt a fájdalmat a leggyorsabban, a leghatékonyabban befolyásolni.

A lényeges kérdés az volna, hogy a különböző eljárások után milyen gyakori a recidiva. E kérdés megválaszolására azonban ezen kutatási terv nem alkalmas. Mindenképpen megfelelőbb volna egy rendszeres ellenőrzésen alapuló, hosszmetszeti elemzés, nyomon követéses prospektív vizsgálat.

Az orvosi szakmában némi gúnnyal szokták emlegetni „az akadémikus jelentőségű" kérdések vizsgálatát. Lehet, hogy eme tömör, ám irreleváns tanulmány is idesorolható?]

Temesvári I. Péter dr.

Ritka kórképek

A Systemic Capillary Leak Syndrome kezelése terbutalinnal és theophyllinnel. Tahirkheli, N. K. és mtsa (Mayo Clinic): Ann. Intern. Med., 1999, *130*, 905.

A Systemic Capillary Leak Syndrome (= SCLS) *[Ref.: leak = lék, szivárgás]* ritka betegség. Már 50-nél több esetet közöltek. Az elsőnek leírt 25 beteg 76%-a a diagnózis után nem élte túl az öt évet. A szerzők az utóbbi 18 évben 8 beteget észleltek 28–66 év életkorral.

A 28 éves, előtte egészséges férfinek megfájdult a torka és hányingere lett. Syncope miatt került a klinikára. A vérnyomása 50 Hgmm, a szívműkö-

dése 144/min. Az összes végtagja feszesen duzzadt, a pulzusa nem tapintható. A Hb 257 g/l, a fvs.-szám 50 500, a kreatinin 221 mikromol/l, urea nitrogén 19,9 mmol/l, kreatin-kinase 3480 U/l, albumin 8 g/l.

Mind a négy végtagján fasciotomiát hajtottak végre. Az első 48 órában 40 liter folyadékot kapott iv. (normál só és albumin), amely után az érpályából kikerült folyadék kezdett visszatérni a vascularis kompartmentbe, de tüdőödéma alakult ki. Furosemid ismételt adására hat nap alatt 43 liter vizeletet ürített. A rhabdomyolysis és a vesekárosodás kezelése sikeres volt.

A CT kétoldali pleura-effusiót, mérsékelt ascitest és intestinalis vizenyőt jelzett. Kevés monoklonális IgG-t mutattak ki a myeloma multiplex jelei nélkül. Ezek után SCLS-t diagnosztizáltak.

Két hét múlva a beteg terbutalin és theophyllin szedése mellett hazament. 13 hónap után újabb epizódja jelentkezett, amely már csak 3 nap kórházi kezelést igényelt.

Két év múlva ismételt epizód alakult ki. Fasciotomiát és a súlyos epiglottis-ödémája miatt tracheostomiát végeztek. Közben hypoxiás encephalopathia, tudatvesztés, majd 48 óra múlva exitus letalis következett.

Az ismeretlen eredetű SCLS kezdeti tünetei: ingerlékenység, levertség, hányinger, hasfájás és a hypovolaemia jelei (szomjúság, syncope). A kompartment-syndroma miatt gyakoriak a végtagmyalgiák.

Az akut epizód két szakaszban zajlik le. Az első, az akut hypovolaemia 1–4 nap tart, amikor végbemegy az intravascularis folyadék és makromolekulák extravasatiója. Tünetei: haemoconcentratio, leukocytosis, az IgM szintjének az emelkedése. Viszont csökken az albumin, az IgG, a C3 és C4 értéke a plazmában. Létrejöhet kompartment-syndroma, intestinalis ödéma, ascites, pleuralis és pericardialis effusio. A kompartment-syndroma rhabdomyolysist okozhat, amely hypotensiv shockban akut tubularis necrosist, veseelégtelenséget válthat ki.

A második, a felépülés szakában megszűnik a lék, a kiszivárgott folyadék visszamegy, de súlyos akut intravascularis túlterhelést hozhat létre. A vesék a megnövekedett igényeknek nem tudnak eleget tenni és a beteg tüdővizenyőben meghal.

A szerzők aminophyllin vagy theophyllin plusz terbutalin terápiás kombinációt használnak. A kortikoszteroidokkal elért eredmények változóak.

Az epizódok között a kapillárisok átjárhatósága normális, a beteg tünetmentes. Mivel a szerzők beteganyagában két multiplex myeloma fordult elő, javasolják a beteg évenkénti ellenőrzését.

Kollár Lajos dr.

Az a. ileocolica aneurysma rupturája, multiplex aneurysmák, renalis a. v. fistula és letalis aortarepedés IV. altípusú Ehlers–Danlos-szindrómában. Heisz, U. és mtsai (Klinik für Radiologie, Marienhospital Osnabrück): Fortschr. Röntgenstr., 1999, *170*, 608.

Aneurysmát okozhatnak az arteriosclerosis, az arteriás hypertonia, a traumás vagy veleszületett okok. Az utóbbi egyik alakja az Ehlers–Danlos-syndroma, amely különböző szervekben autosomalis dominánsan öröklődő kollagénszintézis és -hálózatzavar.

Tünetei: a bőr hyperelasticitása és az ízületek rendellenes túlfeszíthetősége ficamhajlammal. Előfordulhatnak sérvek, bélrupturák, hólyag-diverticulum, végbél- és uterus-prolapsus. A IV-es altípus magas halálozását a bél és a terhes méh megrepedése, valamint az aneurysmás vérzések váltják ki. Ebben a típusban – a klasszikustól eltérően – a bőr vékony, de nem hiperelasztikus és az ízületek nem túlfeszíthetők.

Esetismertetés: Az évek óta kábítószeres 30 éves férfi 3 nap óta epigastrialis fájdalmakról és szurokszerű székletről panaszkodik. A cachexiás beteg egész hasa felett erős izomvédekezés tapintható. Nyolc éve patellaficama, 6 éve külső bokaszalag-szakadása volt.

A beteg erősen anaemiás. A vérkeringés paraméterei kezdődő shockra utalnak. Az UH a hasüregben szabad folyadékot mutatott. A CT még aneurysmákat is jelzett az a. ileocolicában, a bal a. renalisban, a jobb a. iliaca communisban és arteriovenosus fistulát a jobb vesében.

Az elvégzett laparotomia az a. ileocolica aneurysma rupturájában, – amelyet reszekáltak – derítette ki a vérzés okát. Az utóbbi szövettani vizsgálata gócos, cisztás medianekrózisokat a kollagénrostok számának a jelentős csökkenését, azok szabálytalan elrendeződését és friss bevérzést mutatott a környező zsírszövetben. A lelet az Ehlers–Danlos-szindróma IV. altípusának felel meg.

A beteg szövődménymentes posztoperatív szak után 3 hét múlva hazament, de 4 hét elteltével ismét felvették, egy óra óta fokozódó retrosternalis fájdalmak és dyspnoe miatt. A rtg kiszélesedett mediastinumot, az echokardiográfia kalibernövekedést észlelt az aorta thoracalis ascendensen. A beteget intubálni kellett.

A CT az aorta thoracalisban repedést észlelt masszív mediastinalis és pleuralis bevérzéssel. A beteg volumenhiány okozta shockban meghalt.

Az Ehlers–Danlos-szindróma a herediter kötőszöveti zavarok igen változatos csoportja, amely a belső szerveket, a szalagokat, az ízületeket, a szemet, az ereket és a bőrt érinti. Tíz alcsoportját ismerjük. El kell különíteni a Marfan-szindrómától és a polyarteriitis nodosától.

Jelen esetünk a IV. altípust képviseli. Az ízület túlfeszíthetősége csekély, nincs bőr-hiperelaszticitás. A vascularis szövődmények miatt a betegek átlagéletkora 35 év.

A beteg halála után 4 héttel az anya hasi aortarupturában meghalt. Már a beteg felvételekor feltűnő cachexiát a drogabúzus okozta.

[Ref.. Kb. 20 éve 30 éves, előtte egészséges férfi, aki ízületeinek, ujjainak túlfeszíthetőségével szokott kérkedni, fizikai munka közben hirtelen meghalt. A boncolás aneurysma-rupturát talált a halánték lebenyében. A kórboncnok az esetet tovább nem kutatta. Feltehetően Ehlers–Danlos-syndroma lehetett.]

Kollár Lajos dr.

Iatrogén ártalmak

Progresszív multifokális leukoencephalopathia, mint immunszuppresszív terápia következménye. Arbusow, V. és mtsai (Neurol. Klinik, Med. Klinik und Abt. für Neuroradiologie, Klinikum Großhadern der

Ludwig-Maximalians-Universität, München, II. Med. Klinik, Krankenhaus Neuwittelsbach, München, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 653.

A progresszív multifokális leukoencephalopathia az opportunista infekcióknak különösen súlyos, gyakran halálos lefolyású formája immunszuppresszív kezeléssel kapcsolatban. A folyamatnak az a lényege, hogy velőshüvely oligodendrocyták papovavírussal (JC-vírus) fertőződhetnek. Az AIDS-epidémiáig a betegség (PML) ritkán fordult elő, és ma sem lehet tudni, hogy az oligodendrocyták latens infekciójának a reaktiválásáról van-e szó, vagy extracerebralis JC-vírusok hematogén infekciójáról.

A 62 éves nőbeteg jobb karjának fokozódó gyengülése miatt került az idegklinikára. Panaszai két hónappal ezelőtt kezdődtek és lassan fokozódtak, érzészavarok nélkül. Tíz évvel ezelőtt SLE miatt kezelték szteroidokkal és chlorambucillal, ami eredményes volt, hiszen panaszai teljesen megszűntek, ezért aztán ellenőrzés nélkül folytatta az eddigi terápiát (methylprednisolon 4 mg/d és chlorambucil 2 mg két naponként). Fizikális vizsgálata alkalmával a jobb kar petyhüdt bénulását és kisfokú j. o. centrális facialis paresist találtak. Legelőször térszűkítő agyi folyamat gyanúja vetődött fel, de ismert SLE következtében keletkezett vasculitis is felmerült, progresszív multifokális leukoencephalopathiával (PML) együtt.

Utóbbit T_2 és T_1 súlyozott felvételeken az MRI igazolta. A folyamat a bal oldali gyrus praecentralis, a gyrus frontalis sup., a corpus callosum vetületében észlelt hiper- és hipointenzitást mutató elváltozásokban nyilvánult meg, térszűkítő folyamatot (tumor) biztosan ki lehetett zárni. A laboratóriumi vizsgálatok közül mérsékelt leukopenia, monoclonalis gammopathia és emelkedett antinukleáris antitesttiter (1 : 1240) tért el a normál értéktől. A vizelet és a vesefunkciók teljesen normálisak voltak. A lymphocyta altípusok közül jelentősen csökkent a T-helper, a T-szuppresszor/citotoxikus T- és B-sejtek száma. A liquorban PCR-módszerrel JC-vírus DNA-t találtak, ami igazolta a PML diagnózist. A beteget Cidofirral (5 mg/kg hetenként egyszer) és IFN-alfa 2a-val [3 millió E./d) kezdték el kezelni, minden eredmény nélkül. Három héttel később végzett MRI után a folyamat progrediált, ezért a további kezelést megszüntették. A beteget hazaengedték, későbbi sorsa ismeretlen.

Az imunszuppresszív terápia ismert szövődményein kívül PML is előfordul, ami rendkívül súlyos, hiszen hatásos terápiája nem ismert. A klinikai képre gyorsan progrediáló paresisek, corticalis látászavar stb. jellemzők. A diagnosztikában az MRI-n kívül JC-vírus-DNA kimutatása a liquorban és a vérben meghatározó. A PCR reakció specificitása 80%, szenzitivitása 90% felett van. Elszórtan cytarabin, IFN-alfa vagy camptothecin eredményes kezelésről számoltak be, ennek ellenére a prognózis reménytelen. Immunszuppresszív terápiában rendszeres szakorvosi vizsgálat elengedhetetlen.

Bán András dr.

A prevenció kérdései

Akut hiperhomociszteinémiában az endothelfunkciók csökkenése és mindezek visszafordítása antioxidáns vitaminokkal. Nappo, F. és mtsai [Giugliano, D. = Via Emilia 1, 80021 Afragola (NA), Italy]: JAMA, 1999, *281*, 2113–2118.

Az 1990-es évek óta vált ismertté, hogy a plazma homocisztein szintje összefüggésben van az arteriosclerosticus cardiovascularis betegségek fokozódásával. Nevezetesen a 15 µmol/l feletti plazmaszint esetében a cardiovascularis kockázat aránya 1,4-szer több, mint 15 µmol/l alatt *(Omenn, G. S., Beresford, S. A A., Motulsky, A.G.:* Circulation, 1998, *97*, 421–424.). A homocisztein kéntartalmú aminosav, a metionin-anyagcsere közti terméke. Ennek ismerete azért fontos, mert metionin-terhelésekkel hiperhomociszteinémiát lehet előidézni, és ezzel akut feltételek között is vizsgálni lehet a cardiovascularis kockázati tényezőket, valamint az endothelfunkciókat.

A nápolyi szerzőcsoport ilyen kísérletet hajtott végre 20 egészséges 25–45 éves önként jelentkezőn jelen közleményükben az eredményekről számolnak be. A vizsgálatokat (terhelések) egyhetes időközönként végezték úgy, hogy a kísérletben résztvevők előbb 100 mg/kg metionint kaptak szájon keresztül, következő alkalommal ugyanilyen adagú metionint vettek be 800 egység E-vitamin és 100 mg aszkorbinsav után követlenül. A placebo-periódus során metioninmentes gyümölcsnedvet fogyasztottak. Ez utóbbi terhelést variálták azzal is, hogy 10 résztvevő egyén placebo-telítése vitaminokkal történt. Az alapvizsgálatok között a homocisztein, a lipidek, a véralvadási faktorok, a glükóz és a keringő adhéziós molekula-paraméterek meghatározása történt. Az érrendszeri válaszok ellenőrzése (hemodinamikai és reológiai) 3 g L-arginin (a nitrit-oxidok természetes praecursora) intravénás bolus beadása előtt és után történt (4 órával).

A metionin-terhelésre a vártnak megfelelően a plazma homocisztein-szintje 10,5 µmol/l-ről szignifikánsan megemelkedett 4 óra múlva, 27,1 µmol/l-re. Hasonló szignifikáns növekedés volt a metionin + vitaminok terhelés során is (10,0 µmol/l-ről 22,7 µmol/l-re). Placebo adására a 10,1 µmol/l-es plazma homocisztein szint nem változott. A lipidek, a vércukorszint és a vérnyomás értékei egyik csoportban sem mutattak változást a terhelésekre. A koagulációs és az adhéziós molekula-paraméterek a metionin-terhelésre jelentősen aktiválódtak (a fibrinopeptid A és a prothrombin fragmens 1 és 2), a metioninhoz adott vitaminok ezen változásokat kivédték. Az L-arginin-infúzió után 15 percen át vizsgálva placebohatásra az artériás vérnyomás értékei csökkentek, metionin-terhelésre ugyanilyen csökkenés következett be már 10 perc múlva, vitaminok hozzáadásával ugyanezt észlelték. A *vérlemezke-aggregáció* és a *vérviszkozitás* ugyanitt a *metionion-terhelésre* szignifikánsan *növekedett*, míg placebo, illetve *metionin és vitaminok* beiktatása *után* szignifikánsan *csökken*t (utóbbiban a viszkozitás alig változott).

A vizsgálatok eredménye azt bizonyítja, hogy az antioxidáns vitaminokkal történt előkezelés blokkolni képes a hiperhomociszteinémiára egyébként bekövetkezett káros cardiovascularis és reológiai eltéréseket.

Iványi János dr.

Munkaegészségügy

Foglalkozási asztma tanulmányozása a lakosság körében Európában és más ipari országokban. Kogevinas, M. és mtsai (Respiratory and Environmental Health Research Unit, Barcelona): Lancet, 1999, *353*, 1750–1754.

A fejlett ipari országokban az asztma a leggyakrabban előforduló foglalkozási légúti megbetegedés. A rendelkezésre álló adatok szerint megközelítőleg 250 különböző munkakörben számolhatunk a betegség kifejlődésével. Ennek ellenére eddig csak néhány epidemiológiai tanulmány jelent meg ezzel kapcsolatban a szakirodalomban.

Az Egyesült Államok és Japán munkaegészségügyi nyilvántartásai alapján a foglalkozással összefüggő asztmás megbetegedéseket az összes eset 15–20%-ára becsülték. Ezzel szemben Spanyolországban és Új-Zélandon elvégzett lakossági vizsgálatok az előbbinél kisebb gyakoriságot állapítottak meg.

A szerzők az Európai Közösség Légúti Megbetegedés Felmérés (European Community Respiratory Health Survey) adatait elemezték. Tizenkét fejlett ipari ország (Nyugat-Európa, egyéb kontinensek ipari országai) 26 848 lakosából, a véletlenszerűen kiválasztott (random) 15 637 volt részletesebb vizsgálat tárgya. Ez utóbbiak életkora 20–44 év között volt és az előbb említett 12 ország 26 ipari területén éltek. A részletes vizsgálat kérdőíves felmérése magában foglalta a légúti tüneteket és a foglalkozással összefüggő adatokat. Az asztmát metacholin provokációs teszttel állapították meg.

A jelentős kockázattal járó foglalkozások (munkakörök) a következők voltak: farmerek, egyéb mezőgazdasági dolgozók (kertészek, erdőgazdaságok dolgozói, traktorvezetők), festők és festékszórók, műanyag- és gumiipari dolgozók, takarítók (ablaktisztítók, kéményseprők, utcaseprők stb.), fémipari dolgozók (öntödei személyzet, galvanizálók stb.). Biológiai porok, ásványi porok, valamint a gázok és füstök magas koncentrációja fokozott asztma kockázati tényezőt jelentett. Az összes (vizsgált) asztmás megbetegedés 5–10%-ának oka a foglalkozással összefüggő expozíció volt.

Összefoglalva a szerzők megállapították, hogy a foglalkozási asztma gyakoriságát nőknél és bizonyos speciális foglalkozásokban eddig alábecsülték. A vizsgált populáció esetében az asztma gyakoriságának átlaga kb. 5%, a foglalkozási asztmának kb. 0,2–0,5% volt.

Adamis Zoltán dr.

Klinikai farmakológia

Digoxin és acarbose közötti interakció. Ben-Ami, H. és mtsai (Dept. of Int. Med. C, Rambam Med. Center, P. O. B. 9602, Haifa-31096, Israel): Diab. Care, 1999, *22*, 860–861.

Az acarbose elterjedésével kapcsolatosan eddig már két közlemény is jelent meg, amelyik a cardialis támogatásra szoruló diabeteses beteg digoxin, illetve a diabetes miatt adott acarbose interakciójával foglalkozik (*Serrano, J. S.* és mtsai: Clin. Pharmacol. Ther., 1996, *60*, 589–592. és *Miura T.* és mtsai: J. Clin. Pharmacol., 1998, *38*, 654–657.).

Az izraeli szerzők két betegük kórtörténetét ismertetik, mindkét betegük cardialis támogatásra szorult és diabetesük miatt acarbose-t is kaptak. Az 50 éves férfibeteget hypertonia, paroxysmalis pitvari fibrillatio és 1. típusú diabetese miatt inzulinnal, digoxinnal és kinidinnel kezelték. Mivel az inzulin önmagában nem eredményezett optimális vércukorszintet, napi 3 × 50 mg acarbose-t is beiktattak a terápiába. Három hónappal később a beteg gyors pitvarfibrillatióról számolt be, ekkor a szérum digoxinszintjét subterapiásnak, 0,23 ng/ml-nek találták. Az acarbose hatására gondolva 7 napra kihagyták a szert, a digoxint tovább folytatták napi 0,25 mg-os adagban. A digoxinszintje 1,6 ng/ml-re növekedett. Ez az észlelés megerősítette, hogy a szint csökkenésért az acarbose lehetett felelős, újból beiktatva, a digoxinszint ismét csökkent, 0,76 ng/ml-re.

A *második beteg* 72 éves nő volt, ugyancsak 1. típusú diabetessel és hypertoniás alapon létrejött pangásos szívelégtelenséggel. Gyógyszerelése inzulin, captopril, digoxin és furosemid adásából állott. Ugyancsak jobb vércukorszint elérésére naponta 2 × 100 mg acarbose-t iktattak be nála, a digoxin adását továbbiakban is folytatták. Az acarbose adása előtt a plazma digoxinszintje normális volt. Miután az előző eset tanulságai ismertek voltak, kétszer is meghatározták a digoxinszintet és ezt subterapiásnak találták. Hét napra kihagyták az acarbose szedését, a digoxint változatlanul folytatták, és a következő digoxin-szint már 1,9 ng/ml volt.

A két betegen szerzett tapasztalat egyértelműnek bizonyult, a *plazma digoxinszintjének csökkenéséért az acarbose biztosan felelőssé tehető.* Ennek oka nem teljesen ismert, feltehetően az acarbose egyidejű szedése során a digoxin felszívódása csökken, és ez vezet a plazma digoxinszintjének csökkenéséhez. Éppen ezért a szerzők az ajánlják, hogy az interakciós mechanizmus további tisztázásáig *digoxinra és acarbose-ra szoruló beteg az acarbose-t kb. 6 órával később vegye be, mint a digoxint.*

Iványi János dr.

Költség és haszon

Gyógyszerrendelési gyakorlat és költség-kihatásai diabeteses polyneuropathiában. Rathmann, W., Haastert, B. és Gräni, G. (Diabetes Forschungsinstitut an der Heinrich Heine Universität, Abteilung Biometrie und Epidemiologie, Auf Hennekamp 65, D-40225, Düsseldorf): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 681.

A diabeteses polyneuropathia (PNP) kezelésére alkalmazott gyógyszerek jó részének a hatásosságát a mai napig nem erősítették meg. A szerzők célul tűzték ki a kérdést a benefit-cost oldalról megvizsgálni, ti. hogyan alakul ez az általános orvosi és a belgyógyász szakorvosi gyakorlatban.

A frankfurti Orvosi Statisztikai Intézet MediPlus adatbankjának adataiból kiemelték az 1996-ban diagnosztizált és kezelt 40 112 diabeteses beteg adatait (ez 400 orvosi praxisból tevődött össze); 8,8%-uknál, azaz 3548 diabeteses betegnél diagnosztizált orvosuk PNP-t.

A betegek 13%-a antidepresszáns gyógyszereket, 4%-uk carbamazepint, 41%-uk pedig tioktsavat kapott kiegészítő kezelésként. Nagyobb gyakorisággal rendeltek ezenkívül érrendszerre ható gyógyszereket és analgetikumokat is. Számításaik sze-

rint a PNP kezelésére éves szinten – átlagosan – 116 millió DEM-et fordítottak. Ebből 41 milliót – tehát az éves összeg 35%-át – olyan gyógyszerekre költöttek, amelyek – ezen az indikációs területen – gyakorlatilag nem megfelelő hatásúak!

A szerzők véleménye szerint a diabeteses betegeknél kialakuló polyneuropathia patogenezise messzemenően tisztázatlan. Ez azonban megfordítva is áll: Németországban nagyon sok gyógyszercsoportot rendelnek a diabeteses polyneuropathiák kezelésére, amelyek hatékonyságát – ezen a hatástani területen – eddig nem bizonyították. Ezek közé tartoznak elsősorban a ATC C04 A1 csoportba tartozó perifériás értágítók *[Ref.: A szerzők által említett buflomedyl, naftydrofurit Magyarországon nincs forgalomban]* és a B-vitaminkészítmények.

Az ún. vazoaktív anyagok (ATC C05 C0, pl. dobesilat Ca) hatékonyságát sem bizonyították az eddigi klinikai vizsgálatok PNP-ben.

Az összeg túlnyomó többségét a perifériás értágítók, B-vitamin-készítményekre (antidepresszánsok, carbamazepin) csak az összeg 4%-át fordították.

Tehát az összeg túlnyomó részét olyan gyógyszerekre adták ki, amelyek hatékonyságát a nagy összefoglaló közlemények „nem kielégítőnek" ítélték.

Ami biztos: sem a diabeteses polyneuritis diagnózisa, sem a terápiája nem tekinthető lezárt kérdésnek.

Nagy Gábor dr.

Környezetvédelem

Hajhullás és környezeti befolyások. Ständer, H., Traupe, H. és von Mühlendahl, K. E. (Allg. Dermatologie und Venerologie Uni., Münster): Deutsches Ärzteblatt, 1999, *96*, 1123–1127.

Szerzők a cikket azzal a nyilvánvaló szándékkal írták, hogy irányelveket nyújtsanak a gyakorló orvosoknak, akiket egyre gyakrabban azzal a kéréssel keresnek fel, hogy hajhullásuk okaként a páciens által máris feltételezett környezeti károsodás irányában kutassanak.

A hajhullás *(effluvium)* aktív és állandó folyamat, míg az ennek eredményeként kialakuló csökkent hajsűrűség neve *alopecia.* A kettőt szokás összetévesztve használni. Igen gyakori tünet, diagnosztikai és kezelési nehézségekkel szokott járni.

A helyes kórisme alapját továbbra is a jó anamnézis képezi, amelynek visszamenőleg legalább 6 hónapra kell kiterjednie. Mivel a hajfolliculus mindennemű károsításra nem specifikus módon reagál, a szokásos trichogrammban kimutatható elváltozások csak a noxa intenzitására, esetleg tartalmára, de magára a noxára nem utal.

Régóta ismert, hogy szülés, magas láz, nagyobb vérzés után, továbbá máj-, pajzsmirigy- és más endokrin betegségek, valamint súlyos, szervezetet kimerítő betegségek *[Ref.: Régen par excellence a hastífusz!]* reverzíbilis kopaszsághoz vezet(het)nek. Antimitotikus szerek egyszerre érintik a hajnövekedés mindhárom fázisát, a hatás néhány naptól néhány hétig terjedő időszak alatt mutatkozik. Kézenfekvő, hogy a magas metabolikus és proliferatív aktivitással jellemezhető hajnövekedés igen érzékenyen reagál a keratinszintézishez szükséges fehérjék, esszenciális zsírsavak és nyomelemek hiányára. A szerzők hangsúlyozzák, hogy erősen restriktív fogyókúrák következményeként gyakran észleltek első „eredményként" hirtelen fellépő hajhullást.

Vas, cink és *réz* hiányállapotai diffúz effluviumot okoznak. Ez klasszikus ismeretanyag. A cinkhiány okozta acrodermatitis enteropathica tudvalevőleg magas perorális cinkkel jól kezelhető. A vashiány és hajhullás okozati összefüggése régóta ismeretes, különösen nők között fordul elő, messze gyakrabban, mint ahogyan arra gondolni szokás. A modern diagnosztikai eljárások közül a ferritinmeghatározás pedig, úgy tűnik, bizonyos zavart okozott, ti. a ferritinnek még a normál értékeikért elfogadott 40–70 ng/ml (SI-ben: 40–70 mikrogr/l) szintje mellett már kifejezett, diffúz hajhullás figyelhető meg, s 70 ng/ml feletti értéknél szokott a hajnövekedés újból helyreállni. *[Ref.: Ezt a tényt külön hangsúlyozzák a cikk szerzői, bizonyára azért, mert manapság Németországban szinte rutinná vált, hogy a vashiány diagnózis egyes-egyedül a ferritinérték függvényévé teszik: ferritin normálérték = 15–200 ng/ml; 15 ng/ml alatt = vashiány!]*

Diffúz effluviumot okozhat biotinhiány is: olyan asszonyok, akik biotinkezelésben részesültek körömdefektus miatt, arról számoltak be, hogy hajuk szebbé vált és kevesebb is hull el. *[Ref.: A napi effluvium legjobban a fésűben ítélhető meg.]*

Elég terjedelmes azon vegyi anyagok és nehézfémek lajstroma, amelyek hajhullást okozhatnak. A kórisme elengedhetetlen kelléke itt az expozíció kimutathatósága. Tallium, kadmium, ólom, arzén, higany és sereg vegyiipari közti termék szerepel a névsoron. Az elmúlt években pedig az amalgámtömések higanytartalmáról írtak messze többet, mint kellett volna, s legtöbbször kellő hozzáértés nélkül. A szerzők pedig kijelentik, hogy a szájban lévő tömések miatt vér-Hg-szint-meghatározást végeztetni, hajhullás oka után kutatandó, nem lehet indokolt!

Az elkülönítő kórisme keretén belül tehát, a gondos anamnézis után számításba veendők a már felsorolt betegségek, hiányállapotok, hormonális zavarok, továbbá egy sereg, manapság széles körben alkalmazott szer, mint: antikoagulánsok, bétablokkolók, vérlipidszint-csökkentők, thyreostaticus szerek, orális fogamzásgátlók, ACE-gátlók, retinoidok stb. Gyermekeknél például alopecia (areata) okaként gondolni kell a trichotillomania lehetőségére is. (Gondos anamnézis!)

Szerzők végül egy lépcsőzetes kivizsgálási programot javasolnak: *kis labor-program;* sülly., vérkép, ferritin; *bővített labor-program:* kis program + elfo, máj, vese, pajzsmirigyre vonatkozó próbák; *mérgezésre:* Hg vizeletben, ólom (EDTA-vér) kadmium (vizelet, v. EDTA-.vér) tallium (vér EDTA), *hiánytünetekre:* Fe, Cu, Zink, ferritin; *hormonális:* prolaktin, testosteron, DHEAS, SHGB, LH, FSH.

Mindezeken *túl* célzó, manapság divatossá vált, környezeti károsodások kimutatására propagált vizsgálatok *[Ref.: Egyébként tényleg high-tech vizsgálatok!]*, mint például atomemissziós-spektroszkópiás hajanalízis, teljesen értelmetlen és nem használható eredményekkel jár, mert magas kadmium, réz vagy más nehézfémek származ(hat)nak hajápolószerekből, vagy rendszeres uszodalátogatóknál a haj magas réztartalma az uszoda vizéből származik stb. *[Ref.: Utóbbi pedig bizonyos hajápolószerekkel való köl-*

csönhatásként zöld hajszínt eredményezhet; tetemes asszonyi ijedelmek oka lehet.]

[Ref.: Manapság a laikusok tájékozottságának fokmérőjévé vált, hogy a környezeti tényezők szerepét ismerjék. Persze, a média áldásos-áldatlan munkálkodásának betudhatóan. Minél hozzá nem értőbben folyik a tömegek „felvilágosítása" (vulgo: manipulálhatóvá tétele), annál nagyobb sikerre lehet számítani. A siker kulcsa: a hozzá nem értők közérthetősége. (Pro memoria: emlékezetes a kb. 10 évvel ezelőtt, a német média által szított, már-már hisztérikus méreteket öltött ún. pszeudokrupp-cirkusz. Aztán volt egy hasonló formalin-cirkusz is.) Így és ilyen háttér tudatában születhetett meg a referált cikk. Sajnos, manapság a gyakorló orvosok is hajlanak arra, hogy elhagyva a kórisméhez vezető józan ész megjelölte utat, a környezeti tényezők oki szerepe után kutatnak, vagy ami még rosszabb, pácienseik számára azt oki tényezőként jelölik meg. Düsseldorfban működik egy, a környezeti tényezők kivizsgálására létrehozott katedra. Mi sem lehet jellemzőbb az ügy és a média viszonyára, hogy annak vezetője állandó vendég volt minden tv-adónál s interjúalany valamennyi olcsó bulvárlapnál. Egy alkalommal feltette neki valaki azt a kérdést, hogy eddigelé hány esetben sikerült a környezeti befolyások kóroki szerepét bizonyítani? Vala pediglen a válasz: Eddigelé 23 esetben küldtek gyakorló orvosok hozzánk krónikus panaszokkal pácienseket, ahol nem sikerült a baj okát tisztázni s felmerült a környezet mint oki tényező. Ezt egyetlenegy esetben sem sikerült bizonyítanunk; valamennyi esetben elfogadható okként eddig fel nem ismert vagy félreértelmezett krónikus betegséget sikerült bizonyítanunk. Ez volt ezelőtt 3 évvel. Az volt a katedravezető utolsó nyilvános fellépése! Hiszen ilyen kijózanítóan banális válasszal nincs mit kezdjen a szenzációra éhes média. Pedig ha valaki jól utánagondol, akkor a fenti válasz a maga csendes banalitásában mégiscsak szenzációs volt. Nem?]

Szőcs Károly dr.

A **Magyarországi Bálint Mihály Pszichoszomatikus Társaság** a **HIETE Pszichiátriai és Addiktológiai Tanszéke** keretében kétéves, évenként is önálló továbbképző tanfolyamot szervez gyakorló orvosok (főként háziorvosok), klinikai pszichológusok, gyógypedagógusok, gyógytornászok részére *„Pszichoszomatikus orvoslás"* címen. A tanfolyam akkreditált, pontszerző jellegű, beleszámít a pszichoterapeuta képzés megszerzésébe. A tanfolyam elméleti és gyakorlati részből áll. A gyakorlati részt a Bálint csoportok képezik, amelyeken a részvétel kötelező, és amelyeket a Nemzetközi Bálint Szövetség által meghatározott normák szerint tartanak.

A tanfolyam helye: a MÁV Kórház előadóterme, Budapest VI., Podmaniczky u. 111. II. emelet

A tanfolyam ideje:

I. évfolyam: *1999. október 16-tól 2000. április 15-ig* havonta egy alkalom, de. 10.00 órától délután 15.45-ig, minden hónap harmadik szombatján, kivéve 1999 decemberét, a karácsonyi munkanap áthelyezése miatt, akkor december 11-én, a második szombaton lesz.

A II. évfolyam szintén *2000 októberében* kezdődik és *2001 áprilisáig* tart. A két év összesen 2 × 7 = 14 alkalom.

A tanfolyam térítési díja: 25 000 Ft/tanév/fő.

Étkezés a helyszínen önköltségi áron megoldható.

Jelentkezés a HIETE Tanulmányi Osztályán.

PSZICHOSZOMATIKUS ORVOSLÁS

Az I. évfolyam tematikája

1999. október 16. Megnyitó
1. Primaer prevenció, pszichoszomatika, Bálint-csoport, társadalombiztosítás
2. Test-lélek probléma az orvostudományban (A pszichoszomatika fejlődéstörténete, pszichoszomatikus szemléletmód és fogalmak) *Dr. Schnell Endre*
3. Bálint csoport

1999. november 20.
1. Szociálpszichiátriai szemlélet az orvoslásban *Prof. Dr. Füredi János*
2. Az első beszélgetés – nonverbális jelzések az orvos–beteg kapcsolatban *Dr. Bobay Kornélia*
3. Bálint csoport

1999. december 11.
(kivételesen a második szombat)
1. Fejlődéslélektani alapismeretek a pszichoszomatika szemszögéből *Prof. Dr. Bagdy Emőke*
2. Funkcionális zavarok pszichoszomatikus betegségtörténés *Dr. Császár Gyula*
3. Bálint csoport

2000. január 15.
1. Pszichoneuroimmunológia *Dr. Lázár Imre* PhD.
2. Pszichoonkológia – Hospice *Dr. Németh György*
3. Bálint csoport

2000. február 19.
1. Magatartáslélektani kutatások *Prof. Dr. Kopp Mária*
2. Mélylélektani konfliktus modellek *Dr. Süle Ferenc*
3. Bálint csoport

2000. március 18.
1. Pszichofiziológiai kutatások, homiszfericitástan *Prof. Dr. Kulcsár Zsuzsanna*
2. Légzőszervi betegségek – asthma *Dr. Szentágothai Klára*
3. Bálint csoport

2000. április 15.
1. Szomato-pszichikus betegségtörténés (organikus pszichiátriai alapok) *Dr. Pető Zoltán* egyet. docens
2. Keringési betegségek – kardiológia *Dr. Kelemen Andor–Dr. Hoffmann Artúr*
3. Bálint csoport

A harmadik, gyakorlati foglalkozásként beiktatott Bálint csoportokon a részvétel kötelező.
Csoportvezetők: *dr. Schnell Endre, dr. Németh György, dr. Fejéregyházi István, dr. Bobay Kornélia*

Elméleti óraszám: 28
Gyakorlati óraszám: 14

sanofi~synthelabo

200 mg amiodaronum chloratum tablettánként (30 db), 150 mg amiodaronum chloratum injekciónként (6 ampulla)
Adagolás *Tabletta:* Kezdő adag: 600 mg/nap (3 tabletta) 8-10 napon át. Fenntartó adag: 100-400 mg/nap.
Iv. infúzió: Telítő adag: 5 mg/ttkg 250 ml 5%-os glükóz infúzióban. Fenntartó kezelés: 10-20 mg/ttkg/24 óra 250 ml 5%-os glükóz infúzióban. Maximális napi adag: 1200 mg.
Az alkalmazási előírás teljes szövegét a "Vademecum" című kiadvány tartalmazza.

CORDARONE®

tabletta és injekció

A legjobb ütemben

Bővíti a ritmuszavarok kezelésének lehetőségeit:

- Arrhythmia-védelem 24 órán keresztül.
- Hatásos más gyógyszerekre rezisztens arrhythmiákban is.
- Adható egyidejűleg fennálló angina pectoris, vagy súlyos koszorúér-elégtelenség esetén, mivel antianginás és antiischaemiás hatással is rendelkezik.
- ***Társadalombiztosítási támogatás: 90%.***

CHINOIN Rt. – a Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja
1045 Budapest, Tó utca 1-5. – Tel.: 369-0900 – Fax: 369-0293

CHINOIN

KÖNYVISMERTETÉSEK

Romics Imre és Mark Goepel:
A here- és vesedaganatok diagnosztikája és terápiája.
Akadémiai Kiadó, Budapest, 1998.

Romics Imre professzor (SOTE, Budapest) kezdeményezésére és szerkesztésében „Az uroonkológia aktuális kérdései" című sorozat harmadik kötete jelent meg. Ebben a könyvben a here- és vesedaganatok diagnosztikáját és terápiáját tárgyalják és foglalják össze az ezen tárgykörökben nagy tapasztalattal rendelkező, kiváló hazai és neves külföldi szakemberek.

Az urológia jelenkori gyors fejlődése az uroonkológia területén is szükségessé teszi a haladás követését és a naprakész informálódást. A here- és vesedaganatok diagnosztikájában és gyógykezelésében jelentős változás észlelhető. A gyors fejlődés adta lehetőség megismerése és alkalmazása a gyógyítás eredményeinek szembetűnő javítása mellett, nagyon fontos az újabb módszerek kritikus értékelése is. A módszerek változásával kapcsolatban ugyanis az álláspontok még nem alakulhattak ki egységesen és véglegesen. Így természetesen számos ellentétes vélemény áll még vitában. Ezek a viták nemcsak érdekesek és tanulságosak, hanem a további eredményes fejlődés zálogának is tekinthetők.

1988 óta Németországban és USA-ban több szakmából álló interdiszciplináris munkacsoport dolgozik együtt a heretumorok diagnosztikájának és terápiájának kialakításában. A konszenzus konferenciák célja, az internacionális tudomány jelenlegi állását figyelembevéve, olyan egységes diagnosztikus és terápiás álláspont kialakítása, amelyet a különböző országok szakcsoportjai is elfogadnak, átvehetnek, és amellyel a legbiztonságosabb eredmények érhetők el. A könyv szerzői is ezen fontos cél elérésének szolgálatába állították a megjelent könyv mondanivalóját.

A here rosszindulatú daganatainak előfordulása aránylag nem magas, mégis 20–35 év közötti férfiakban a hererák a leggyakoribb szolid, rosszindulatú daganat. Az összes férfi tumoros halál okának 0,64%-a *(Szende B.)*. A könyvben *J. Lamonica* és *G. P. Haas* újabb adatok alapján arra hívják fel a figyelmet, hogy a jóindulatú heredaganatok incidenciája sokkal nagyobb, mint ahogy eddig feltételeztük. A jóindulatú daganatok felismerése új kihívást jelent az orvos számára a heredaganatok diagnosztikájában és kezelésében, mert jól megtervezett megközelítéssel az esetek egy részében megőrizhetjük a herét.

Az ultrahang nélkülözhetetlenné vált az intrascrotalis betegségek, így a heredaganatok kórismézésében is *(Romics I.)*. Markerként az AFP és a béta-HCG jelentősége a primer diagnosztikában és nyomon követésben világszerte elismert *(M. Goepel és mtsai)*. Részletesen foglalkozik a könyv a CT jelentőségével a heredaganatok primer helyének, nagyságának és környezeti infiltrációjának kimutatásában. Tárgyalja a CT szerepét a lymphogen és haematogen áttétek értékelésében, a műtét utáni státusz rögzítésében, az alkalmazott terápia eredményességének megállapításában *(Liszka Gy.)*.

Az újabb kezelési elvek alapján részletes és széles körű tapasztalati véleményt és értékelést nyújt a könyv a malignus csírasejt típusú daganatok kuratív és adjuváns terápiájáról *(Bodrogi I.)*. Külön fejezet foglalkozik az előrehaladt stádiumú (III/A, III/B) daganatok nagy dózisú kemoterápiás és autológ őssejt-transzplantáció kezeléssel *(G. Somlo)*.

Nagyszámú retroperitonealis lymphadectomia (RLA) tapasztalata alapján német szerzők (Essen) megállapítják, hogy a műtét radikalitásának nagy jelentősége van az eredmények és a prognózis alakulásában. Eredményeik azt is bizonyítják, hogy a metasztázis műtéti eltávolítása a nonseminomás germinalis sejtes daganatok kezelésének elengedhetetlen része és mindazon esetekben indikált, amikor kemoterápiával nem sikerül teljes remissziót elérni *(Th. Otto és mtsai)*.

Hazai szerzők is nagy betegszámú észlelés tapasztalata alapján a műtéti radikalitását és a carcinoma maradék elsőrendű szerepét emelik ki a daganatmentes túlélés elérésében. Szerintük is a salvage RLA jelentősége és gyógyulásban épp ennek a carcinoma maradéknak sikeres eltávolításában rejlik *(Kisbenedek L. és mtsai)*.

A sugárterápia, a komplex terápia részeként elsősorban az igen sugárérzékeny seminomáknál játszik szerepet. A kontralaterális testicularis-intraepithelialis-neoplazmák (TIN-tumorok) is eredményesen gyógyíthatók besugárzással *(Németh Gy.)*.

A vese leggyakoribb rosszindulatú daganata a vesesejtes veserák. A felnőttkori rákok 3%-a. A túlélés a tumorstádiumtól függő. Metasztatikus tumorok kétéves túlélése 20% körüli.

A vesetumorok felismerését az ultrahangvizsgálat nemcsak egyszerűbbé tette, hanem a felismerés gyakoriságát is megsokszorozta. Az ultrahangvizsgálat, megelőzve a különböző röntgenvizsgálatokat is, a vesedaganat diagnosztikájának alapvizsgálatává vált. A pontos diagnózis megállapításához azonban a különböző röntgenvizsgálati módszereknek (iv. pyelographia, CT, MR) továbbra is nagy szerep jut. Újabban a színes Doppler alkalmazásának nagy jelentősége van a tumor érszerkezetének megismerésében, a malignus és benignus daganatok elkülönítésében *(Jakab Zs.)*. A könyvben tájékozódhatunk a vesedaganatok CT-vizsgálatáról, technikájáról, az elkülönítő kórismézés lehetőségeiről, stádium-meghatározásáról, valamint az MRI szerepéről a vesediagnosztikában *(Fornet B.)*.

A hagyományos kezelési módok általában nem hatásosak a metasztatizáló veserák eseteiben. A vesetumor kemoterápiára is rezisztens. Újnak számítható a vesetumorok kezelésében az immunterápia. Néhány humán tumor, így a vesesejtes veserák is, immunogén, azaz különféle immunológiai manipulációkra pozitívan reagál. A könyv több fejezetben részletesen tárgyalja a különböző immunterápiás lehetőségeket, klinikai alkalmazásukat és eredményességüket *(Lovász S.–Romics I.) (Romics I.–Buzogány I.)*.

A legújabb kutatások eredményeit tükrözi *G. P. Haas*. Kísérleti terápiás eljárásokkal foglalkozó fejezete. Megállapításai szerint az áttétes vesesejtes rák jobban reagál az immunterápiára, mint a hagyományos kezelési módokra. Az eredményesség ezen esetekben is csak 10–30%-ra korlátozódik. A klinikai kísérletek szerint a nagy dózisú Interleukin-2 (IL 2)-vel kezeltek jobb eredményűek, mint a kisebb dózisú kezelés, de súlyos toxicitása miatt in-

tenzív felügyeletet igényel. Érdekes adat, hogy a lokális besugárzás nemcsak a tumormassza megkisebbedésével hat, hanem növeli az immunterápia helyi és szisztémás hatékonyságát is. Az újabb kutatások arra irányulnak, hogy megtalálják az immunterápia alternatív formáit újabb biológiai válaszmódszerekkel, génterápiával. Ezek új lehetőségeit *J. Horváth* immunterápiával foglalkozó fejezete is részletezi.

A vesesejtes rák műtéti kezelésével *(J. Schubert és mtsai)*, a szervmegtartó megoldások lehetőségeiről *(K. Taari)* és az urológiai daganatok mellkasi áttéteinek sebészi kezelésével *(Besznyák I.)* külön-külön fejezet foglalkozik. A vese- és ureterdaganatok sugárkezelési lehetőségeit és eredményeit jól összefogott fejezet tárgyalja *(Németh Gy.)*.

A korszerű szemlélettel szerkesztett könyv aktuális útmutatást nyújt a klinikum számára a here- és vesedaganatok diagnosztikájában és terápiájában elért eredményekről. Az uroonkológia ezen területén kialakult változások megismerése minden urológus szakorvos és onkológus számára hasznos és elengedhetetlenül szükséges. Más szakmák szakorvosainak és az orvostanhallgatók számára is érdekes és jól felhasználató tájékozódást jelenthet a sokolalúan szerkesztett, tetszetősen kivitelezett, jól áttekinthető, széles körű irodalmi utalásokkal rendelkező könyv megismerése.

Wabrosch Géza dr.

A Magyar Kísérletes és **Klinikai Farmakológiai Társaság** meghirdeti az

1999. évi

„ÉV GYÓGYSZERE"

pályázatát

A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság (MFT) 1997-ben „Év Gyógyszere" díjat alapított. A díj Asszonyi Tamás szentendrei képzőművész által megalkotott nagyméretű bronz dombormű és kísérő oklevél formájában jelenítődik meg. A védjegyzett díj megalapítását az MFT azon szándéka vezérelte, hogy a Társaság szakmai presztizsével segítse elő azt a nemes célt, hogy hazánkban a betegségek gyógyításában a legkorszerűbb, leghatékonyabb és leginkább betegbarát készítmények terjedjenek el, új terápiás eljárások honosodjanak meg.

Pályázati feltételek

1. Pályázhatnak a Magyarországon bejegyzett gyógyszergyártó és -forgalmazó cégek.
2. Pályázni lehet azon gyógyszerkészítménnyel, melyet Magyarországon törzskönyveztek, és amely forgalombahozatali engedéllyel rendelkezik. További feltétel, hogy a gyógyszerkészítmény Magyarországon 5 évnél nem régebben került (kórházi és/vagy patikai) forgalomba.
3. A pályázatnak tartalmaznia kell azokat a gyógyszerre vonatkozó lényegi adatokat, melyek alapján a gyógyszer az OGYI-nál a törzskönyvi és forgalombahozatali engedélyt megkapta, továbbá az azóta szerzett újabb ismeretek rövid összefoglalását is. Fel kell tüntetni a törzskönyvi engedélyezés és a forgalomba hozatal számát és dátumát is.
4. Külön csatolt oldalon (A4, 1–2 oldal) kell a pályázónak röviden összefoglalnia annak indoklását, hogy a gyógyszer miért jelent lényeges előrelépést az adott terápiás területen.
5. A pályázatot 2 példányban kell eljuttatni az alábbi címre:
Dr. Tekes Kornélia főtitkár, Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság, 1445 Budapest, Pf.: 370
6. A beérkezett pályázatokat az MFT vezetősége által felkért, az adott szakterületen vezető szakértőkből álló ad hoc bizottságok bírálják el. A szakértők száma bizottságonként 3 fő. A szakértők nem állhatnak Magyarországon bejegyzett gyógyszergyártó és -forgalmazó céggel alkalmazotti viszonyban.
7. A bizottságok írásos véleménye alapján a díj odaítélésére vonatkozó döntést az MFT vezetősége hozza.
Az értékelés szempontjai:
- új hatásmechanizmus,
- áttörő kémiai és/vagy biológiai tudományos felfedezést testesít meg,
- hazánkban hiánypótló az adott terápiás területen,
- kevesebb mellékhatás,
- kedvezőbb metabolizmus és kinetika,
- kevesebb interakciós lehetőség,
- jobb terápiás hatás,
- a beteg és/vagy a kezelő személyzet által jobban alkalmazható kiszerelés,
- az életminőséget javító összhatás,
- javítja az egészségügyi ellátás költséghatékonyságát,
- jelentős hazai hozzáadott értéket képvisel.
8. Adott tárgyévben egy díj adható ki. Az MFT vezetőségének joga van adott évben a díj kiadását szüneteltetni.
9. A pályázatok benyújtásának határideje: *1999. december 15.*
10. Eredményhirdetés időpontja: *2000. március hó.* A pontos időpontról és helyszínről a Társaság később ad felvilágosítást.
Az ünnepélyes díjátadás az MFT és a díjazott cég közös rendezésében valósul meg.

MEGJELENT

BMJ
1999. évi 3. szám

Alan Doube: Az időskori törések hátterében meghúzódó osteoporosis kezelése
David C. G. Skegg: Az orális fogamzásgátlók és az egészség
Roger Kirby: Benignus prostatahyperplasia
John G. F. Cleland, J. McGowan, Andrew Clark, Nick Freemantle: A β-blokkolók mellett szóló bizonyítékok szívelégtelenségben
Christopher O' Callaghan, Peter Barry: Az inhalációs kortikoszteroidok adagolása
Kate M. English, Kevin S. Channer: Idősek pitvarfibrillációjának kezelése
Demetrius Albanes: A testmagasság, a gyermekkori energiabevitel és a rosszindulatú daganatok
Hírek
Migrációs medicina kurzus
Koponyasérültek szteroidkezelése
A lámpafénynél alvó gyermekekre leselkedő veszély
A krónikus leukaemia háttere
Chlamydia okozta szívizomgyulladás
Szívbetegség és hormonpótló kezelés
Magyarországon történt: Gyermekmentő
Fórum a génmanipulált élelmiszerekről
E. Glyn V. Evans, Bárdur Sigurgeirsson a LION Study Group nevében: Kettős vak, véletlen besorolásos vizsgálat a folyamatos terbinafin- és az intermittáló itraconazolterápia összehasonlítására a láb onychomycosisában
Stehlich Gábor: A bőrgyógyász megjegyzései
K. Soldan, M. Ramsay, M. Collins: Transzfúzióval összefüggő hepatitis B-fertőzések Angliában és Walesben 1991 és 1997 között: egy adatbázis áttekintése
Jonathan, P. Coxon, Ian W. Gallen: Cukorbetegek alsó végtagi amputációja: melyik oldal a veszélyeztetettebb?
Tuula Pulska, Kimmo Pahkala, Pekka Laippala, Sirkka-Liisa Kivelä: Idősek tartós depressziója mint a mortalitás prediktora: követéses vizsgálat a területi ellátás szintjén.
Jenny L. Donovan, Stephen J. Frankel, Alex Faulkner, Sara Selley, David Gillatt, Freddie C. Hamdy: Dilemmák a korai prosztatarák kezelésében
K. D. Bardhan, S. Müller-Lissner, M. A. Bigard, G. Bianchi Porro, J. Ponce, J. Hosie, Mairi Scott, D. G. Weir, K. R. W. Gillon, R. A. Peacock, Claire Fulton for the European Study Group: Tünetekkel járó gastrooesophagealis refluxbetegség: az intermittáló omeprazol- vagy ranitidinkezelés kettős vak, kontrollos vizsgálata
Rendszeres összefoglaló:
Suzanna M. C. Hardmann, Martin R. Cowie: Szívbetegek antikoaguláns kezelése
Rendszeres összefoglaló:
Brian J. Lipworth: A krónikus asthma korszerű gyógyszeres kezelése
Az orvostudomány jövője, a jövő orvostudománya:
A. H. V. Schapira: A Parkinson-kór
Az orvostudomány jövője, a jövő orvostudománya:
Leighton Jones: Genetikailag módosított élelmiszerek
A hét tanulsága:
Ian McCurdie, J. David Perry: Haemochromatosis és sportolással összefüggő ízületi fájdalmak
ABC könyvek: Egészséges szexualitás:
Jane Read: A meddőséggel, a terhességgel és az öregedéssel kapcsolatos szexuális problémák
Statisztikai alapok:
Douglas J. Altman, J. Martin Bland: Általánosítás és extrapoláció
Statisztikai alapok:
J. Martin Bland, Sally M. Kerry: Az átlagok súlyozott összehasonlítása
Statisztikai fogalmak magyar elnevezése
Film: Patch Adams
Könyv: Falus András: Adj király katonát!
Tudomány és média
Reklámok és kampányok: Csúnya-e a dohányzó nőket szépségük elvesztésével fenyegetni?
Személyes vélemény: Az orvos-beteg kapcsolat egy sajátos területe
Hangok: Nicsak, ki beszél még mindig?
Rövid történetek:
Szavazólap
Soli Deo Gloria!

Diabetologia Hungarica
1999. évi 1. Supplementum

Fiatal diabetológusok IV. Országos Találkozója
1999. április 30–május 2.
Nyíregyháza

Diabetologia Hungarica
1999. évi 2. szám

Gerő László dr.: Pancreas- és kombinált vese + pancreas transzplantáció 1-es típusú diabetesben
Pánczél Pál dr., Hosszúfalusi Nóra dr., Romics László dr.: Inzulin- és protaminallergiás, másodlagos sulfanylurea elégtelenségben szenvedő 2. típusú cukorbeteg kezelése napközben adott ultragyors hatású inzulinanalóg (Humalog, Lilly) és éjszakára adott sulfanylurea kombinációval
Balázsi Imre dr., Takács József dr.: Lisinopril hatása diabeteses nephropathiában szenvedő hypertoniás betegeken
Mosdósi Bernadett dr., Hermann Róbert dr., Soltész Gyula dr.: A gyermekkori inzulin-dependens diabetes mellitus kezelési protokolljainak összehasonlító vizsgálata
Nagy Tiborné: Beszámoló az MDT Szakdolgozói Szakcsoport esztergomi kongresszusáról
Székely Katalin: Az MDT Szakdolgozói Munkacsoportjának II. Kongresszusa
Fövényi József dr.: Diétás tanácsok cukorbetegeknek és az európai ajánlások
Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD): Ajánlások a diabetes mellitus étrendi kezeléséhez (nyilatkozat)
Javaslat az orvosi szakirodalmi tevékenység elismerését szolgáló mutatók bevezetésére
Mireille Bonnemaire dr.: Édesítőszerek és az emberi táplálkozás
Owens, D. R.: Repaglinid – étkezési vércukorszint-szabályozó: az oralis antidiabeticumok új csoportja
Schalkwijk, C. G., Poland, D. C. W., van Dijk, W., Kok, A., Emeis, J. J., Drager, A. M., Doni, A., van Hinsberg, V. W. M., Stehouwer, C. D. A.: A plazma C reaktív protein koncentrációja emelkedett macroangiopathia klinikai tüneteit nem mutató 1. típusú cukorbetegségben szenvedőkben és összefüggése az endothelialis dysfunctio markereivel: az idült gyulladás bizonyítéka
Gottsater, A., Ahmedt, M., Fernlund, P., Sundkvist, G.: Az autonom neuropathia összefügg a hyperinsulinaemiával és a hypertriglyceridaemiával 2-es típusú diabeteses betegeken
Hanefeld, M., Temelkova-Kurktschiev, T., Schaper, F., Henkel, E., Siegert, G., Koehler, C.: A kóros éhgyomri vércukorszint nem tekinthető az atherosclerosis kockázati tényezőjének
Moses, R., Slobodniuk, R., Boyages, S., Colagiuri, S., Kidson, W.: Metformin monoterápia kiegészítése repaglinididdel 2-es típusú cukorbetegek kezelése során
Meneilly, G., Elliott, T.: Anyagcsere-eltérések középkorú és idős, elhízott 2-es típusú cukorbetegek között
Bazzigaluppi, E., B. S. C., Bonfanti, R., Bingley, P., Bosi, E., Bonifacio, E.: Szigetsejtellenes antitestek kimutatása teljes kapilláris vérmintából
Chan, N., Brain, H. P. S., Feher, M. D.: Metformin-terápia során jelentkező laktátacidosis: ritka, vagy nagyon ritka klinikai jelenség?

Érbetegségek
1999. évi 2. szám

Sándor Tamás dr.: Kis molekulasúlyú heparinok – az első 12 év
Markovics Gabriella dr., Bartos Gábor dr., Várföldi Tamás dr.: Operált artériás betegeink infekcióregisztere (1974–1996)
Bihari Imre dr.: Az alsó végtagi varicositas műtéti eltávolításának módszerei
Rozsos István dr., Forgács Sándor dr., Kasza Gábor dr., Kollár Lajos dr.: A diabetes-láb trophicus szövődményeinek ellátása

---

Gyógyszereink
1999. évi 3. szám

Matos Lajos dr.: Angiotenzin II. receptor antagonisták
Gardó Sándor dr.: A női genitalis tractus fertőzései: II. Cervicitisek – genitalis fekélyek
Török László dr.: Helyi kortikoszteroid kezelés
Kulcsár Zsuzsa dr., Elek Sándor dr.: A Mellékhatásfigyelő Osztály közleményei

Tájékoztató a Trovan (trovafloxacin) filmtabletta és koncentrátum infúzióhoz törzskönyvi törléséről és a forgalombahozatali engedélye visszavonásáról
Abádiné dr. Erdei Ildikó, Hámorszky Oszkárné: Az orvoslátogató hálózat országos nyilvántartása
Terplánné dr. Balogh Mária: Az Egyesült Államokban felülvizsgálják az OTC-láz- és fájdalomcsillapítók címkeszövegét
Xenical 120 mg kapszula
Reductil 10 mg és 15 mg kapszula

Lege Artis Medicinae
1999. évi 6. szám

Süveges Ildikó dr.: Retinopathia solaris. Napfogyatkozás a szemész szemével
Mátrai Zoltán dr., László Előd dr., Sas Géza dr.: Az akut myeloid leukaemia korszerű kezelése
Cserháti Endre dr.: Az inhalációs szteroidok alkalmazása gyermekkori asthma bronchialéban
Stella Péter dr., Demetrius Ellis dr., Raelene E. Maser dr., Trevor J. Orchard dr.: A cardiovascularis autonóm neuropathia epidemiológiája 1. típusú diabetes mellitusban: incidencia és prediktorok
Désaknai Szilvia dr., Kárpáti Sarolta dr., Zágoni Tamás dr., Horváth Attila dr.: Dermatitis herpetiformisban szenvedő felnőtt betegek körében tett klinikai és gasztroenterológiai megfigyelések
N. R. Hicks, M. Dawes, M. Fleminger, D. Goldman, J. Hamling, L. J. Hicks: Chlamydiafertőzés az alapellátásban
Magyar szerzők külföldi szakfolyóiratokban publikált közleményeinek magyar nyelvű kivonatai
Matos Lajos dr. (szerk.): CIBIS-II
Frenkl Róbert: Drogok és doppingok
Hegedűs Katalin dr.: Haldoklók lelki kísérése a világ hospice-aiban
Jobst Ágnes dr.: Betegséghit és napfogyatkozás
Németh István: A természet csodái – Frederik és Rachel Ruysch élete
Malina János: Carl Maria von Weber, a romantikus példakép
Farkas Klára dr.: Az Európai Diabetes Epidemiológiai Munkacsoport 34. találkozója Veronában

Magyar Nőorvosok Lapja
1999. évi 4. szám

Ermelando V. Cosmi professzor életrajza
Rákóczi István dr.: Peritonizáljunk, vagy ne peritonizáljunk?
Horváth Boldizsár dr., Turay András dr., Riba Mária dr., Kneffel Pál dr.: Terhesség alatti kismolekulatömegű heparin profilaxis és kezelése során szerzett tapasztalataink
Kanyó Katalin dr., Konc János dr., Kovács József dr., Márta Erzsébet: Szülés kriokonzervált hereszövetből kinyert mozdulatlan spermiummal végzett ICIS-t követően
Resch Béla dr., Bitó Tamás dr., Pál Attila dr.: Fogamzásgátlás cukorbetegség esetén
Varga Tamás dr., Török Attila dr., Hasitz Sándor dr., Bódis József dr.: Perimenopauzában észlelt kismedencei cisztikus képletek diagnosztikája és laparoszkópos ellátása
Szabó László dr., Nyirády Tamás dr., Godó György dr.: A hüvelyi fertőzések hatása a szülés idő előtti megindulására
Póka Róbert dr., Szűcs Sándor dr., Ádány Róza dr., Szikszay Edit dr., Borsos Antal dr.: Granulocyták szuperoxid-anion termelése endometrium carcinoma felismerésekor és kezelés után
Fülöp Vilmos dr., Cseh Imre dr., Szigetvári Iván dr., Mok Samuel dr., Szepesi János dr., Gáti István dr., Berkowitz Ross S. dr., Doszpod József dr.: A K-ras gén mutáció szerepe és a bcl-2 valamint a c-myc onkofehérjék kifejeződése terhességi trofoblast betegségekben
Rigó János Jr. dr., Hajdú Júlia dr., Hargitai Bea dr., Varga István dr., Hídvégi János dr.: Ballantyne-syndroma és a praeeclampsia kapcsolata
Krasznai István dr.: Egy bennfelejtett IUD késői szövődményei

Pediáter
1999. évi 2. szám

A Magyar Gyermekneurológiai, Idegsebészeti, Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Társaság Kongresszusa
Szolnok, 1998. április 23–25.

II. rész: Neurodegeneratív betegségek
Zalai D., Kálmánchey R., Kiss E.: Nonketotikus hyperglycinaemia
Schuler Á., Kálmánchey R., Barsi P., Sárközy G., Balu N.: Atípusos phenylketonuria klinikai spektruma
Farkas V., Kohlhéb O.: Visszatérő ophthalmoplegia gyermekkorban
Svékus A.: Az életminőség (hasznosítható?) változásai Vigabatrin kezelés mellett
Neuwirth M., Szakmári Zs.: Kognitív funkciók epilepszia műtét előtt és után
Bense K., Szegvári Zs., Konecsni F.-né: Epilepsziás „gyermekeim és unokáim"

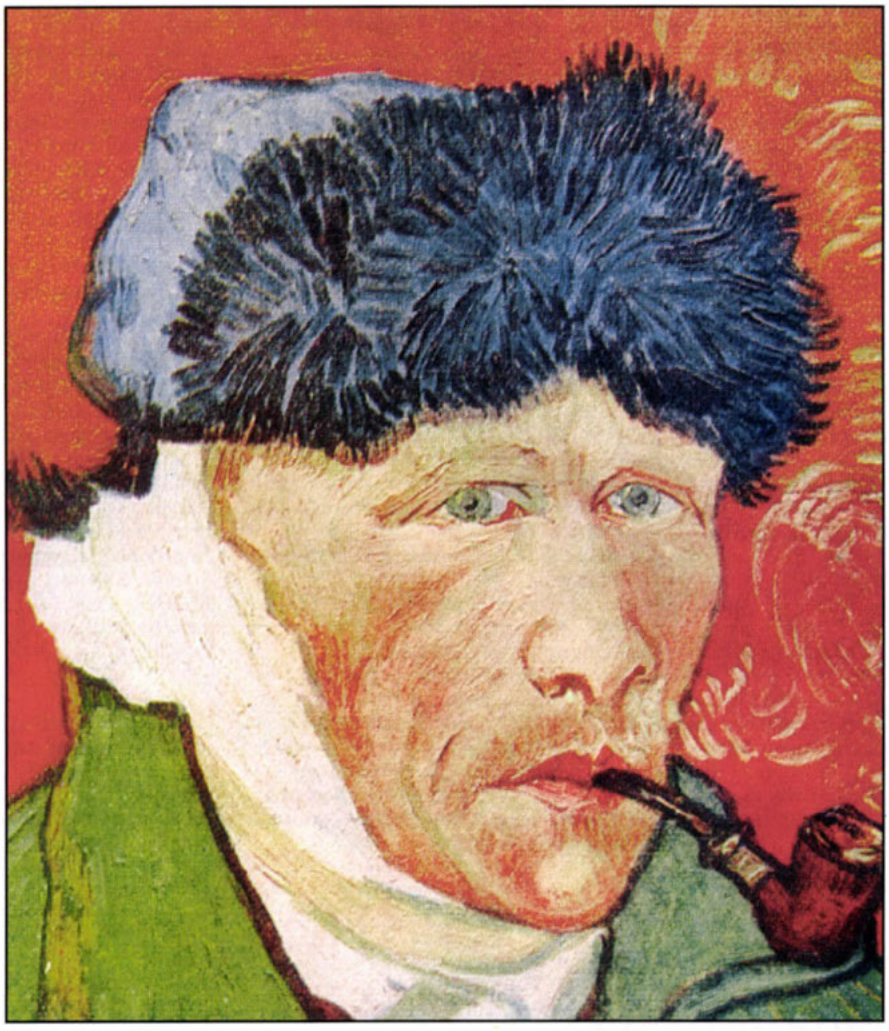
III. rész: A központi idegrendszer gyulladásai, liquor passage zavarok
Nagy A., Szabó L. T., Szokolai V.: Benignus cerebellaris encephalopathia?
Elmont B., Németh Gy., Rubecz I.: Encephalitis differenciáldiagnosztikai nehézségei
Liptai Z., Zelenij A.: Kora csecsemőkori súlyos salmonella meningoencephalitis
Szever Zs., Galántai I., Ávéd K., Székely E.: Otitis és otogén meningitis kapcsán észlelt sinus thrombosis diagnosztikai nehézségei
Kónya E., Lázár E.: Agytályoggal szövődött occipitalis dermoid sinus és hátsó scalai dermoid három eset kapcsán
Princzinger Á., Marián E., Merő G.: Posthaemorrhagiás hydrocephalusos betegeink elemzése
Paraicz É.: Liquor passage zavar szerepe epilepsziás rohamok provokációjában
Beke A., Csabay L., Rigó J. jr., Harmath Á., Papp Z.: Veleszületett agykamratágulattal világrajött újszülöttek utánvizsgálata
Saracz J.: A gyermekkori tüneti fejfájás klinikuma
Kardos A., Kiss A., Mekler R.: Harmadfokú atrioventricularis blokkal, miokardiális és hepatocelluláris érintettséggel járó infekció öthónapos csecsemőnél
Marton H., Juhász Á., Kiss A., Szatmári A.: Katecholamin sensitiv kamrai tachycardia
Mészáros K., Svornij G., Marosi K., Szepesvári Sz., Bodrogi T.: Heves szívdobogás tünetével jelentkező Lown–Ganong–Levin (LGL)-syndroma
Pelényi A., Karsza L., Sárközy S., Krasszer P., Jungmajer J., Arany A.: Bokatáji triplane törések kezelésével szerzett tapasztalataink
Gyermekideggyógyászatunk története IV/1. rész
Kőhalmi T.: Emlékezés egy orvostanárra

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: 06-20-9349-449

Convulex®

(Valproinsav 150 mg, 300 mg, 500 mg), (Na - Valproat szirup)



Alapterápia epilepsziában pszihotrop hatással.

Térítésmentes epilepsziás kórképben.

GEROT PHARMAZEUTIKA **Magyarországi képviselet**

H-1024 Budapest, Buday László u. 12. Tel.: (36-1) 345-4533, Fax: (36-1) 345-4526

HÍREK

„Izotóp technika intraoperatív alkalmazása a korszerű daganatsebészetben"
1999. október 27-én Budapesten a Kongresszusi Központban konferenciát-bemutatót tervezünk. Ennek során áttekintést adunk a modern prae- és intraoperatív izotóp diagnosztikai lehetőségekről és e szakterület fejlődési irányairól. Részletes elméleti és gyakorlati (video-) beszámolókkal mutatjuk be a klinikumban már elfogadott emlődaganatok – és bőrmelanoma malignum őrszem nyirokcsomó detektálásának technikáját és azok értékét.
Minden érdeklődőt szeretettel várunk.
Időpont: *1999. október 27-én*
9.30-tól 13.30-ig.
Részvételi szándékát kérjük jelezni, hogy a várható létszámról tájékozódhassunk.
A részvételi díj: 1000 Ft.
Jelentkezési cím:
Országos Onkológiai Intézet Általános és Mellkas-sebészeti Osztály
Dr. Péley Gábor adjunktus,
1122 Budapest, Ráth György u. 7/9.

A **Fővárosi Szent János Kórház Tudományos Bizottsága** *1999. október 28-án 14.00 órai* kezdettel tudományos ülést (kerekasztal konferenciát) rendez.
Helye: a tudományos előadóterme (Bp. XII., Diósárok u. 1.)
Témája: a háziorvosi rendszer és a kórház kapcsolata
Moderátor: dr. Demeter Jolán
Résztvevők: dr. Holvay Endre, dr. Varró Sándor, dr. Gál József, dr. Török Katalin, dr. Székely György, prof. dr. Jánosi András, dr. Winkler Gábor
Program:
1. A beteg dokumentációjának harmonizálása a kórház és a családorvosok részéről
2. Kétoldali kapcsolattartás a betegek észlelésében, kezelésében és rehabilitációjában
3. A kórház által működtetett szakambulanciák és családorvosok kapcsolata (elvárások)

A **Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórház-Rendelőintézet Bőrgyógyászata és Nőgyógyászata** szervezésében kerül megrendezésre a *„Vulvaris betegségek"* symposiuma.
Időpont: *1999. október 29.*
Kezdés: *9.00 óra*
Az ülés helye: Tudomány és Technika Háza kongresszusi terme (Kecskemét, Rákóczi u. 2.)
Megnyitó: *prof. Török László*
Referátumok:
Üléselnök: *prof. Godó György*
Anikó Kobza Black
1. *Török Éva* (Budapest): Gyermekkori vulvaris kórképek
2. *Török László* (Kecskemét): A vulva közönséges dermatosisai
3. *Szabó László* (Kecskemét): Vulva betegségek a nőgyógyászati gyakorlatban
4. *Szánthó András* (Budapest): A vulva rosszindulatú elváltozásai
Vendégelőadások:
Üléselnök: *prof. Török László*
prof. Rákóczi István
1. *Ridley, C. M.* (London): Vulval disease: a general perspective
2. *Neill, S.* (London): Vulval lichen sclerosus
3. *Pelisse, M.* (Párizs): Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 3)
4. *Hoffman, H.* (München): Herpes genitalis – new therapeutic und prophylactic approaches
1. *Kobza Black, A.* (London): Vulvodynia
Állófogadás
(Pfizer Gyógyszergyár meghívására)
Kezdés: *14.00 óra*
Infekciós vulvo-vaginitisek:
Üléselnök: *Földes Márta*
Örley Judit
1. *Sziller István* (Budapest): Kezelési stratégiák akut és krónikus recidiváló vulvovaganalis candidiasisban (referátum)
2. *Hrivó András* (Budapest): Sarjadzógombák flukonazol-érzékenységi adatai a BIOMIC-rendszerből
3. *Földes Márta* (Szeged): Terápiás és prevenciós lehetőségek genitális herpeszben
4. *Szakos Erzsébet, Sólyom Erzsébet* (Budapest): Uro-vaxom immunmoduláció hatása kislányok recidiváló thrichomoniasisára
Vita
Rövid előadások (8 perc):
Üléselnök: *prof. Török Éva*
Szánthó András
1. *Csanády Kinga, Asbóth Dorottya* (Budapest): Lichen sclerosus et atrophicus vulvae gyermekkorban – klinikai jellegzetességek, kezelés
2. *Pázsit Emese, Kádár Zoltán* (Miskolc): A vulva gyulladásai kisgyermekkorban
3. *Pulay Tamás* (Budapest): A vulva premalignus elváltozásainak sebészi kezelése osztályunkon
4. *Sárosi Zsuzsanna, Pulay Tamás, Balogh József, Bagaméri Andrea* (Budapest): A szentinel nyirokcsomó biopsia jelentősége a szeméremtestrák kezelésében
Betegbemutatások (4 perc):
Üléselnök: *Károlyi Zsuzsanna*
Temesvári Béla
1. *Novák Péter, Kett Károly, Pánovics János, Hashmat I.* (Keszthely): Elephantiasis vulva extrém esete
2. *Károlyi Zsuzsanna* (Miskolc): Vulvaris Crohn-betegség
3. *Nagy Gabriella, Károlyi Zsuzsanna, Hollósy János* (Miskolc): Vulvaris psoriasis – egy gyakori betegség ritka manifesztációja
4. *Kovács Krisztina, Ligeti Judit, Bajor Klára* (Szekszárd): Ulcus vulvae acutum gangraenosum
5. *Bihari Ágnes* (Budapest): Lichen ruber planus precipue vulvae sikeres acitretin kezelése
Zárszó: *prof. Godó György*
A rendezvénnyel kapcsolatban felvilágosítást ad: prof. dr. Török László, Kecskemét, Nagykőrösi u. 15. Tel.: 76/485-511, Fax: 485-887

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvosi rendszer egyben. Az összes jelentést automatikusan elkészíti (50 000 Ft). Karbantartással csak 30 000 Ft! Kérje ingyenes, postai demoverziónkat. (1) 256-7076, (20) 9686-373, (1) 418-0270, (20) 9524-536

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Győr Megyei Jogú Város Egészségügyi Alapellátásának igazgató főorvosa (9024 Győr, Liezen-Mayer u. 57.) pályázatot hirdet *2 fő iskolaorvosi állás* betöltésére.
Pályázati feltétel: 26/1997. (IX. 03.) NM rendeletben előírt szakképesítés.
Bérezés: Kjt. szerint
Határidő: a megjelenéstől számított 15 nap
Az állások azonnal betölthetők.

Győr Megyei Jogú Város Egészségügyi Alapellátásának Igazgató Főorvosa (9024 Győr, Liezen-Mayer u. 57.) pályázatot hirdet *1 fő ifjúsági védőnői állás* betöltésére.
Bérezés: Kjt. szerint
Határidő: a megjelenéstől számított 15 nap
Az állás azonnal betölthető.

Győr Megyei Jogú Város Egészségügyi Alapellátásának Igazgató Főorvosa (9024 Győr, Liezen-Mayer u. 57.) pályázatot hirdet *1 fő fogorvosi állásra* vegyes fogászati praxis ellátására.
Pályázati feltétel: fogorvosi végzettség.
Bérezés: Kjt. szerint
Határidő: a megjelenéstől számított 15 nap
Az állás azonnal betölthető.

A **Vasutas Társadalombiztosítási Igazgatóság** azonnali belépéssel gyógyszerész munkatársat keres.
Jelentkezni lehet: dr. Borsy Kinga orvos igazgatóhelyettesnél.
Tel.: 220-9597

A **Fővárosi Önkormányzat Csepeli Weiss Manfréd Kórháza** pályázatot hirdet 1999. december 1-től az alábbi munkakörök betöltésére.

- *Intenzív (Anaesthesiológiai Részleg) Osztály:*

szakorvos
Feltétel: anaesthesiológiai szakorvosi képesítés.
Bérezés: megállapodás szerint.

- *Traumatológiai Osztály:*

szakorvos
Feltétel: traumatológiai szakorvosi képesítés.
Bérezés: megállapodás szerint.
Pályázathoz csatolandók:
- részletes szakmai önéletrajz,
- orvosi diploma másolata,
- szakorvosi oklevél másolata,
- OONY igazolvány és
- MOK tagsági igazolvány másolata,
- 1 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.

Jelentkezni lehet: dr. Budai András főigazgatónál
Tel.: 276-7443

A **Móri Városi Kórház-Rendelőintézet** igazgató főorvosa pályázatot hirdet *szülészet-nőgyógyászati osztály főorvosi állására, sebész, belgyógyász szakorvosi,* illetve *szakvizsga előtt álló orvosi állásra.*
Pályázatot hirdet továbbá *2 fő műtősnői* és *2 fő műtőssegédi állásra.*
Lakás és munkabér megbeszélés tárgyát képezi. Részletes pályázati feltételek az aktuális egészségügyi közlönyben megtalálhatók.

Budapest Csepel Önkormányzati Egészségügyi Iroda azonnali belépéssel felvesz: *reumatológiai szakorvost.*
Követelmény: szakvizsga vagy szakvizsga előtt állás.
Bérezés: megegyezés szerint
Jelentkezni lehet: dr. Beliczai István vez. főorvosnál személyesen vagy telefonon (XXI., Áruház tér 8. 277-3311/123 telefonszámon).

OH-QUIZ

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

Indoklások:

XC/1. D. Az ascites kezelésében a Na-bevitel korlátozása kulcsfontosságú tényező (napi 2–3 g NaCl), akárcsak az ágynyugalom és a diuretikum vagy a konzervatív therapiára nem reagáló esetekben a paracentesis – és csak nagyon ritkán a peritoneojugularis shunt beültetése. (Nincs szó tehát korlátozás nélküli Na-bevitelről!)

XC/2. C. Az ascites alacsony proteintartalma nem csökkenti, hanem fokozza a spontán bacterialis peritonitis kockázatát!

XC/3. A. Krónikus mesenterialis ischaemiát nem a lép arteria szűkülete, hanem 2–3 splanchnicus artéria szűkülete eredményezi.

XC/4. D. Az ischaemiás colitis diagnózisában a natív hasi rtg.-vizsgálat nem tekinthető kulcsfontosságú tényezőnek, bár utalhat a submusosa oedemájára.

XC/5. D. A hepatocellularis carcinoma sokszor jelentősen vascularisált tumor, amit az angiographia is jelez. A célzott biopsia ezért mindig nagy körültekintéssel végzendő, és nem kockázatmentes.

XC/6. C. Az akut cholecystitisben a sárgaság önmaga nem indikál műtétet, viszont az empyema és a perforatio gyanúja igen. Az ún. emphysemás cholecystitis gázképző bacteriumok jelenlétére utal, és ez a perforáció veszélyével jár: ilyenkor is műtét szükséges.

XC/7. A. Kezeletlen magas vérnyomás, 120 Hgmm feletti diastolés érték esetén vesebiopszia kontraindikált, a fokozott vérzésveszély miatt.

XC/8. B. Gentamycin-nephrotoxicitas vezetett az idős férfi akut veseelégtelenségéhez, amely az antibiotikus kezelés alatt fokozatosan alakult ki.

XC/9. C. Az akut veseelégtelenséget túlélőknek 90%-os az esélye a vesefunkció normalizálódására.

XC/10. E. A polycystás vesebetegségben szenvedők 15%-ának van kis aneurysmája, így ritkán subaranchnoidealis vérzés is lehet a komplikáció.

XCI. sorozat

Instrukció: minden kérdés esetén öt (vagy négy) válasz közül válassza ki a legmegfelelőbbet!

XCI/1. Vizelési panaszok miatt ment orvoshoz a 78 éves férfi: aznap ugyan nagy mennyiségű vizeletet ürített, de előtte két napig egyáltalán nem volt vizelete. Vérnyomása: 170/100 Hgmm. Vizelet: fs 1010, fehérje, genny, cukor, vér negatív, üledékben elvétve 1–1 fvs. A CN és serum kreatinin értékek emelkedettek.
Mi lehet a veseelégtelenség legvalószínűbb oka?
A. prostata hypertrophia okozta obstructio
B. akut glomerulonephritis
C. akut tubularis nephritis
D. ismeretlen eredetű veseelégtenség

XCI/2. Korábban teljesen panaszmentes 45 éves férfi vérvizeléssel, görcsös hasi fájdalmakkal kerül kórházba. Natív has rtg. a jobb vesének megfelelően kőárnyékot jelez, az i. v. urographia a követ igazolja, de húgyúti obstructióra nem utal a kép. A szérumkalcium szint normális, a vizelet leoltás negatív.
Milyen típusú vesekő a legvalószínűbb?
A. kalcium-oxalát
B. urát
C. xantin
D. cystin

XCI/3. Nephrosis szindrómával észlelik a 47 éves nőbeteget. Oedemái testszerte fokozatosan súlyosbodtak. Vérnyomása 150/95 Hgmm. A szív és a tüdő fizikális vizsgálata kórosat nem mutat, a máj normális nagyságú, CN, kreatinin normális felső határon. A 24 órás vizeletben napi 9,6 g a proteinürítés. Vizeletcukor negatív. AST norm, ANA negatív.
Mi lehet az alapbetegség?
A. membranosus nephropathia
B. poststreptococcalis nephritis
C. SLE nephritis
D. amyloidosis
E. diabetes mellitus

XCI/4. Veseelégtelenség miatt vették fel a 64 éves férfibeteget, anamnézisében több hónapos, fokozódó hátfájdalmakkal. Anaemiás lett, fokozott vvt-süllyedést (98 mm/ó), vizeletben 4+ proteinuriáit észlelt orvosa az utóbbi hetekben. Szérumkalcium értéke jelentősen megemelkedett, a kálium 5,6 mEq/l, a szérumkreatinin is magas.
Mi lehet az etiológia?
A. renovascularis vesebetegség
B. vesevéna thrombosis
C. myeloma
D. SLE

XCI/5. Néhány napja kezdődött oedemákkal és haematuriával jelentkezett a 33 éves nő orvosánál. Három héttel korábban torokfájás miatt penicillinkezelést kapott, később nem volt panasza. Vizsgálatakor vérnyomása 165/110 Hgmm, a vizeletben haematuria, proteinuria. Az üledékben bacterium nem látszik, leoltás negatív. A serum complement faktorok szintje csökkent, (a normális 50%-a), ANA, ANCA negatív, glomerulus basal membran antitest negatív, AST titer emelkedett.
Mi lehet a legvalószínűbb diagnózis?
A. poststreptococcalis nephritis
B. SLE
C. Goodpasture-szindróma
D. IgA nephropathia
E. penicillinallergia

XCI/6. Akut veseelégtelenség miatt került kórházba a 21 éves nő, aki egy hónappal korábban egészséges fiúgyermeket szült. Fokozatosan elgyengült, sápadt lett. Orvosa anaemiát, thrombocytopeniát, serum CN és kreatininemelkedést állapított meg. Alsóvégtagon petechiák látszottak. Vérkenetben schistocyták voltak láthatók. ANA, ANCA negatív.
Diagnózis:
A. haemolyticus uraemiás szindróma
B. Goodpasture-szindróma
C. SLE
D. ITP

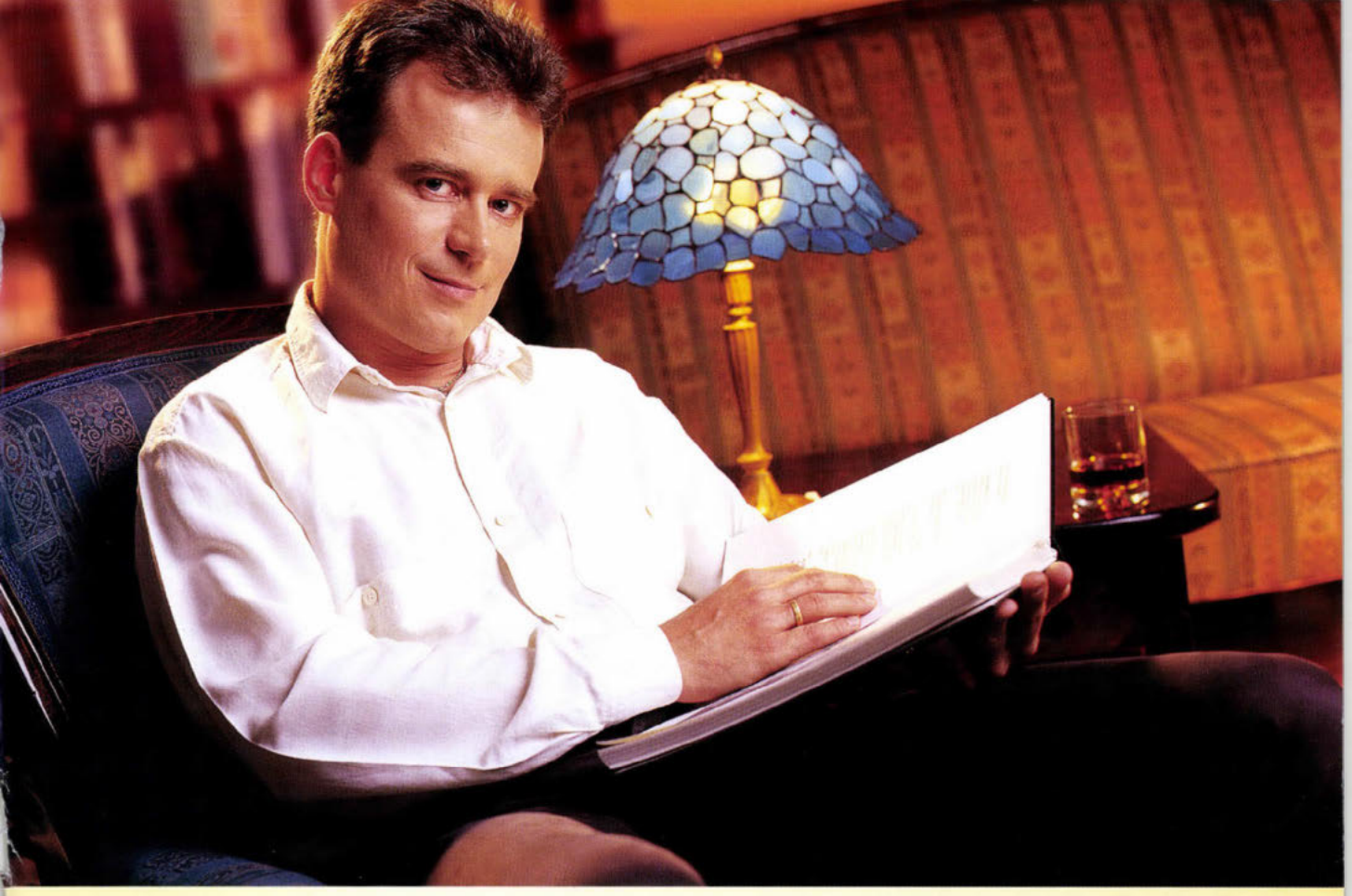
XCI/7. Krónikus peritonealis kezelésben részesülő 54 éves férfi egy napja görcsös hasi fájdalomról panaszkodott, 38,5 °C láza lett. Fizikálisan a periumbilicalis regióban nyomásérzéskenységet jelez, egyéb kóros eltérés nem észlelhető. A peritonealis folyadék fehérvérsejtszáma 500/µl (80% neutrophil).
Diagnózis?
A. uraemiás peritonitis
B. bacterialis peritonitis
C. akut cholecystitis
D. gyomorfekély perforatio

XCI/8. Makroszkópos haematuriával ment orvoshoz a 27 éves férfi. Elmondta, hogy már 6 év óta 3–4 havonta ismétlődik ez a panasza, ami 1–2 napon belül megszűnik. Testvére „sickle cell" anaemiában szenved. Vesebetegség a családban nem fordul elő. Vérnyomása normális. Vizeletben fehérje, genny, cukor negatív.
Mi lehet a kórisme?
A. vesecarcinoma
B. vesevéna thrombosis
C. szubklinikai nephritis
D. „sickle cell" betegség

XCI/9. A 15 éves kor alatt észlelt nephrosis szindrómára érvényes:
A. prognózisa rossz, krónikus veseelégtelenség kialakulása várható
B. steroidkezelésre az esetek 10%-ban remissio érhető el
C. a vesebiopszia fénymikroszkópos lelete támpontot ad az alapbajra vonatkozóan
D. leggyakrabban minimal change betegségről van szó

XCI/10. Haemoptoe és akut veseelégtelenség miatt került kórházba a 38 éves férfi. Előzőleg három hete kétoldali tüdőinfiltratiók miatt már penicillin injekciós kezelést kapott, nem javult. Tachycardiás, vérnyomása 130/90 Hgmm, szérumkreatinin emelkedett. Haematokrit: 28%. ANA, ANCA negatív, anti-glomerulus-basalmembran antitest pozitív.
Diagnózis:
A. Wegener granulomatosis
B. Goodpasture-szindróma
C. SLE
D. periarteritis nodosa

A megfejtések beküldési határideje *1999. október 15.*
(A megfejtések levelezőlapon küldhetők be a Hetilap szerkesztőségébe: Budapest, Pf.: 94. 1327)
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.



Mit tehet egy fogamzásgátló tabletta egy férfiért?

Sokat, ha az illető nőgyógyász!

„Amikor fogamzásgátlót választok, egyben céget is választok; egy partnert, aki sokat segíthet napi munkámban. Ami miatt a Schering szimpatikus számomra, az a háttérszolgáltatás, amivel a készítményeik mellett segítenek bennünket, orvosokat. Ebbe beletartozik a jó személyes kapcsolat, amit a képviselőjükön keresztül kialakítottak, de az is, hogy odafigyelnek a szép csomagolásra, az apró kiegészítőkre, tájékoztatókra, amit a hölgyek mindig szívesen fogadnak. A Schering Club révén pedig a napi munkában is terhet vesznek le a vállamról, hiszen a hölgyek, akik olvassák ezeket a leveleket, tájékozottabbak, könnyebben szót értünk, több idő jut a vizsgálatra. Így, ha időben végzek, egy fárasztó nap után nekem is marad erőm egy kicsit olvasni kedvenc karosszékemben."

SCHERING fogamzásgátlás

Biztonságban éjjel-nappal.

U 051H

További információval készséggel állunk rendelkezésére: **Schering Kft.**, 1122 Budapest, Maros u. 19-21., tel.: 224-0630, fax: 224-0640

®TRITACE

ramipril

protektív, szöveti ACE-gátló

Tritace 1,25 mg, ill. **2,5 mg,** ill. **5 mg** tabletta ATC: C09A A05

Hatóanyag: 1,25 mg, ill. 2,5 mg, ill. 5 mg ramiprilum tablettánként. **Javallatok: Hypertonia**: monoterápiaként vagy egyéb antihypertensiv szerekkel (pl. diureticumok, kalciumcsatorna-blockolók) kombinálva. **Cardialis decompensatio** (a diuretikus kezelés, ill. a diuretikus és szívglikozid kezelés kiegészítésére). **Acut myocardialis infarctust követően**, stabil haemodinamikai állapot mellett, klinikai tünetekkel járó **szívelégtelenség** esetén. **Ellenjavallatok:** Ramiprillel vagy a készítmény egyéb összetevőivel szembeni túlérzékenység. Anamnézisben szereplő angioneurotikus oedema. Bilaterális, egy vese esetén unilaterális, haemodinamikailag jelentős arteria renalis stenosis. Haemodinamikailag jelentős balkamrai beáramlási vagy kiáramlási nehezítettség (pl. az aorta- vagy a mitrális billentyű stenosisa). Hypotonia, instabil haemodinamikai állapot. Terhesség, szoptatás. Primer hyperaldosteronismusból eredő hypertonia. Gyors átáramlású membránokkal (pl. poliakrilonitril membrán) végzett dialysis vagy haemofiltratio valamint dextrán szulfáttal történő LDL (low density lipoprotein) apheresis (életveszélyes anaphylactoid túlérzékenységi reakciók veszélye). Gyermekeknek, súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknek (kreatinin clearance <20 ml/perc) és dializált betegeknek történő adásával kapcsolatban nincs elegendő tapasztalat. **Adagolás:** l.d. részletes alkalmazási előírás. **Mellékhatások:** *A következő tünetek jelentkezhetnek:* vérnyomásesés következtében feledékenység, csökkent reakciókészség, fáradékonyság, gyengeség és szédülés valamint tachycardia, palpitatio, az orthostatikus reguláció zavara, hányinger, verejtékezés, tinnitus, hallászavarok, látászavarok, fejfájás, szorongás, álmosság és somnolentia, syncope, ritkán arrhythmiák (jelentős vérnyomásesés esetén, (ld. még Figyelmeztetés) elsősorban ischaemiás szívbetegségben vagy haemodinamikailag releváns agyi érszűkületben szenvedő betegek esetén myocardialis ischaemia (angina pectoris, myocardialis infarctus) és cerebralis ischaemia (mely átmeneti ischaemiás attack-hoz vagy stroke-hoz vezethet), főként igen nagymértékű vérnyomásesést követően a vesefunkció romolhat, bizonyos körülmények között az életet is veszélyeztető veseelégtelenségbe torkollva (különösen renovascularis betegségekben -pl. haemodinamikailag relevans arteria renalis stenosisban-, vesetranszplantáción átesett betegekben; kifejezettebb vérnyomásesésse járó állapotokban, elsősorban cardialis decompensatioban is szenvedő betegekben) az előzetesen már fennálló proteinuria fokozódhat, azonban a renalis fehérjekiválasztás csökkenhet is, elsősorban a diabetese nephropathiában; ritkán angioneurotikus oedema, anaphylaxiás és anaphylactoid reakciók valamint bőr- és nyálkahártyareakciók, gyakran száraz ingerköhögés, ritkábban rhinitis, sinusitis, bronchitis és különösen ingerköhögés mellett bronchospasmus szájszárazság, a szájnyálkahártya érzékenysége vagy gyulladása, emésztési zavarok, székrekedés, diarrhoea, hányinger és hányás, gastritis-szerű gyomorfájdalom, a has felső részén lokalizálódó diszkomfort érzés (néha a pancreas enzimek emelkedett szintjével együtt), pancreatitis, a májenzimek szérumszintjének és/vagy a szérum bilirubinszintjének emelkedése, cholestatikus icterus, a májműködés károsodásának egyéb formái (egyes esetekben az életet veszélyeztető hepatitis formájában); a vörösvértestszám és a haemoglobin koncentráció csökkenése, egyes esetekben haemolyticus anaemia következményeként; a thrombocyta- és fehérvérsejtszám (akár neutropéniaként jelentkező) csökkenése, egyensúlyzavarok, fejfájás, idegesség, nyugtalanság, tremor, alvászavarok, zavartság, étvágytalanság, hangulatzavarok, szorongásérzés, paraesthesiák, ízlelési zavarok (pl. fémes íz érzése), ízérzéscsökkenés és néha az ízérzés teljes elvesztése, izomgörcsök, valamint impotencia és csökkent libido, vasculitis, myalgia és arthralgia, láz vagy eosinophilia. **Gyógyszerkölcsönhatások:** Ld. részletes alkalmazási előírás. **Figyelmeztetés:** A dehidrációt, hypovolaemiát vagy a sóhiányt lehetőség szerint a kezelés megkezdése előtt korrigálni kell (szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén azonban a volumenterhelés kockázatára ügyelni kell!). Ha a fenti elváltozások jelentősek, a Tritace kezelést csak abban az esetben lehet megkezdeni vagy folytatni, ha megfelelő intézkedések történtek az erős vérnyomásesés és veseműködési zavar megelőzésére. *Fokozott ellenőrzés szükséges:* súlyos, malignus hypertonia esetén, ha a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése különös veszélyt jelent, szívelégtelenségben (különösen az egyidejű egyéb vérnyomáscsökkentő kezelés esetén), előzetes diureticum kezelés, fenyegető vagy manifeszt folyadék- és sóhiány, haemodinamikailag releváns arteria renalis stenosis, vese károsodás és vese transplantáció esetén, mert a nemkívánatos vérnyomásesés és az esetleges következményes veseműködési zavar kialakulásának valószínűsége nagyobb. Elsősorban a kezelés első heteiben a vesefunkciót gondosan ellenőrizni kell. A szérum káliumszintjét és nátriumszintjét (egyidejű diureticum kezelés esetén) rendszeresen ellenőrizni kell. A fehérvérsejtszámot ellenőrizni kell. A Tritace gyermekeknek, súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknek (kreatinin clearance <20 ml/perc 1,73 m^2 testfelszínre) és dializált betegeknek történő adásával kapcsolatban nincs elegendő tapasztalat. ***Eltartása:*** szobahőmérsékleten. **Csomagolás:** 28 db. (Hoechst Marion Roussel GmbH) Kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előírást. (OGYI eng.száma: 5986/41/98) *TR05/1999.Ápr.*

További információért forduljon irodánkhoz:
Hoechst Marion Roussel
1036 Budapest, Lajos u. 48-66.
Tel.: 250-8320
Fax: 250-8325

Hoechst

Hoechst Marion Roussel
a Hoechst gyógyszervállalata

1999. október 10.
140. évfolyam 41. szám

295 Ft

Orvosi Hetilap

41

99

A táplálkozás szerepe a daganatos betegségek kialakulásában és megelőzésében
Sréter Lídia dr. 2275

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Észrevételek a Raynaud-szindrómáról lézer Doppler-mérésekkel szerzett tapasztalatok alapján
Csiki Zoltán dr., Gál István dr., Szűcs Gabriella dr., András Csilla dr., Szegedi Gyula dr. 2285

A glükózanyagcsere és inzulinszenzitivitás vizsgálata a növekedési hormonkezelt Turner-szindrómás betegeknél
Ságodi László dr., Barkai László dr., Vámosi Ildikó dr. 2291

DIAGNOSZTIKUS PROBLÉMÁK

Malignus és benignus systemás mastocytosis egy-egy esete
Mezei Piroska dr., Bencsik Zsuzsa dr., Vicze Brigitta dr., Simon Kornél dr., István Lajos dr., Pajor László dr. 2297

BIOMETRIA

Klinikai vizsgálatok statisztikailag validált értékelése
Lugosi László dr., Molnár Imre 2303

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2309

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 2325

BESZÁMOLÓK 2326

HÍREK 2328

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2328

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089. Budapest Nagyvárad tér 4.

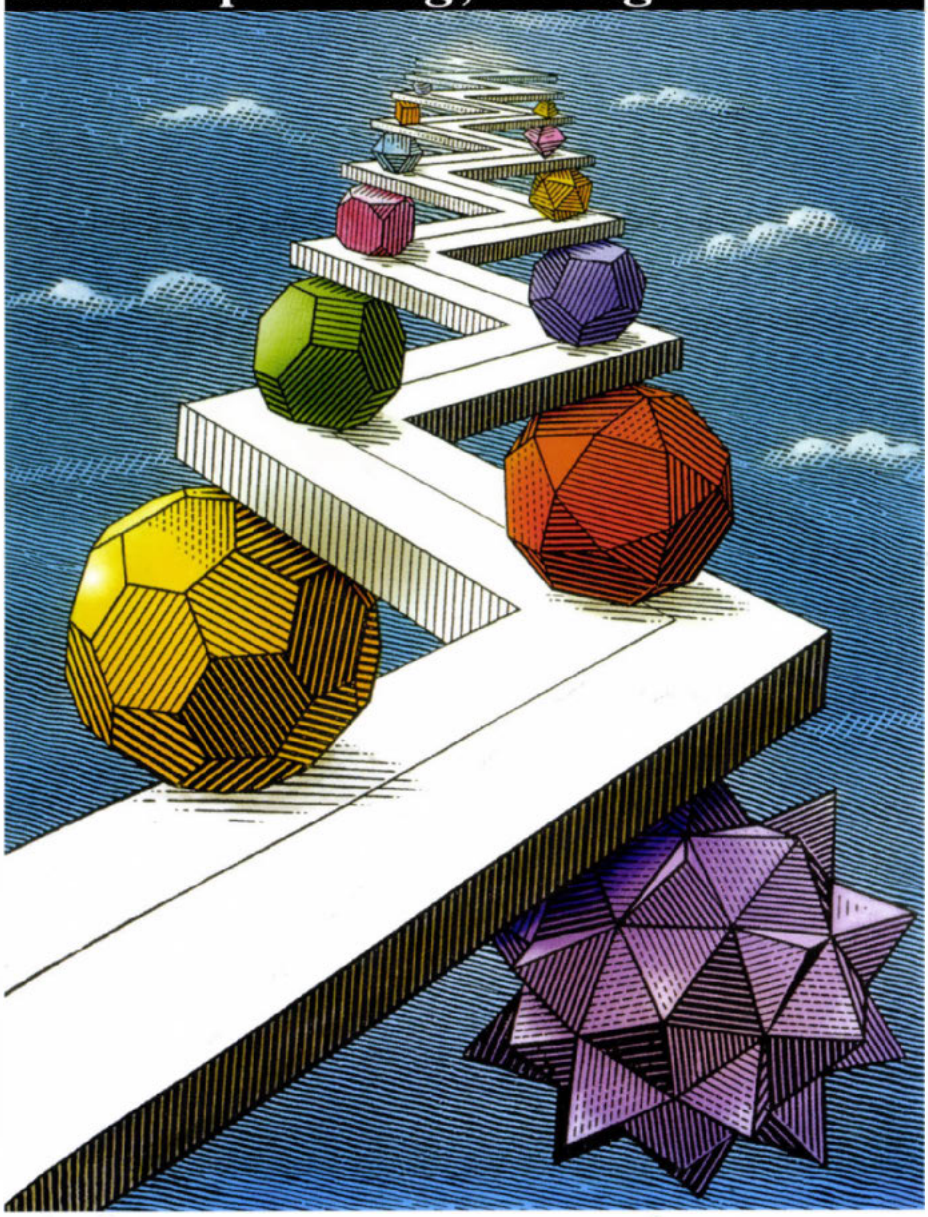
Springer

Markusovszky Alapítvány

ORV. HETIL. HU ISSN 0030–6002 140 (1999) 41 • 2273–2328 • Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica

NORMODIPINE®

amlodipin 5 mg, 10 mg tabletta



VÉGLETEK NÉLKÜL

Harmadik generációs kalcium csatorna blokkoló
Fokozatosan kialakuló, egyenletes, 24 órás vérnyomáscsökkentést biztosít
napi egyszeri adagolással
Akut hypotonia és reflexes tachycardia előfordulására nem kell számítani

RICHTER GEDEON RT.

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.
Orvoslátogató Hálózat 431–4010 Orvostudományi Főosztály 431–5780

Hungarian Medical Journal

October 10., 1999. Volume 140. No. 41.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Role of nutrition in the etiopathogenesis and prevention of oncological diseases
Sréter, L. 2275

ORIGINAL ARTICLES

Comments on Raynaud's syndrome based upon laser Doppler studies
Csiki, Z., Gál, I., Szűcs, G., András, Cs., Szegedi Gy. 2285

Glycaemic control and insulin sensitivity in girls treated with growth hormone for Turner syndrome
Ságodi, L., Barkai, L., Vámosi, I. 2291

PROBLEMS OF DIAGNOSIS

Two cases of malignant and benignant mastocytosis
Mezei, P., Bencsik, Zs., Vicze, B., Simon, K., István, L., Pajor, L. 2297

BIOMETRICS

Statistically validated evaluation of clinical trials
Lugosi, L., Molnár, I. 2303

FROM THE LITERATURE 2309

LETTERS TO THE EDITOR 2325

CONGRESS REPORTS 2326

NEWS 2328

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Orvosi Kiadó Kft.
Előfizethető a kiadónál (1088 Budapest, Múzeum utca 9., telefon: 266-0958, telefax: 266-4775), postautalványon vagy átutalással a kiadó 11704007-20179269 sz. OTP-nél vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 12 750,– Ft,
félévre 6375,– Ft,
negyedévre 3190,– Ft.
Egyes szám ára 295,– Ft
Subscription with postage and handling: DEM 300 per vol.

Orvosi Hetilap

140. évfolyam 41. szám – 1999. október 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
Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc 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.

Szerkesztőségi főmunkatársak – Senior editors
Papp Miklós dr. és Regöly–Mérei János dr.

Szerkesztők – Editors
Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Hagymási Krisztina dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board
Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr. és Sótonyi Péter dr.

Elnök – President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)
G. Ács dr. (New York), R. Berensmann dr. (Stuttgart), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sidney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York–Budapest), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.
A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: http: // www. pro-patiente. hu
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 99. 5982
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Bu... ...árad tér A.

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-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 közlését indokolt esetben vállaljuk. 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, Pf.: 94. 1327.

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 táplálkozás szerepe a daganatos betegségek kialakulásában és megelőzésében

Sréter Lídia dr.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, II. Belklinika (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)

A daganatos betegségek kialakulását a táplálkozás több mechanizmussal befolyásolhatja: a táplálék karcinogén anyagokat tartalmazhat, a szervezet pedig *in vivo* is képez karcinogéneket. A hevített élelmiszerekben mutagén anyagok jelennek meg, valamint számos élelmiszer-adalékanyag és a táplálkozási lánc egyéb járulékos anyagai is befolyásolják a daganatkeletkezés folyamatát. Epidemiológiai szempontból rendkívül jelentős az alkohol szerepe a malignus tumorok kialakulásában: az alkohol komplex hatása egyrészt a DNS-anyagcsere közvetítésével, másrészt a hormonális státusz megváltoztatásával fejti ki kokarcinogén hatását. Az antikarcinogén táplálkozási faktorok: az A-vitamin és a retinoidok, a D-vitamin, a szelén fontos antikarcinogén potenciállal rendelkeznek az epidemiológiai és experimentális vizsgálatok eredménye alapján. A táplálkozási rostanyagok antikarcinogén hatása komplex. A fitokemikáliák rendkívül sokat ígérnek az antikarcinogenezisben, segítségükkel lehetőség kínálkozik a daganatos betegségek megelőzésére. A cikk ismerteti az általános rákrizikó csökkentéséhez ajánlott étrendi irányelveket. A táplálkozási szokások megváltoztatásának a betegség kialakulása után is van értelme: ideális táplálkozással több daganat esetében bizonyítottan hosszabb recidívamentes túlélés érhető el. A daganatos betegségek kialakulásának táplálkozással kapcsolatos kockázatát egyértelműen a primer prevencióval csökkenthetjük a legracionálisabban, ezért a lakosság informálása és továbbképzése e tekintetben alapvető fontosságú.

Kulcsszavak: karcinogenezis, táplálkozás, antikarcinogén táplálkozási faktorok, fitokemikáliák, karcinóma-prevenció

Role of nutrition in the etiopathogenesis and prevention of oncological diseases. Nutrition influences the etiopathogenesis of oncological diseases by several mechanisms: the food may contain carcinogens and the organism is able to produce them also in vivo from some foods. The mutagens in the warmed or heated foods, several food-additives and other accessory ingredients of the food chain can influnce the carcinogenetic process. From the epidemiological point of view the role of ethanol is very important in the etiology of tumours: its complex cocarciogenic effect is based upon its influence on the DNA metabolism and the hormonal status. The anticarcinogen nutritive factors like vitamine A and retinoids, vitamin D and selen have important anticarcinogan potency based on epidemiologic and experimental result. The anticarcinogenic effect of fibers is complex and multifactorial. The phytochemicals promise a lot in anticarcinogenesis, with their help we may gain a possibility to prevent cancer. The theoretical general dietary principles to reduce cancer risk are summarised. It may be important to change dietary habits also after diagnosis of cancer: it is prooved in some tumours that with an ideal nutrition the recidive-free survival is longer. The risks, combined with dietary factors can be effectively and rationally diminished by primary prevention: that is why information and education of the population should have a basic role in primary prevention.

Key words: carcinogenesis, nutrition, anticarcinogen nutritive factors, dietary fibers, phytochemicals

A karcinogenezis és a táplálkozás közötti összefüggés

A táplálkozási faktorok két támadásponttal lépnek be a tumorkeletkezés folyamatába: egyrészt direkt hatású karcinogénként (aflatoxin, policiklikus szénhidrogének, nitrit és nitrózaminok) befolyásolják a tumoriniciációt, másrészt a malignus transzformáció folyamatát gyorsítják vagy gátolják, mint promoterek, illetve antipromoterek (6,48).

A promoterek szerepe túltápláltságban a legjelentősebb (mamma-, uterus-, colon-, rectumcarcinoma) és zsírfogyasztással (mamma-, uterus-, ovarium-, colon-, rectum-, pancreas-, prostatacarcinoma), állati proteinek fogyasztásával (mamma-, colon-, rectum, prostatacarcinoma) (17), valamint az alkohol élvezetével (oesophagus-, mammacarcinoma, larynx-, pharynx-tumorok, colon-, rectum- és pancreascarcinoma) kapcsolatos (10).

A direkt mutagén hatású karcinogének és a promoterek mellett a táplálékban antipromoterek is előfordulnak, például retinol, karotin, tokoferol, aszkorbinsav, szelén és ballasztanyagok, amelyek protektív módon befolyásolják a daganatkialakulás folyamatát. A táplálkozási faktorok a szervezet immunstátuszát és a hormonszintézis-szintjét is befolyásolják, és ezáltal a rákkeltő, illetve gátló mechanizmusokra hatnak (9).

A túltápláltság szerepe

Az epidemiológiai tanulmányokban (42) az obesitas és a daganatkeletkezés között poztív korrelációt találtak, különösen azoknál a személyeknél, akiknek testsúlya több

A szerkesztőség felkérésére az Orvosi Hetilap 140. évfolyama alkalmából készült tanulmány

mint 40%-kal meghaladja a normális testsúlyt. Ez a súlytöbblet 30-as Quetelet-indexnek felel meg.

Az obesitas rizikófaktorként jelenik meg a colontumoroknál mindkét nemben, nőknél pedig az epehólyag, az emlő, az ovarium és az endometrium daganatainál játszik szerepet (7).

Emlőrák esetén postmenopausában 23–27-es Quetelet-indexnél a relatív rizikó 1,5, 27,1-es Quetelet-index felett pedig 2,2. A testsúly az emlőrákos betegek recidívamentes túlélésének időtartamát is befolyásolja (megközelítő becsléssel: 64 kg testsúly alatt a túlélés átlag 10%-kal hosszabb). Az emlőrák tekintetében a táplálék zsírtartalma és a teljes kalóriafelvétel egymástól független kockázati tényezőként szerepelnek. Állatkísérletben igazolták, hogy bármely szintű teljes kalóriafelvételnél kémiai karcinogenezis alkalmazása esetén az emlőtumorok előfordulása a zsírbevitellel arányos. Konstans zsírfelvétel mellett pedig a kalóriabevitel változtatásával korrelált a daganat-előfordulás (1).

Az élet korai szakában alkalmazott kalória-megszorítás protektív faktorként értékelhető. Feltételezik, hogy a perinatalis, valamint a peripubertális fázisban ható rizikófaktorok expozíciója döntő a később manifesztálódó emlőrák szempontjából, bár ezt nem minden tanulmány támasztotta alá (32, 42).

Nehéz magyarázatot találni a praemenopausában lévő obes betegek alacsonyabb emlőrák-incidenciájára: *Willett és mtsai* 121 964 nőt vizsgáltak meg, s eredményeiket mások is megerősítették. Az egyik feltételezés szerint talán ez az eredmény artefactum, ami azzal magyarázható, hogy a soványabb nők melle könnyebben vizsgálható, és ezért daganataik már korai fázisban kiderülnek (47). Másrészt a kifejezett obesitas ebben az életkorban a hormonháztartás kiegyensúlyozatlanságát okozza: egyrészt a nemi hormonok szintje változik meg (30): az adiposus praemenopausában lévő nők szérum-ösztrogén-szintje alacsony. Ezt a csökkent gonadális ösztrogén-produkcióval magyarázzuk, amely a gyakran előforduló anovulációs ciklusokkal kapcsolatos. A megváltozott neuroendokrin reguláció miatt szekunder amenorrhoea szintén előfordul. Ez a megfigyelés igen jól illeszkedik a praemenopausában lévő obes nők csökkent emlőrákrizikójának koncepciójába.

Obes nőknél a postmenopausa időszakában az emlőrák és a prae-, valamint a postmenopausában az endometrialis daganatok feltűnő gyakorisággal fordulnak elő. Az incidencia fokozódását több hormonális eltérés is magyarázza: az obesitas fokozott extragonadalis androsztendion-ösztron konverziót okoz (aromatáz enzim), s a konverziós ráta a zsírfogyasztás mértékével szorosan összefügg. Fontos megfigyelés, hogy akár 45 kg-os fogyás után sem változik a konverziós ráta átlagosan 3–4-szeresre emelkedett *in vivo* értéke, ami a strómasejtszám és enzimkészlet gyermekkori determináltsága mellett szól. Az adiposus, endometrialis daganatban szevedő nőknél az ösztrogén fokozott mértékben hidroxilálódik 16-α hidroxi-ösztronná és ösztriollá (mindkettőnek van uterotrop aktivitása). Azoknál a postmenopausában lévő nőknél, akiknek jelentős túlsúlya van, a szexuális-hormon-kötő-globulin-szint (SHBG) a normál értéknek csak 20–30%-a, ami az ösztron szabad frakciójának emelkedett szintjét vonja maga után (22).

A colontumorok esetén a teljes kalóriafelvétel és az emelkedett Quetelet-index ugyancsak pozitív összefüggést mutat a daganat-előfordulással. 2600 kcal felvételénél a relatív rizikó 2,5, és a rizikó független a testtömegindextől (body-mass-index = BMI). Ez a tény figyelmeztet a fizikai aktivitás jelentőségére is. A hyperglycaemia kompenzatorikus inzulinszint-emelkedést okoz, s inzulin növekedési faktorként a colon mucosa sejtek proliferációját okozhatja és mitogén hatású az *in vitro* daganatsejt-tenyészetekben (15). Familiáris előfordulás esetén a telítetlen zsírsavak fogyasztása emeli a daganatkeletkezés rizikóját (40).

A gyomorrák előfordulási gyakorisága csökkenő tendenciát mutat: széles körű vizsgálatok eredményeképpen tudjuk, hogy az intesztinális szövettani típusú gyomorráknál a fokozott kalóriabevitel az eddig ismert egyetlen rizikótényező (21).

Karcinogén anyagok a táplálékban

Direkt hatású karcinogének a hidrazin-vegyületek bizonyos gombákban (Agaricus bisporus, Gyromitra esculenta), a safrol a sassafras növény olajában, a pirrolizidin-alkaloidák a fűszerekben, gyógyteákban és esetenként a Senicio- és a heliotrop növényekből készült mézben, a saspáfrány karcinogén a Pteridium aquilinum növényben (Japánban fogyasztják, a Balkánon pedig elterjedt takarmánynövény), a metilazoximetanol a ságópálmákban (állatkísérletben hepatomát indukál, humán hatása egyelőre nem ismert), az etilkarbamát (uretán), a bor, kenyér, sör, joghurt fermentációs terméke (állatkísérletben egerek esetében karcinogén az emberi expozíció 1000-szeresének megfelelő koncentrációban), valamint a penészes élelmiszerekben található karcinogének (például aflatoxin és sterigmatocisztin) (2, 31). Az aflatoxinok a mycotoxinok legjelentősebb képviselői, amelyek a penészgombák (Aspergillus flavus és az Aspergillus parasiticus) szekunder anyagcseretermékei (6). A több mint 300 különböző mycotoxin közül mintegy 20 előfordulását igazolták a nem megfelelő tárolási körülmények miatt penészes gabonafélékben (14). Először 1961-ben az Egyesült Államokban izolálták az aflatoxint penészes földimogyoróból. Az aflatoxin-expozíció két úton „éri el" az embert: egyrészt a kontaminálódott élelmiszer közvetlen felvételével, másrészt aflatoxint tartalmazó állati eredetű táplálék fogyasztásakor. Az epidemiológiai vizsgálatok szerint az aflatoxin B1, G1 és M1 erősen karcinogén anyag, mely primer hepatocellularis carcinoma (HCC) kialakulását okozza (37, 49). Szoros korreláció van az aflatoxin-felvétel és a HCC-incidencia, valamint a hepatitis-B-vírus (HBV)-infekció között is. A HBV-fertőzés primer faktorként szerepel és fokozza az aflatoxin karcinogén hatásával szembeni érzékenységet. Egy tanulmányban megvizsgálták a HCC-rizikó kialakulását aflatoxin-expozíció és alkoholfogyasztás mellett, és igazolták e két tényező szinergizmusát. A vizsgálatok szerint az aflatoxin hatása jelentősebb, mint az alkoholé. Az aflatoxinon kívül egyéb mycotoxinok hatása is jelentős, például a sterigmatocisztiné, amely penészes gabonában, valamint a sajthéjban található. Az ochratoxin-A jelenlétét fehérbabban mutatták ki. A sterigmatocisztin ál-

latkísérletben májdaganatot, az ochratoxin-A pedig balkán-nephritist és következményes vesedaganatot okoz.

In vivo képződő karcinogének az N-nitrozovegyületek (nitrózaminok/nitrózamidok), amelyek egyrészt aminok nitráttal vagy nitrittel történő reakciója alkalmával keletkeznek, másrészt preformálva bizonyos élelmiszerekkel bejutnak a szervezetbe, és jelentős szerepet játszhatnak a malignus tumorok kialakulásában (29).

Egy tipikus észak-amerikai étrend naponta mintegy 75 mg nitrátot tartalmaz, s ennek nagy része – 90%-a – zöldségfélékkel, kisebb része pácolt húsáruval és az ivóvízzel kerül a szervezetbe. A szokásos étrend mintegy 0,8 mg nitritet tartalmaz, amelynek egyharmadát nitrittel konzervált húsáruval, egyharmadát gabonatermékekkel, egyötödét pedig gyümölcsökkel fogyasztjuk el (29).

Nitrózaminokat naponta kb. egy mikrogramm mennyiségben veszünk fel. Fő forrásként a konzervált húsáruk, különösen a sonka említhető, amely állatkísérletben igazoltan karcinogén nitrózaminokat, dimetil-nitrózamint, nitrozo-pirrolidint és nitrozo-piperidint tartalmaz.

Az endogén forrásból képződő nitrozovegyületek keletkezése szintén nem elhanyagolható. A nitrit az emberi nyál alkotórésze, amely egészséges emberben a fiziológiás orális baktériumflóra nitrátredukciója révén keletkezik, mintegy 6–10 mg/l koncentrációban. Ez a koncentráció közvetlenül a nyál nitráttartalmától függ, amely a táplálékkal felvett nitrát mennyiségével arányos. A táplálék nitráttartalmának kb. 20%-a jelenik meg a gastrooralis körforgás keretében a nyálban, és ennek ismét 20%-át redukálják nitritté a baktériumok. A szervezetben a szájban és a gyomorban fordul elő nitrózamin-képződés, melyet az orális baktériumflóra, illetve a gyomorsav és baktériumok (Proteus, E. coli, Clostridiumok, Klebsiella és Pseudomonas) katalizálnak. A nitrózamin-képződés pH-optimuma *in vivo* 2,5, és a rizikó akkor a legnagyobb, ha a pH nem elég alacsony ahhoz, hogy a baktériumszaporodást meggátolja, de nem is elég magas ahhoz, hogy a nitrózamin-szintézist meggátolja. Nitrózaminok a bélben és a vizeletben is képződhetnek (az intestinalis baktériumflóra működése következtében, illetve az urogeniatalis traktus gyulladásai kapcsán). Megemlítendő, hogy a nitrózaminok bioszintézisét a C- és az E-vitamin gátolja (28). A gyomor- és az oesophagus-carcinoma magas incidenciája, valamint a táplálék és az ivóvíz magas nitrát- és nitrittartalma között szoros összefüggést igazoltak. A húgyhólyag daganatainak gyakorisága epidemiológiai vizsgálatok szerint összefüggésbe hozható az ivóvíz nitráttartalmával (41).

Mutagének a hevített élelmiszerekben

Az élelmiszerek megítélésekor, hevítésekor keletkező mutagén anyagok a proteinek és aminosavak pirolitikus epoxidproduktumai. Ezek hús és hal sütésekor, valamint a cukor karamellizációjakor keletkeznek a zsírsav-hidroperoxidokból és telítetlen zsírsavakból.

Először 1977-ben mutattak ki mutagéneket hevített élelmiszerekből, amikor kiderült, hogy a grillezett marhahús kivonata az Ames-tesztben mutagén. A különböző aminosavak pirolízis okozta heterociklikus termékei csak 300 °C felett alakulnak ki, és éppen ezért csak grillezett élelmiszerekben és száraz extratumokban (húsleveskivonat) fordulnak elő. A hevített húsban vagy halban található imidazokinolin- és imidazokinoxalin-derivátumok már alacsonyabb hőmérsékleten is kialakulnak például a háztartásban a napi rutin tevékenység kapcsán. A főzött ételben és az egészséges egyének vizeletében előforduló heterociklikus aminok mérése azt mutatja, hogy minden ember permanensen ki van téve ezen anyagok kis koncentrációjának, melynek mennyisége naponta átlagosan 0,4–16 μg. Heterociklikus aminokat a parenteralisan táplált betegek vizeletében nem lehet kimutatni. Japánban pozitív korrelációt mutattak ki a sülthalfogyasztás mennyisége és a gyomorrák előfordulási gyakorisága között. A heterociklikus aminok patkányban colon- és mammacarcinomát, egérben pedig lymphomát okoznak. Emberszabású főemlősök vizsgálata májkarcinogenitást igazolt (13, 28). Patkányokban H-ras-onkogén-mutációt mutattak ki heterociklikus aminok hatására epithelcarcinomában (46). A policiklusos aromás szénhidrogéneket (PAH) vizsgálva megmérték a faszénen grillezett hús PAH-tartalmát, és megállapították annak benzantracén- (4,5 μg/kg), benzpirén- (8 μg/kg) és dibenzantracén- (0,2 μg/kg) koncentrációját. A PAH forrása a zsír, amely a húsból a forró szénre csepeg és ott pirolizálódva a felszálló füsttel együtt a húsra kerül. A PAH-koncentráció a hús zsírtartalmától függ.

Konvencionális sütésnél a PAH képződése valószínűtlen, míg füstölésnél jelentős. Az egy főre jutó évi PAH-felvételt Magyarországon 290–612 μg-ra becsülik. A gyomorrák incidenciája a nyugat-magyarországi vend népcsoportban szignifikánsan magasabb, mint az átlagos magyar lakosságban, és ez a különbség a vendek által nagy mennyiségben fogyasztott füstölt élelmiszerrel hozható összefüggésbe (42). A benzantracén, benzpirén és a dibenzantracén állatkísérletben karcinogén. Orális adása gyomorcarcinomát, intratrachealis adagolása pedig epithelialis trachea- és bronchuscarcinomát okoz.

Élelmiszeradalékanyagok

A következő anyagokat sorolhatjuk ebbe a csoportba: mesterséges édesítőszerek, például szacharin és ciklamát, színezőanyagok (amaranth), ízanyagok (safrol), konzerváló anyagok, dietilstilbösztrol (a vágóállat súlygyarapodásának elősegítésére használják egyes országokban,) mezőgazdasági peszticidek, DDT, chlordan, az ivóvíz kontaminációja arzénnel, nehézfémekkel és a vízvezetékből származó vinilkorid monomerrel (42).

A mesterséges édesítőszerek csoportjába tartozik a szacharin, a ciklamát és az aspartam. A szacharint 1879-ben fedezték fel és 1907-ben került a piacra, azonban felhasználása az 1960-as évek előtt igen csekély volt. A ciklamátot 1960-ban vezették be és nagy mennyiségben, főleg szacharinnal kombinálva használták, majd betiltották. Az aspartamot 1981-ben vezették be és ezért az epidemiológiai vizsgálatok eredményét a két szer használata közötti átfedés feltehetően nem befolyásolta. Az epidemiológiai vizsgálatokat elsősorban azért végezték, hogy a szacharin és a hólyagrák kapcsolatát tisztázzák. Több tanulmányban sem a szacharinfogyasztás gyakoriságának, sem pedig a fogyasztás időtartamának vonatkozásában nem észleltek fokozott rizikót (42).

Ez az egyenlő előfordulás a többi rizikófaktor (dohányzás és foglalkozási expozíció) kizárása után is fennmarad. Állatkísérletekben az egygenerációs vizsgálatokban a különböző dózisú szacharinfogyasztás nem bizonyult karcinogénnek. A szacharin hatását kétgenerációs vizsgálatban is nyomon követték patkányokban, ahol a lánygeneráció (F1) már intrauterin szacharinhatásnak volt kitéve. Ebben a vizsgálatsorozatban a hólyagrák incidenciája a hímnemű utódokban szignifikánsan megnőtt a kontrollállatokhoz viszonyítva. Ha a szacharint 2–4 g/kg/nap dózis felett adagolták, akkor az incidencia emelkedett és a latenciaidő jelentősen lerövidült más karcinogénnel előkezelt patkányokban.

Az egérben és patkányban folytatott állatkísérletekben a ciklamát karcinogenitása jelentősnek bizonyult, különösen hólyagrák vonatkozásában. Ezenkívül a ciklamát az ismert karcinogének latenciaidejét egyidejű alkalmazás esetén lerövidíti. Az amerikai Food and Drug Administration az aspertamot nem tartja karcinogénnek, bár állatkísérletben aspartam adása után az agydaganatok incidenciája emelkedett és a gliomák latenciaideje megrövidült (42).

Vinil-kloridból készült edényben tárolt alkoholban (0,2–1 mg/l), ecetben (9,4 mg/l), növényi olajban (0,05–14,8 mg/l) és ivóvízben (10 µg/l-ig) is leírtak vinil-kloridszennyeződést (élelmiszer-kontamináció). A vinil-korid alkilálja a DNS-molekulát, pontmutációkat és a ras-onkogének (Ha-ras, Ki-ras, N-ras) aktiválását okozza (42). Az állattenyésztésben 1979-ig 20 különböző növekedési hormont használtak táplálkozási kiegészítő faktorként, köztük a DES-t is. Egy közleményben *Ames és mtsai* még 1987-ből is közölnek adatokat arról, hogy állati szövetekben sikerült csekély mennyiségű DES-t kimutatniuk. Állatkísérletben a DES az emlőrák dózisfüggő incidencia-növekedését okozta, valamint emelte a méhtestrák és a petefészek-cystadenocarcinoma gyakoriságát is (42).

Az élelmiszer-tartósításra használt sók

A sózott élelmiszereket, mindenekelőtt a sózott hal fogyasztását összefüggésbe hozzák a nasopharyngealis, oesophagus- és gyomorcarcinoma gyakoribb kialakulásával. Az összefüggés kazuális és dózisfüggő. Egy *Yu* (2) által készített tanulmány rámutat arra is, hogy a korai gyermekkorban elszenvedett expozíció jelentősége döntő. A sóval konzervált hal és zöldség, valamint a gyomor- és az oesophaguscarcinoma mortalitása közötti összefüggés mechanizmusában a döntő tényező feltehetőleg a mucosabarrier NaCl által okozott károsítása, amely megkönnyíti a táplálékban előforduló karcinogének bejutását a gyomornyálkahártya sejtjeibe. Nitrózaminok és sózott hal egyidejű bevitele egerek esetében kétszeres cardiatumor-előfordulást eredményezett az egyedüli nitrózamin-expozícióhoz képest (24).

Az alkohol szerepe a malignus tumorok kialakulásában

Bár az alkohol állatkísérletben nem bizonyult rákkeltő hatásúnak, mégis számos humán daganat kialakulásában kétségtelenül szerepet játszik az alkoholos italok fogyasztása – a szájüreg, a pharynx, a larynx, az oesophagus és a máj daganatainak rizikója dózisfüggő módon emelkedik az alkoholfogyasztás függvényében, és ez az összefüggés évtizedek óta ismert. Az elmúlt időben a rectum- és emlőrákok vonatkozásában is hasonló rizikóemelkedést észlelt néhány epidemiológiai vizsgálat, de nem minden tanulmány igazolta ezt az összefüggést. Mindenfajta alkoholos ital azonos módon növeli a kockázatot, ami az alkohol közvetlen szerepére utal. A lehetséges molekuláris mechanizmus egyelőre hipotetikus.

A legerősebb ismert összefüggés az alkoholfelvétel és tumorkialakulás között az oralis és pharyngealis daganatok kialakulása között van (9, 31). Megjegyzendő, hogy a fokozott alkoholfogyasztás tekintetében rendszerint dohányzó egyének érintettek, és a dohányzás a száj- és pharynxdaganatok szempontjából rizikófaktorként viselkedik. Mindkét daganat esetében kvantitatív potencírozó szinergizmus áll fenn a két említett körülmény között, s a szájüregi és pharynxdaganatok 75%-ában oki kapcsolatot találtak a daganatkialakulás és az alkoholfogyasztás, valamint a dohányzás között (38). A dohányzás azonban nem előfeltétele az oropharyngealis carcinomák kialakulásának, mivel az incidencia-ráta a nem dohányzó alkoholfogyasztóknál is dózisfüggően viselkedik (39). Napi egy üveg bort fogyasztó egyéneknél 5,3-szorosra emelkedett relatív szájüregi és 4-szeres larynxtumor-incidenciarátát észleltek a cigarettafogyasztás hatásának kiküszöbölése után. Más tanulmányokban egyéb alkoholos italok hasonló, rizikónövelő hatását is leírták, például a calvadosét. Az a tény, hogy az alkoholtartalmú szájvíz használata az orális daganatok előfordulási rizikóját növeli, lokális patomechanizmus jelenlétére utal, amely minden alkoholfelvételnél kimutatható. A kockázat a koncentrált alkoholos italoknál mindenesetre mintegy ötszöröse a sör és bor által okozott rizikónövekedésnek.

Az oropharyngealis carcinomák kialakulásához hasonlóan a nyelőcső daganatainak nagy része alkoholfogyasztással és dohányzással kapcsolatos. A szakirodalom részletes áttekintése alapján *Seitz és mtsai* kiszámították, hogy 80 g/napi alkoholfogyasztás esetén az oesophaguscarcinoma előfordulásának kockázata 18-szorosra emelkedik, míg napi 20 cigaretta elszívása ötszörös rizikóemelkedést okoz. A két élvezeti szer együttes használata 44-szeres kockázatemelkedéssel jár (10).

Egy tanulmányban gyomor-adenocarcinoma esetén nagyobb vörösborfogyasztást regisztráltak, és ezt mint lehetséges rizikófaktort azonosították. Eredményeiket azzal magyarázzák, hogy a vizsgált személyek alkoholfogyasztása az átlagost lényegesen meghaladta (10 l/hét) és feltételezésük szerint a vörösbor olyan kémiai anyagokat is tartalmaz, amelyek elősegíthetik a daganatkialakulást (14). Más szerzők ezt nem erősítették meg, sőt a vörösbor antioxidáns komponenseinek antikarcinogén hatásaira hívják fel a figyelmet (42).

1974 óta ismert a sörfogyasztás és a rectumcarcinoma közötti összefüggés. Napi 1 liter sör fogyasztása 3,5-szörös rizikóemelkedést okoz. A publikált adatok szerint (35) az akoholfogyasztás és a colorectalis tumorok, valamint az adenomatosus polypok kialakulása között szoros összefüggés igazolható, melynek oka a sör PAH és etil-karbonát kontaminációja.

Az elmúlt 15 évben nagy érdeklődéssel tanulmányozták az alkoholfogyasztás és az emlőrák kialakulása közötti összefüggést. Különböző epidemiológiai metaanalízisek (26) eredményeként, amelyekben a klasszikus emlőrák-rizikótényezők befolyását kiszűrték (életkor a menarche idején, életkor az első szüléskor, pozitív családi anamnézis, életkor a menopausa idején, ösztrogénkezelés, táplálkozási faktorok, testsúly), a következő következtetéseket tehetjük:

- Napi 24 g vagy több alkohol fogyasztása esetén igen valószínű az alkoholfogyasztás és a mammacarcinoma előfordulása közötti összefüggés, míg alacsonyabb fogyasztás esetén nincs, vagy igen bizonytalan a mammacarcinoma gyakoribb incidenciája.
- Az összefüggés dózisfüggő, és az ital fajtájától független.
- Az Egyesült Államokban az alkoholt teszik felelőssé az emlőrákok 13–29%-áért.
- 17 tanulmányból háromban nem igazoltak összefüggést az emlőrák és az alkoholfogyasztás között.

Két visszatérő, gyakran vitatott kérdés az alkohol és az emlőrák összefüggésében a mérsékelt alkoholfogyasztás által fokozott rizikó és a fiatal felnőttkorban fogyasztott alkohol jelentősége. Egy prospektív tanulmány keretében mintegy 90 000 nőt vizsgáltak meg alkoholfogyasztási szokásaik és az emlőrák előfordulási gyakorisága vonatkozásában, s az egyéb táplálkozási, valamint más természetű rizikófaktorok hatását kiküszöbölve állapították meg következtetéseiket. Napi 5–14 g alkohol (egy ital) napi elfogyasztása esetén a rizikóemelkedés 30%-os volt, míg napi 15 g vagy ennél több alkohol 60%-os rizikóemelkedést eredményezett. Napi 5 g dózis esetén a daganat-kialakulás gyakorisága nem emelkedett. Az emlőrák rizikófaktorainak nagy része fiatal korban hat (például a menarche kezdete, az első szülés időpontja). Azoknál a nőknél, akik már 35. életévük betöltése előtt napi 20 g vagy több alkoholt elfogyasztottak, az emlőrák rizikója 120%-kal emelkedett, míg ha az alkoholfogyasztást 35 éves koruk után kezdték, a rizikó emelkedése 60–80%-os volt az alkoholt nem fogyasztókkal összehasonlítva. Több tanulmány (23, 25, 26) megerősítette a fenti eredményeket. Emlőrák esetén a külső tényezők befolyása 80%-ra tehető, és az elkerülhetőségi faktort a táplálkozási szokások megváltoztatásával 50%-ra becsülik. Például a rendszeres alkoholfogyasztás és az egyidejű béta-karotin-hiány az emlőrákok 28,1%-nál döntő etiológiai tényező (30).

Az alkohol a hepatocellularis carcinoma (HCC) kialakulásának egyik lehetséges oka. A HCC előfordulása kétszer olyan gyakori alkoholistákban, mint az alkoholt nem fogyasztókban. Epidemiológiai tanulmányok szerint az alkoholfogyasztás és a májdaganatok fellépése közötti összefüggés bizonytalan (5, 38). A HCC kialakulásának lappangási ideje alkoholos májcirrhosisban mintegy 10 évvel rövidebb, mint az alkoholt nem fogyasztó betegek esetében. Ez az időtartam hepatitis egyidejű fennállása esetén tovább rövidül. HBV-DNS egyidejű jelenléte a HCC-rizikót jelentősen növeli. Az alkohol egyéb szervekre gyakorolt karcinogén hatása feltehetőleg jelentősebb, mint a májra gyakorolt karcinogén hatása (5). A krónikus alkoholbevitel a májenzimek aktivitását, például a citokróm-P-450 aktivitását növeli, és ez által a prokarcinogének aktív karcinogénné történő metabolizmusát gyorsítja. Kísérleti körülmények között az etanol karcinogén tulajdonságú, különösen akkor, ha a karcinogénnel egyszerre adagolják. Az etanol tumorpromoterként is hathat is korábbi iniciáció után.

Az etanol a sejtmembrán károsítása révén megkönnyítheti a környezeti karcinogének felvételét. Ezenkívül feltételezik, hogy az etanol szolvensfunkciót tölt be és ezáltal a karcinogén anyagok sejtmembránon át történő fokozott penetrációját okozza (5, 38). A lokális karcinogének szignifikánsan effektívebbek, ha az etanolt szimultán, mint oldószert alkalmazzák. A krónikus alkoholfogyasztás a nagy nyálmirigyek atrophiáját és lipomatosus átalakulását okozza, s ez által a nyálelválasztás mennyiségét jelentősen redukálja. Ennek következtében a nyálkahártyák nedvességtartalma és tisztulása csökken (40), ami a lokálisan ható karcinogének koncentrációját és a nyálkahártyával történő kontaktus időtartamát növeli. A lokális alkoholhatásnak kitett szövetek excesszív daganatkialakulási kockázatát (száj, garat, nyelőcső) e hipotézis részben megmagyarázza. Sok környezeti karcinogén faktor prokarcinogén formában létezik, és metabolikus aktiválódása a mikroszomális citokróm-P-450-függő enzimrendszer segítségével történik. Ismeretes, hogy az etanol a máj-, a tüdő- és a felső gastrointestinalis traktus mikroszomális enziminduktora. Krónikus etanolbevitel esetén egy citokróm-P-450ÍE1 isoenzim jelenik meg a májban és ez az isoenzim jelenik meg a májban és ez az isoenzim különös affinitást mutat a különböző xenobiotikumokkal szemben, és az alacsony Michaelis–Menten konstansú DMN-demetiláz (dimetilnitrózamin-demetiláz) működéséért felelős. Patkányokban ezáltal részben a DMN által okozott hepatotoxicitás emelkedik, részben pedig sok prokarcinogén anyag karcinogén vegyületté történő metabolizálása gyorsul a májban, tüdőben és a gyomor-bél-traktusban. A megnövekedett intesztinális aktiváció következtében a policiklusos szénhidrogének, az aminosav-pirolizátumok és a nitrózaminok biofelhasználhatósága fokozódik az állatkísérletekben. A mikroszomális enzimrendszer aktiválódása azonban nem feltétlenül jelent fokozott daganatrizikót, mivel a méregtelenítési reakciók szintén gyorsulhatnak az aktiválódás következtében, például az epoxihidratáz (PAH-metabolizmus) vagy a glutation-traszferáz aktiválódása gyorsabban történik, és az aktivált karcinogének „netto"-produkciójának mennyisége dönti el, hogy a karcinogenezis gátlása vagy stimulálása következik-e be.

Ezenkívül az alkohol a nyálkahártyát is károsítja, ami a nitrózaminok felszívódásának kedvez.

Az alkoholnak két olyan hatása van a DNS-anyagcserére, amely megmagyarázhatja annak kokarcinogén hatását. Az egyik a DNS testvérkromatid cseréjének (sister chromatid exchange = SCE) gyakoriságára kifejtett hatás, a másik pedig a DNS reparatura-rendszerre gyakorolt befolyása. Az acetaldehid, az etanol első anyagcseretermék kifejezett SCE indukáló hatást gyakorol *in vitro*, melynek következtében a DNS-károsodás kifejezett és létrejön a tumorkeletkezés genetikus alapja. A krónikus alkoholfogyasztás a celluláris DNS-reparatura-rendszer gátlását okozza, amely a metil-transzferáz enzim aktivitásának csökkent aktivitásán keresztül nyilvánul meg. Ezáltal a guanin 6-os pozíciójában lehetővé válik az alkilálás, amely a karcinogenezis stimulálását eredményezheti.

Az alkoholos italok szennyezettsége

Az eddig említett mechanizmusokon túl az alkoholos italok még többféle karcinogén anyagot tartalmazhatnak: ilyen a sör nitrózamin-tartalma (ez más alkoholos italokban is előfordul), amely a komló feldolgozása során keletkezik. Régebben a sör 2–5 µg/l nitrózamint tartalmazott, mígnem 1979-ben rendeletileg megváltoztatták a komlófeldolgozás folyamatát. Azóta a nitrózamin-koncentrációt sikerült 0,4 µg/l-re csökkenteni az európai országokban és az Egyesült Államokban. Mindenesetre figyelembe kell venni, hogy ezek az adatok kizárólag a mérhető nitrozo-dimetilamin (NDMA) mennyiségen alapszanak. A becslések szerint a sörben még mindig ki lehet mutatni nem stabil, nehezen vizsgálható nitrózaminokat, 20–700 µg/l koncentrációban. A házilagos készítésű almapálinka (Franciaország) és a kukoricapálinka (Kelet-Afrika) fogyasztását összefüggésbe hozzák az e területekben észlelhető magas oesophaguscarcinoma-incidenciával. Egyéb karcinogén anyagokat, például PAH-t, aflatoxint és azbesztszálakat (azbesztfilterekről) szintén rendszeresen kimutatnak sörben, borban, whiskyben, sherryben és vermutban.

Az alkohol a hormonális szituáció megváltoztatásával is képes az endokrinológiailag befolyásolható daganatok gyakoriságát növelni. 34 preamenopausában lévő, napi 30 g alkoholt fogyasztó nőnél megvizsgálták a plasma és a vizelet hormonkoncentrációját. Mind a plazmában, mind pedig a vizeletben emelkedett ösztradiol-koncentrációt észleltek, különösen a periovularis fázisban (33).

Az alkohol indirekt módon az alkoholfogyasztás következtében kialakuló hiányos táplálkozás miatt is karcinogén hatású lehet. Különösen krónikus alkoholfogyasztás esetén szembetűnő a hiányos táplálkozás hatása. Az ok főként a fontos tápanyagok csekély felvétele, de a malabsorptio és az alkohol tápanyagok metabolizmusára gyakorolt hatása sem elhanyagolható. A tiamin, folsav, magnézium, vas, piridoxin, pantoténsav, riboflavin, cink, A-, C- és E-vitamin és egyéb ásványi anyagok hiánya a legfontosabb ebben a vonatkozásban. Az egyik legjellegzetesebb példa a Plummer–Vinson-szindróma, amelyet riboflavin- és vashiány okoz, és emelkedett oesophaguscarcinoma-incidenciával jár együtt. Alkoholistáknál gyakorta fellép egy hasonló szindróma, amelyet glossitis és cheilosis jellemez. Ebben az összefüggésben megemlítendő, hogy oesophaguscarcinomás betegeknél gyakran kimutatható cink- és A-vitamin-hiány. Az MBN-indukció okozta oesophaguscarcinoma incidenciája patkányban cinkhiány jelenléte esetén jelentősen magasabb. Összefoglalóan megállapítható, hogy az alkohol eddigi tudásunk alapján szerepet játszik bizonyos daganatok kialakulásában és promóciójában. Az alkoholfüggő rákrizikó jelentős csökkentése egyelőre csakis az alkoholos italok mérsékeltebb fogyasztásától várható (33).

Antikarcinogén táplálkozási faktorok

A béta-karotin

Az 1990-es évek elejéig a szakirodalom egységesen azt igazolta, hogy a béta-karotin, az A-vitamin provitaminja az emésztő- és légzőtraktus daganatainak kialakulását hátráltatni, illetve gátolni képes. Az utóbbi években kiderült, hogy az 50 év feletti dohányosok körében a béta-karotin nem csökkenti a vizsgált (tüdő-, gyomor-, húgyhólyag-, vastagbél- és prostata) daganatok mortalitását. 1991-ben pedig igazolták, hogy a vastagbél-adenomák gyakorisága a béta-karotin-fogyasztás mellett emelkedett. A kérdés eldöntésére további vizsgálatok szükségesek (42).

A retinoidok

A retinoidok az el nem szarusodó laphámsejtek aberráns keratinizációját gátolják, ezért ezeket az anyagokat széles körűen használják a szájüregi leukoplakiák orvosi kezelésében.

A retinoidok a legsikeresebb tumorpreventív és daganatellenes táplálkozási faktorok közé tartoznak sejtdifferenciálódást kiváltó hatásuk miatt, például promyelocytás leukaemiában az éretlen vérsejtelőalakok differenciálódását hozzák létre.

A jövőben a retinoidreceptorok funkciójának és struktúrájának részletesebb megismerésével párhuzamosan a second-messenger-rendszer génexpresszióra gyakorolt, valamint az intercelluláris kommunikációra való hatása révén feltehetően egyre szélesebb körben fogjuk a retinoidokat használni (42).

D-vitamin

Számtalan tumorsejtben, valamint csaknem minden emberi szövetben kimutatták a D_3-vitamin receptorát. A kalcitriol képes komplex vegyületben az intracelluláris receptorhoz kötődve a génexpressziót irányítani, és ez az alapja annak, hogy a tumorprevencióban, valamint az éretlen hematopoetikus blasztsejtek differenciáló terápiájának fontos alkotórészeként kalcitriolt adunk. A jelenség molekuláris mechanizmusának megismeréséhez még további intenzív vizsgálatokra van szükség. Akadályozó tényezők: a hypercalcaemia veszélye, valamint a kalcium és a kalcitriol kölcsönhatásának nem mindenben tisztázott jelentősége.

Szelén

Az epidemiológiai és experimentális tények egyértelműek a szelén antikarcinogén hatását illetően. A hatást részben a monometilált szelénmetabolitok közvetítik, részben pedig közvetlenül a szelén. A szerves szelénvegyületek toxicitása miatt az egyes táplálékanyagok régiók szerinti szeléntartalom-meghatározására van szükség, valamint meg kell határozni a populáció szelénfelvételét is. Törekedni kell a szelénvegyületek még mindig homályos molekuláris mechanizmusának megismerésére. A szintetikusan előállított szelénanalógok (toxikus mellékhatások nélkül) és a szeléndúsított zöldségtermékek széles körben alkalmazhatóak a kemoprevencióban.

Kalcium

Kísérleti adatok szerint a kalcium gátolja az epesavak és a karcinogének által okozott mucosalaesiók kialakulását: nagy beteganyagon vizsgálva *Baron és munkatársai* arra az eredményre jutottak, hogy napi 3 g kalcium-karbonát bevitele szignifikánsan csökkentette a recidív colorectalis adenomatosus polypok előfordulását (4).

Rostgazdag táplálkozás

A rostos tápanyagok jelentősége régóta ismert a daganatos betegségek kialakulásával kapcsolatban. A protektív effektus több tényezőre vezethető vissza: az oldhatatlan rostokat az intesztinális mikroflóra rövid láncú zsírsavakká fermentálja, amely növeli a széklet volumenét és a colon motilitását (45). A rostok jelenléte miatt a széklet felhígul és a dilúciós hatás a karcinogén koncentrációt is csökkenti. Ehhez társul az antioxidánsok és a fitoösztrogének antineoplazmatikus hatása, amely molekuláris szinten is igazolható. A legújabb vizsgálatok szerint ez az antikarcinogén hatás szinte minden daganattal szemben (a pajzsmirigytumor az egyetlen kivétel) kimutatható (7). A rostanyagok tumorpreventív hatása összetett – a kalóriasűrűség csökkentése, fokozott ballasztanyag-felvétel, nagyobb vitamintartalom, több szekunder növényi anyag bevitele –, ez mind elérhető a rostos élelmiszerek fogyasztásával. *Fuchs* (Nurses Health Study) 90 000 nő esetében a várakozással ellentétben nem tudta igazolni a rostdús étkezés karcinoprotektív hatását (16).

Fitokemikáliák

Újak és rendkívül sokat ígérőek az antikarcinogenezisben a fitokemikáliák (ún. szekunder növényi anyagok), amelyek családja igen heterogén. A szójából izolálható izoflavonoidok heterociklikus fenolok (például genistein, daidzein, biochanin), a ligninek difenolos fitoösztrogének (enterolakton, enterodion), a szaponinok pedig glükozidszármazékok. A keresztesvirágúak nevezetes fitokemikáliái a szulforofan és az izotiocianát. Fontos vegyületek ezenkívül a p-kumarinsav és a klorogénsav (paradicsom, zöldpaprika, sárgarépa, ananász, eper). Hatásmechanizmusuk ösztrogénhatáson, illetve antiösztrogén-hatáson, tirozin-kináz-gátláson, aromatáz-gátláson, szex-hormon-kötő globulin szintézisének serkentésén, direkt citotoxikus hatáson, immunmoduláns hatáson és az epesavak közömbösítésén alapszik.

Ezen anyagok antikarcinogén hatásmódjának megismerése páratlan lehetőséget kínál a daganatos betegségek megelőzésében. Mesterséges úton előállítható analóg vegyületek alkalmazása effektív kemoprevenciót tesz lehetővé (8).

Hangsúlyoznunk kell, hogy a rizikó- és a protektív faktorok nem tekinthetők oki tényezőknek, mivel a direkt ok-okozat egyértelmű bizonyítása még hiányzik. Ezek a faktorok tendenciákat jeleznek, és ez azt jelenti, hogy az egyes faktorok ismeretével az egyén lehetőséget kap arra, hogy egy adott háttér-karcinogénexpozíció mellett bizonyos táplálék-összetétel kiválasztásával módosítsa individuális tumorrizikóját.

Diétás útmutatás az általános rákrizikó csökkentéséhez

Az összes tumor átlagos táplálkozásfüggése mintegy 30%. Az Egyesült Államok Nemzeti Kutató Tanácsa (National Research Council NRC) megalakította a Diéta, Táplálkozás és Rák Bizottságot. Ez a grémium analizálta az eddig rendelkezésre álló adatok összességét, és megfogalmazta az első hivatalos étrendi ajánlást a rák rizikójának csökkentésére (3, 34, 36). Az NRC hat pontban foglalta össze irányvonalait, és ezeket a javaslatokat kis változtatásokkal 12 további egészségügyi szervezet átvette (3).

Étrendi irányelvek

1. A túlsúly leküzdése, az energiabevitel szükséglethez való igazítása.

2. A zsírfogyasztás csökkentése az össz-energiafelvétel kevesebb mint 30%-ára. Ezen belül a többszörösen telített és a telített zsírsavak aránya 1,0 körüli legyen.

3. Az olyan élelmiszerek fogyasztásának növelése, amelyek sok táplálkozási rostanyagot és komplex szénhidrátot tartalmaznak.

4. A vitaminok, fitokemikáliák, ásványi anyagok és nyomelemek optimális bevitele friss gyümölcsök és nyers zöldségek naponkénti felvételével.

5. Az alkoholfogyasztás korlátozása.

6. A nitrittel konzervált és a füstölt élelmiszerek kerülése, továbbá a sóbevitel szükséges napi minimális mennyiségre történő korlátozása, valamint az olyan élelmiszerek teljes elkerülése, amelyek direkt vagy indirekt módon lehetséges mutagén vagy karcinogén anyagokkal kontaminálódtak (például aflatoxin).

Ezek az irányelvek összességükben nem haladják meg egy ésszerű egészségmerőrző diéta szempontjait (50). A rákmegelőzés más területeivel ellentétben, például a dohányzás elleni kampány vagy a mammográfiás szűrővizsgálatok terjesztésével összehasonlítva a diétás javaslatok terjesztése sokkal kevéssé elterjedt. 1991-ben az Egyesült Államok lakosságának 10%-a fogyasztott megfelelő mennyiségű zsiradékot és rostféleséget, és csak 13%-a vett magához elegendő gyümölcsöt és zöldséget (3). A táplálkozás javításának határait elemezve megállapították, hogy a szociodemográfiai faktorok, például a táplálkozási szokások a műveltséggel, korral, jövedelemmel, fajtával, régióval változnak, és átalakításuk igen nehéz. Például sok amerikai nő elegendő rostanyagot, gyümölcsöt és zöldséget fogyaszt, de egyidejűleg sok zsírt és alkoholt is. A felmérések szerint az amerikai lakosság mintegy 48%-a értette meg, hogy a táplálkozás és a daganatos betegségek előfordulása között összefüggés áll fenn.

Effektívek a daganatos megbetegedésben szenvedő egyének számára a szakemberek által megfogalmazott javaslatok, amelyeket például a Magyar Táplálkozási Fórum adott ki (43).

Kiemelkedően fontos a primer prevenció jelentőségének hangsúlyozása és az egészséges, mindenki számára követendő rákmegelőző táplálkozási javaslatok terjesztése, népszerűsítése.

Nem lebecsülendő az orvos szerepe: egyrészt viselkedési mintát ad, másrészt ő a szakmailag megalapozott információk autentikus forrása. A tudás és a tapasztalati tények kombinációja szükséges a lakosság, az egyének kognitív változásához, amely általában megelőzi a szokások megváltoztatását (3).

A fenti irányelvek követése és mindennapos alkalmazása daganatos betegeink kezelésében elengedhetetlen.

A mértékletes táplálkozási előírásokkal szemben számos szélsőséges rákdiétát ismerünk, amelyek iránt a betegek lelkesedése töretlennek mondható. Ezekből azonban hiányzik a tudományos korrektség, a reprodukálhatóság, és ami „kórjelző": publikációjuk hiányzik a tudományos irodalomban (Index Medicus, Medline).

A táplálkozási szokások átalakításának a betegség kialakulása után is van értelme, ami például az emlő-

rákos betegeknél az ideális súly elérése (vagy tendenciája) esetén hosszabb recidíva-mentes túlélési időben nyilvánul meg (19, 44).

Biztosan hasznos, ha a daganat által okozott táplálkozási zavarokat kezeljük. *Canzler* a daganatos betegek táplálási alapszabályait, szempontjait a következőképpen fogalmazta meg (6):

– az averzió és az anorexia elkerülésére a lehető legváltozatosabb és a beteg által megkívánt ételeket kell adni;

– rendszeres testsúlyellenőrzést kell végezni, és progrediáló fogyásnál el kell kezdeni a fehérjekoncentrátumok, dextrinek, adekvát dózisú vitaminok és nyomelemek, valamint a specifikus hiánykomponensek szubsztitúcióját (11);

– előrehaladott cachexiánál a szonda-, illetve a teljes parenterális táplálás bevezetés szükséges (11, 43);

– műtétet vagy besugárzást követő gasrointestinalis funkciókiesésénél vagy funkciózavarnál az általános, egyéb esetekben megszokott szabályok szerint kell eljárni.

Fontos része a kezelésnek, hogy az orvos és a szakszemélyzet lássa el információval a beteget. Buzdítsa és bátorítsa, hogy mind betegségével, mind pedig táplálkozásával behatóan foglalkozzék, és szívlelje meg a szakmai szempontoknak megfelelően kidolgozott táplálkozási javaslatokat. A kezelésbe aktívan bevont beteg szükségszerűen küzdőszellemű lesz, és nem válik a rákbetegség passzív áldozatává.

A primer prevenció akkor éri el optimális formáját, ha sikerül az életstílus és a táplálkozás azon komponenseit teljesen eliminálni, amelyek bizonyítottan növelik a tumorrizikót. Másrészt a primer prevenció fogalmába tartozik az olyan tápanyagok előtérbe helyezése és fokozott felvétele, amelyek bizonyítottan csökkentik a daganatos betegségek rizikóját (20). *Peto* és *Doll* becslése szerint *a táplálkozási faktorok az általános rákrizikó mintegy 30%-át* alkotják. A kérdés gyakorlati vizsgálatára *Lutz* és *Schlatter* (27) egy úgynevezett kalkulációs tanulmányt végzett el. Ebben ad libitum táplált egerek kalóriafelvétellel és spontán tumorincidenciával kapcsolatos adatait vonatkoztatták a svájci lakosságra. A direkt módon ható táplálkozási karcinogének számított hatását kiküszöbölve 60 000 túlzott mértékű kalóriabevitelre visszavezethető daganatos megbetegedés jut egymillió lakosra. Svájc rákstatisztikai adatait figyelembe véve megállapíthatjuk, hogy a „60 000 eset/egymillió lakos" esetszám pontosan megfelel a becsült 30%-os értéknek.

IRODALOM: 1. *Ambrosone, C. B., Freudenheim, J. L., Rashmi, S. és mtsai:* Breast cancer risk, meat consumption and N-acetyltransferase (NAT2) genetic polymorphisms. Int. J. Cancer, 1998, *75,* 825–830. – 2. *Bakemaier, R. F., Ahnen, D. J.:* Cancer prevention. In Hematology Oncology Secrets. Szerk.: Wod, M. E., Bunn, P. A. Hanley and Belfus, Mosby, Philadelphia. 1994, 178–181. old. – 3. *Bal, D., Foerster, S.:* Changing the American Diet. Cancer, 1991, *67,* 2671–2680. – 4. *Baron, J. A.:* Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. N. Engl. J. Med., 1999, *340,* 101–107. – 5. *Blot, W.:* Alcohol and Cancer. Cancer Res., 1992, *52,* 2119–2123. – 6. *Canzler, H., Brodersen, H.:* Ernährung und Tumorhäufigkeit. In Ernährung und Tumorerkrankunkg. Szerk.: Schauder, P. Karger Verlag, Basel. 1991, 28–56. old. – 7. *Chatenoud, L., Tavani, A., Vecchia, C. L. és mtsai:* Whole grain food intake and cancer risk. Int. J. Cancer, 1998, *77,* 24–28. – 8. *Cooper, G. M.:* Oncogenes and Chemoprevention. In Cancer Chemoprevention. Szerk.: Wattenberg L., Lipkin, M., Boone,C., Kelloff, G. CRC Press inc., Boca Raton, Florida. 1992, 146–153. old. – 9. *Cuzick, J., Russell, M., Thomas, B.:* Vitamin A, vitamin E and the risk of cervical intraepithelial neoplasia. Br. J. Cancer, 1990, *2,* 651–652. – 10. *De Stefani, E., Munoz, N., Esteve, J. és mtsai:* Alcohol, Tobacco, Diet and Esophageal Cancer in Uruguay, Cancer Res., 1990, *50,* 426–431. – 11. *Deutsche Krebshilfe:* Ernährung bei Krebs, Ausgabe 1993. – 12. *Elmadfa, I., Leitzmann, C.:* Ernährungsabhängige Krankheiten. In Ernährung des Menschen. Szerk.: Elmadfa, I., Leitzmann, C. Ulmer Verlag, Stuttgart. 1990, 393–459. old. – 13. *Felton, J., Knize, M., Roper, M. és mtsai:* Chemical Analysis, Prevention, and low-level Dosimetry of Heterocyclic Amines from cooked food. Cancer Res., 1992, *52,* 2103–2107. – 14. *Fink-Gremmels, J., Leistner, L.:* Mutagene in der Nahrung. In Ernährung und Tumorerkrankung. Szerk.: Schrauder, P. Karger Verlag, Basel. 1991, 168–184. old. – 15. *Franceschi, S., Favero, A., Vecchia, C. L. és mtsai:* Food groups and risk of colorectal cancer in Italy, Int. J. Cancer, 1997, *72,* 56–61. – 16. *Fuchs, C. S.:* Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in woman. N. Engl. J. Med., 1999, *340,* 169–176. – 17. *Gann, P., Hennekens, C., Giovanucci, E. és mtsai:* Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. JNCI, 1994, *6,* 281–286. – 18. *Gao, Y., McLaughlin, J., Dai, Q. és mtsai:* Risk factors for esophageal cancer in Shanghai, China, I. Role of cigarette smoking and alkohol drinking, Int. J. Cancer, 1994, *58,* 192–196. – 19. *Grossenbacher, B., Hauser, S.:* Ernährung und therapeutische Diäten bei Krebspatienten, Verlag Hans Huber, Bern. 1992. – 20. *Henderson, B., Ross, R., Pike, M.:* Toward the primary prevention of cancer. Science, 1991, *251,* 1131–1137. – 21. *Harrison, L. E., Zhang, Z. F., Karpeh, M. S. és mtsai:* The role of dietary factors in the intestinal and diffuse histologic subtypes of gastric adenocarcinoma, Cancer, 1997, *80,* 1021–1028. – 22. *Holm, L., Nordevang, E., Hjalmar, M. és mtsai:* Treatment failure and dietary habits in women with breast cancer. JNCI, 1993, *85,* 32–36. – 23. *Howe, G., Rohan, T., Decarli, A. és mtsai:* The Association between Alcohol and Breast Cancer Risk: Evidence from the combined Analysis of six Dietary Case Contol Studies. Int. J. Cancer, 1991, *47,* 707–710. – 24. IARC Monographs, Salted Fish/Pickled Vegetables. 1992, 56. – 25. *Juhász L.:* Az emlőrák epidemiológiája, Lege artis medicinae, 1993, *3,* 204–208. – 26. *Katsouyanni, K., Trichopoulou, A., Stuver, S. és mtsai:* Ethanol and Breast Cancer: An Association that may be both confounded and causal. Int. J. Cancer, 1994, *58,* 356–361. – 27. *Lutz, W., Schlatter, J.:* Chemical carcinogens and overnutrition in diet-related cancer. Carcinogenesis, 1992, *13,* 2211–2216. – 28. *McKinnon, R., Burgess, W., Hall, P. és mtsai:* Metabolism of Food derived Heterocyclic Amines in Human and Rabbit Tissues by P 450 ÍIA Proteins, in the presence of flavonoids. Cancer Res., 1992, *52,* 2108–2113. – 29. *Mergens, W. J.:* Nitrosamines in the Western Stress Diet: Ascorbate and Tocopherol as Inhibitors. In Cancer Chemoprevention. Szerk.: Wattenberg, L., Lipkin, M., Boone, C., Kelloff, G. CRC Press Inc., Boca Raton, Florida. 1992, 102–114. old. – 30. *Mezzetti, M., Vecchia, C. L., Decarli, A. és mtsai:* Population attributable risk for breast cancer: diet, nutrition and psychical exercise, J. Natl. Cancer Inst., 1998, *90,* 389–394. – 31. *Morgan, M. R. A., Fenwick, G. R.:* Foodborn Illness. Lancet, 1990, *336,* 1492–1495. – 32. *Potischman, H., Weiss, A., Swanson, C. A. és mtsai:* Diet during adolescence and risk of breast cancer among young women. J. Natl. Cancer Inst., 1998, *90,* 226–233. – 33. *Reichman, M., Judd, J., Landcope, C. és mtsai:* Effects of Alcohol on Plasma and Urinary Hormone Concentrations in Premenopausal women, JNCI, 1993, *85,* 722–727. – 34. *Report of the Council on Scientific Affairs:* Diet and Cancer: Where do matters stand? Arch. Intern. Med., 1993, *53,* 50–567. – 35. *Riboli, E., Corné, J., Macquart-Moulin, G. és mtsai:* Cancer and Polyps of the Colorectum and Lifetime Consumption of Beer and other Alcoholic Beverages. Am. J. Epidemiol, 1991, *133,* 157–166. – 36. *Rigó J.:* Diéta rosszindulatú daganatos betegségekben. In Betegségek diétái. SubRosa Kiadó, Budapest. 1988, 82–85. old. – 37. *Saito, I., Miyamura, T., Ohbayashi, A. és mtsai:* Hepatitis C Virus Infection is associated with the development of Hepatocellular Carcinoma, PNAS, USA, 1990, *87,* 6547–6549. – 38. *Seitz, H., Egerer, E., Simanowski, U.:* Alkohol und Tumorgenese. In Ernährung und Tumorerkrankung. Szerk.: Schauder P. Karger Verlag, Basel. 1991, 57–93. old.– 39. *Simanovski, U.,*

Suter, P., Maier, H. és mtsai: Esophageal Epithelial Hyperproliferation following long-term Alcohol consumption. In Rats: Effects of Age and Salivary Gland Function, JNCI, 1993, *85*, 2030–2033. – 40. *Slattery, M. L., Potter, D. J., Duncan, D. M.:* Dietary fats and colon cancer: assessment of risk associated with specific fatty acids. Int. J. Cancer, 1997, *73*, 670–677. – 41. *Snyderwine, E., Schut, H., Adamson, R. és mtsai:* Metabolic Activation and Genotoxicity of Heterocyclic Arylamines, Cancer Res., 1992, *52*, 2099–2102. – 42. *Sréter L., Zintl K.:* A táplálkozás szerepe a daganatos betegségek kialakulásában és megelőzésében. Budapest, Golden Book. – 43. *Táplálkozási Fórum:* Táplálkozási ajánlások a magyarországi egészséges felnőtt lakosság számára. Budapest, 1995. – 44. *Tchekmedyian, N., Zahyna, D., Halpert, C. és mtsai:* Clinical Aspects of Nutrition in advanced. Cancer, Oncology, 1992, *49*, 4–7. – 45. *Tulok I., Ottó Sz., Eckhardt S.:* Táplálkozásélettani tényezők és daganatos megbetegedések: kockázat megelőzés, terápiás elvek. Orvosképzés, 1991, *66*, 277–288. – 46. *Wakabayashi, K., Nagao, M., Esumi, H. és mtsai:* Food-derived Mutagens and Carcinogenesis, Cancer Red., 1992, 52, 2092, *52*, 2092–2089. – 47. *Willett, W., Browne, M., Bain, C. és mtsai:* Relative weight and Risk of Breast cancer among premenopausal women. Am. J. Epidemiol., 1985, *122*, 731–740. – 48. *Williams, G. M.:* Food: Its role in the etiology of human cancer. In Food and Cancer Prevention, Chemical and Biological aspects. Szerk.: Waldron, W., Johnson, G., Fenwick, E. The Royal Society of Chemistry. Cambridge. 1993. – 49. *Wogan, G.:* Aflatoxins as Risk Factors for Hepatocellular Karcinoma in Humans. Cancer Res., 1992, *52*, 2114–2118. – 50. *Zabel, W.:* Die interne Krebstherapie und die Ernährung des Krebskranken, 1994, Bircher-Benner Verlag, Bad Homburg+ v. d. H.

(Sréter Lídia dr., *Budapest*, Szentkirályi u. 46. 1088)

Károlyi László–Johannes Brachmann: **Az implantálható kardioverter defibrillátor**

A hirtelen szívhalál által veszélyeztetett betegek kiszűrése és megfelelő ellátása a belgyógyász-kardiológus egyik legfontosabb feladata. Súlyos kamrai ritmuszavar esetén az utóbbi két évtized legnagyobb előrelépését az implantálható kardioverter-defibrillátor terápia jelenti. A könyv ismerteti a terápia indikációit, a beültetés előtti vizsgálatokat, az implantációs technikákat és a készüléket. Mintegy 400 fős beteganyag tapasztalatai alapján tárgyalja a betegek posztoperatív gondozását, a lehetséges komplikációkat és azok elkerülésének módjait.
Ár: 1490,– Ft

Cserhalmi Lívia: **Szívelégtelenség**

A szívelégtelenség ma világszerte a legjelentősebb cardiovascularis szindróma. Észlelése, diagnosztikája és kezelése az alapellátás orvosai számára is fontos feladat. A könyvben hangsúlyt kap a betegség patofiziológiája, a bal kamrai funkciózavarok oki szerepe. A terápia új lehetőségeire és a gondozás szempontjaira is kitér a szerző.
Ár: 1390,– Ft

Keresse a köteteket a Springer Orvosi Kiadó **megújult boltjában, a Springer Böngészdében, a Múzeum utca 9.** szám alatt, továbbá a Springer-hálózat további árusítóhelyein **(Budapesten a Springer Kuckóban, a Kapás utca 22-ben és a Springer Pavilonban, a Kútvölgyi út 4-ben, Kecskeméten, a Könyv Shopban, a Kőhíd utca 17-ben.),** *vagy rendelje meg a csatolt megrendelőlap felhasználásával illetve telefonon, faxon, e-mailen.*

Springer Orvosi Kiadó
Cím: 1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.
(Nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)
Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.
Telefon: 266-0958, *fax:* 266-4775
E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu

Springer

Megrendelőlap
(OH 99/41.)

Alulírott megrendelem a Springer Orvosi Kiadó alábbi köteteit:

Károlyi-Brachmann: **Az implantálható kardioverter defibrillátor** ..... példányban, 1490,–Ft/pld. áron,

Cserhalmi Lívia: **Szívelégtelenség** ..... példányban, 1390,– Ft/pld. áron.

A megrendelő neve: .....

Szállítási cím: .....

A számla címzettje: .....

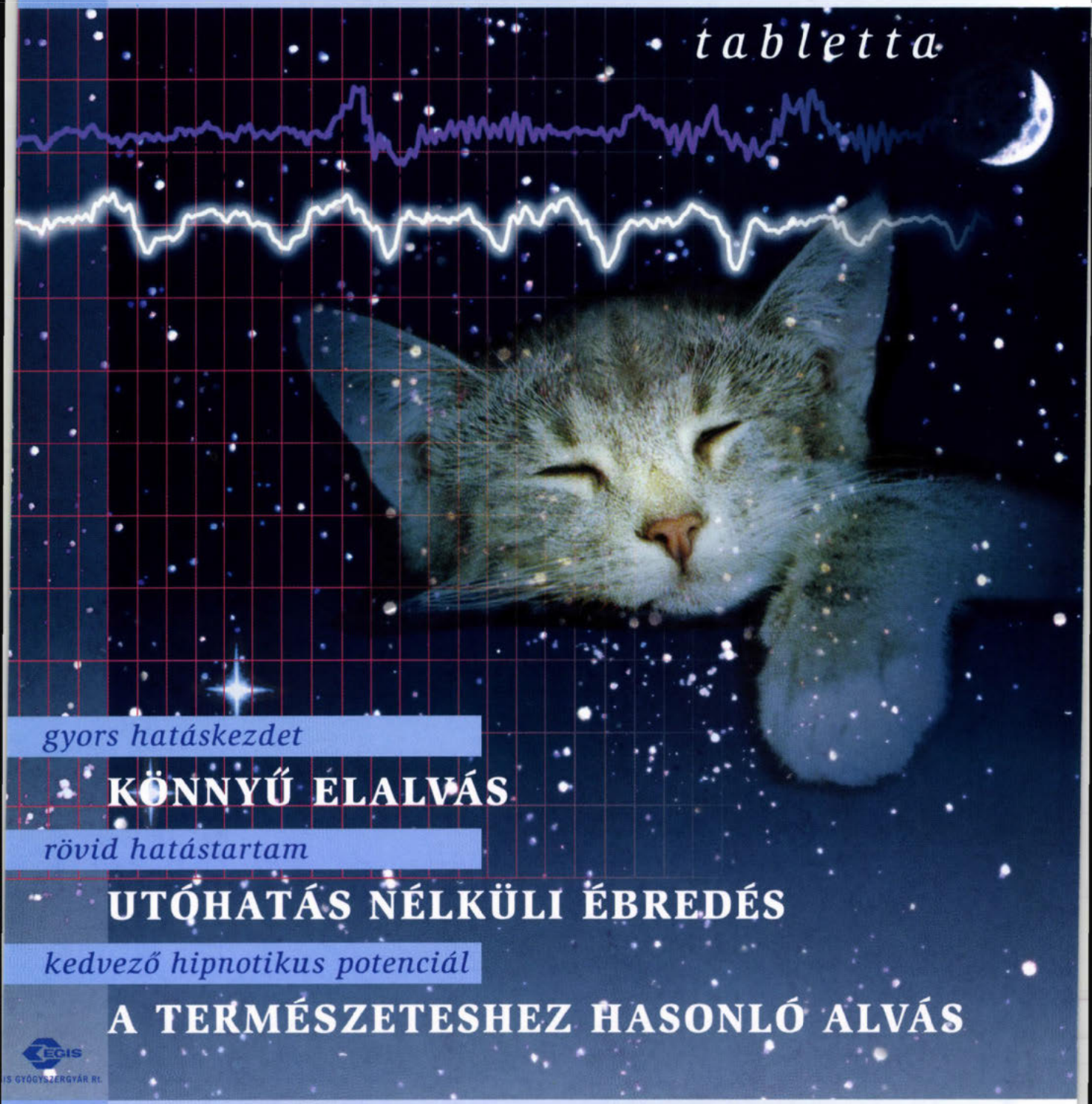
Tudomásul veszem, hogy a postaköltséget a kiadó rám terheli.
Kijelentem, hogy a Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

..... aláírás

DORMICUM®

midazolam

tabletta



gyors hatáskezdet

KÖNNYŰ ELALVÁS

rövid hatástartam

UTÓHATÁS NÉLKÜLI ÉBREDÉS

kedvező hipnotikus potenciál

A TERMÉSZETESHEZ HASONLÓ ALVÁS

EGIS GYÓGYSZERGYÁR Rt.

Termék Osztály
1101.Budapest,
Salgótarjáni út 20.
Tel.: 260-2282
Telefax: 265-2192

F. Hoffmann - La Roche Ltd Basel licence alapján előállítja és forgalomba hozza:
EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT
BUDAPEST

OGYI eng. szám:
1681/40/90.

Hatóanyag: 7,5 ill. 15 mg midazolamum filmtablettánként. • **Javallatok:** Alvászavarok és bármilyen típusú insomnia kezelése, különösen elalvási zavarok és korai felébredés esetén. Sebészeti és diagnosztikai eljárások előtt szedatívumként. • **Ellenjavallatok:** Hatóanyaggal szembeni túlérzékenység. Pszichózis és depresszió okozta álmatlanság elsődleges kezelése. • **Relatív ellenjavallat:** Más szedatívumokhoz hasonlóan organikus agyi károsodások, súlyos légzési elégtelenség, rossz általános egészségi állapot, myasthenia gravis. • **Adagolás:** Felnőtteknek szokásos napi adag 7,5-15 mg közvetlenül lefekvés előtt. Premedikációként a műtét előtt 30-60 perccel 15 mg Dormicum tablettát kell beadni szájon át, hacsak az i. m. adagolás nem tűnik célszerűbbnek (lásd Dormicum inj.). • **Mellékhatások:** A szer ritkán észlelt mellékhatásai szedatív hatásának tulajdoníthatók, melyek dózis függők és az adag mérséklésekor megszűnnek. Hosszan tartó szedés során - az erre hajlamos betegeknél - megszokás alakulhat ki. Célszerű, ha az első Dormicum adagot a beteg ismerős környezetben veszi be (amnéziás epizód). • **Gyógyszerkölcsönhatások:** Együttadása kerülendő: központi idegrendszerre ható szerekkel (hatásfokozódás). • **Figyelmeztetés:** Terhesség korai szakaszában és a szoptatás idején adása nem javasolt. Alkalmazásának időtartama alatt járművet vezetni, vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni tilos! Alkalmazásának időtartama alatt szeszesitalt fogyasztani tilos! A gyógyszert gyermek elől gondosan el kell zárni! • **Megjegyzés:** „Járóbeteg ellátás keretében vényen rendelhető." • **Csomagolás:** 10 db 7,5 mg vagy 10 db 15 mg filmtabletta. • Részletes információ az alkalmazási előiratban.

Észrevételek a Raynaud-szindrómáról lézer Doppler-mérésekkel szerzett tapasztalatok alapján

Csiki Zoltán dr., Gál István dr., Szűcs Gabriella dr., András Csilla dr. és Szegedi Gyula dr.

Debreceni Orvostudományi Egyetem, III. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Szegedi Gyula dr.)

A szerzők 286 Raynaud-szindrómás betegük gondozásával és a mikrocirkulációjuk vizsgálatával szerzett tapasztalataikat összegzik. A betegek 81%-ában (196 nő és 36 férfi, összesen 232 beteg) nem volt kimutatható a Raynaud-tünetcsoportot kiváltó alapbetegség. A szekunder Raynaud-szindrómás betegeknél (35 nő és 19 férfi, összesen 54 beteg) hosszú távon ismerten mikrocirkulációs zavarokat okozó alapbetegségek voltak igazolhatók. Közülük részletesen a progresszív szisztémás sclerosisos betegeket vizsgáltuk. A primer Raynaud-szindrómás csoportban a körömredő legtágabb kapillárisának legnagyobb átmérőjét figyelembe véve a kapillármikroszkópiával mért átlagszélesség 15 ± 4 mikrométer volt. A progresszív szisztémás sclerosisos csoportban az átmérők átlaga 43 ± 9 mikrométer volt. A primer Raynaud-szindrómás betegek esetében a lézer Doppler-méréssel társított reaktív hyperaemia-teszt során az alapértékek (18,2 ± 6,2 Perfusion Unit, P. U.) és a reaktív hyperaemia nagysága (a bazális áramláshoz képest mért átlagosan 180%-os növekedés) megfelelt az irodalomban elfogadott értéknek. A progresszív szisztémás sclerosisos betegeknél jellemzően alacsony volt úgy a terhelés előtti alapkeringés mértéke (9,3 ± 3,3 P. U.), mint a reaktív hyperaemia nagysága (a bazális áramláshoz képest mért átlagosan 20%-os emelkedés). Tekintettel arra, hogy a Raynaud-szindróma szisztémás autoimmun betegségbe – elsősorban progresszív szisztémás sclerosisba – való progressziója bizonyos vizsgálatokkal előre megjósolható lehet, fontos minden Raynaud-szindrómás panaszokkal jelentkező beteg gondos utánkövetése.

Kulcsszavak: Raynaud-szindróma, kapillármikroszkópia, lézer Doppler-flowmetria

Comments of Raynaud's syndrome based upon laser Doppler studies. The authors have in their care 286 Raynoud syndrome patients. They present their experience in the study of the microcirculation and the treatment of these patients. In 81% (232 patients, 196 women and 36 men) of the cases they did not find any underlying diseases. In the group of the patients with secondary Raynaud's syndrome (35 women and 19 men) underlying diseases, possibly leading to microcirculatory disturbances, could be identified. In the primary Raynaud's sydrome group the main capillary diameter measured by capillary microscopy was 15 ± 4 micron. In patients with progressive systemic sclerosis the mean diameter was 43 ± 9 micron. In the group of women with primary Raynaud's syndrome the authors performed laser Doppler measurements of the nailfold microcirculation. During the reactive hyperaemia test basal values (18.2 ± 6,2 Perfusin Units, P. U.) and reactive hyperaemia values (a mean of 180% growth compared to the basal values) were similar to that perfusion values referred in the literature. In the progressive systemic sclerosis group the basal flow (9.3±3.3 P. U.) and the reactive hyperaemia (a mean of 20% increase compared to basal values) were significantly lower. Concerning the fact that the progression of Raynaud's syndrome into systemic autoimmune disease – mainly to progressive systemic sclerosis – may be predicted, it is important to follow up carefully all patients with Raynaud's syndrome.

Key words: Raynaud syndrome, capillary microscopy, laser Doppler flowmetry

Maurice Raynaud 1888-ban írta le a róla elnevezett betegséget; a tünetcsoport jellegzetessége az ujjak (és esetenként az egyéb kiemelkedő részek, például orr és nyelv) rohamokban jelentkező szimmetrikus ischaemiája/elsápadása, amelyet cianózis, majd hyperaemia követ. A betegek között a nő–férfi arány 5 : 1 (5). Nők esetében a panaszok általában pubertás után fokozódnak, és a menopauza után megszűnnek. A fiatal nők ujjain az átlagos áramlás alacsonyabb, mint a férfiak vagy a menopauzában lévő nők esetében mért értékek, így az egészséges fiatal nő populációban eleve jelen lehet egyfajta acralis vazospazmusra való hajlam (2). A Raynaud-szindrómában szenvedő betegek jelentős hányadánál a betegség lefolyása során semmilyen szisztémás elváltozás nem alakul ki. Egy részüknél azonban súlyos poliszisztémás autoimmun betegség, például progresszív szisztémás sclerosis, kevert kötőszöveti betegség, reumathoid arthritis és szisztémás lupus erythematosus kialakulása várható (3).

A Debreceni Orvostudományi Egyetem III. számú Belgyógyászati Klinikáján 1994 óta gondozunk önálló szakrendelés keretében Raynaud-szindrómás betegeket. Klinikánkon a részletes klinikai és szerológiai vizsgálati módszerek bevezetése mellett kialakítottunk egy mikrocirkulációs laboratóriumot, ahol rendelkezésünkre állnak olyan modern, nem invazív vizsgálati módszerek, mint a kapillármikroszkópia és a lézer Doppler-flowmetria, amelyek fontos szerepet tölthetnek be a Raynaud-tünetcsoport hétterében meghúzódó esetleges szekunder betegség felderítésében, az előreheladott mikrocirkulációs zavar azonosításában. Jelen tanulmányunkban célul tűztük ki primer és szekunder Raynaud-szindrómás betegek mikrocirkulációjának kapillármikroszkópiás és lézer Doppler-módszerrel történő tanulmányozását, vala-

mint azon klinikailag primer Raynaud-szindrómás betegek azonosítását, akiknél a későbbiekben szisztémás autoimmun betegség kialakulása várható.

Betegek és módszer

A Raynaud-szindrómás betegek tüneteinek osztályozására az *Allen* által javasolt kritériumokat használjuk *(1. táblázat)*. Napjainkban elfogadott a Raynaud-szindrómának primer és szekunder alcsoportokra való felosztása (2). A beteg első jelentkezésekor a tünetek alapján általában nehéz megállapítani a betegség elsődleges vagy másodlagos voltát, komplex kivizsgálási protokoll és rendszeres gondozás, követés szükséges a pontos diagnózis felállításához. Széles körben használtak az általunk is alkalmazott, *Le Roy* és *Medsger* által javasolt primer Raynaud-szindróma diagnosztikus kritériumok (7). Összesen 286 Raynaud-szindrómás beteget vizsgáltunk. Az első klinikai vizsgálat során kiemelt figyelmet fordítottunk az alábbi panaszokra: polyarthritis, polyarthralgia, szem-, illetve szájszárazság, nyelészavar, izomfájdalmak, serositis, polyneuritis, általános tünetek: láz, hányinger, fulladás stb. Ezt részletes laborvizsgálat követte. Bármely, szisztémás alapbetegségre utaló kóros laboratóriumi vagy klinikai eredmény esetén további vizsgálatokat végeztünk, például nyelőcsőpasszázs, nagy felbontású komputertomográfia, légzésfunkció stb. Külön figyelmet szenteltünk a vegyszerexpozíciót (vinilklorid, bleomicin, vinblasztin, ciszplatin, béta-blokkolók, ergotamin, methysergid, amphetamin, bromocriptin, clonidin, cyclosporin) szenvedett betegek vizsgálatára.

1. táblázat: A vazospazmus klinikai stádiumai

0	Nincs ujjzsibbadás, érzéketlenség, illetve elfehéredés
I.	Egy vagy több ujjbegy elfehéredése zsibbadással, érzéketlenséggel vagy ezek nélkül
II.	Ujjbegyen túli elfehéredés, ami többnyire télen jelentkezik
III.	Kiterjedt ujjfehéredés. Télen-nyáron gyakori rohamok
IV.	Kiterjedt ujjfehéredés.Gyakori rohamok. Trophicus zavarok az ujjakon

A Raynaud-szindróma prominens tüneteit a kézujjak mikrovaszkulatúrájának progresszív károsodása okozza. A bőr ezen kiserei, kapillárisai kapillármikroszkóp segítségével láthatóvá tehetők. Ezek morfológiájának változása számos betegségben kórjelző (occlusiv atherosclerosis, diabetes, krónikus vénás elégtelenség, progresszív szisztémás sclerosis, fagyás stb.).

A lézer Doppler-flowmetria funkcionális vizsgálat, amely az élő szövet – bőr, nyálkahártyák, műtéti terület – vérátáramlását méri (9). A bőrben maximális vizsgálati mélység 1,5 mm, az átlagos pedig 0,4–0,8 mm, nyálkahártyák esetén ez a mélység 6 mm (1). Lényeges előnye, hogy olyan *nem invazív* módszer, amely a szövetek vérrel való ellátottságáról szolgáltat értékelhető adatokat, az eredmények pedig kvantifikálhatók (10). A lézer Doppler által mért mennyiség a flux – az adott térfogatú szövet vérátáramlásával (mm^3/sec.) egyenesen arányos mennyiség – mértékegysége a Perfusion Unit (perfúziós egység, P. U.).

A kapillármikroszkópos vizsgálatot videokamerával ellátott berendezéssel végeztük a betegek bal kezén a gyűrűsujj körömredőjén. A többi ujj lokalizált elváltozása esetén ezeket a területeket is megvizsgáltuk. A bőr áttetszőségének növelésére paraffinolajat használtunk. A vizsgálatok ülő helyzetben történtek, a beteg karját szívmagasságban tartva. A szobahőmérséklet konstans (21–24 °C), az alkalmazott nagyítás 10 × volt. Gyakorlati szempontból a kapillárisoknak három részét különböztettük meg: artériás, csúcsi és vénás szár. A legnagyobb átmérőt figyelembe véve tágult kapillárisnak a 20 μm felettit, míg ún. óriáskapillárisnak az 50 μm felettit tekintettük. Az általunk végzett mérések során az irodalmi adatoknak (8) megfelelően a vörösvérsejtoszlop szélességét regisztráltuk, illetve a körömredő kapillárisainak átlagos sűrűségét is vizsgáltuk (6).

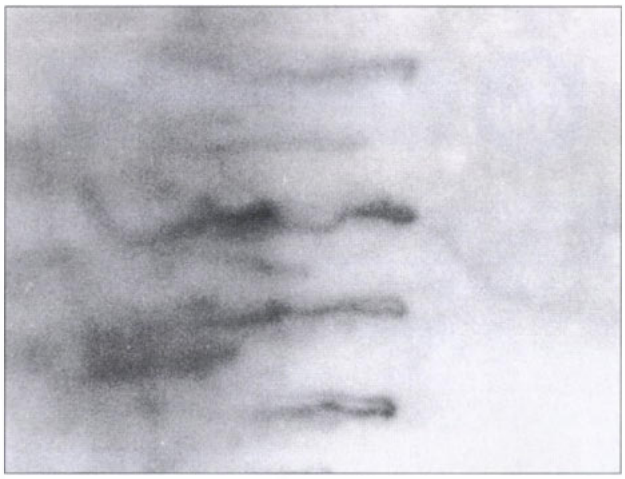
A lézer Doppler-mérések során először 20 perces alapmérést végeztünk. A bőr keringésének pontos méréséhez ún. provokációs próbákra volt szükség. A ma leginkább használatos módszer a postocclusiv reaktív hyperaemia mérése, amivel jól vizsgálható a beteg bőr-mikrocirkulációjának dinamikája, az erek kontraktilitásának megtartottsága, az esetleges microangiopathia jelenléte (4). Ezen megfontolásból az alapmérés után 1 percig, egy vérnyomásmérő mandzsettájának felhasználásával szupraszisztolés nyomással kompressziót alkalmaztunk, majd ezután 20 percig végeztük a méréseket.

Az összes beteg a vizsgálatba részletes szóbeli felvilágosítás után írásban egyezett bele a számára fájdalmatlan és veszélytelen vizsgálatokba.

Eredmények

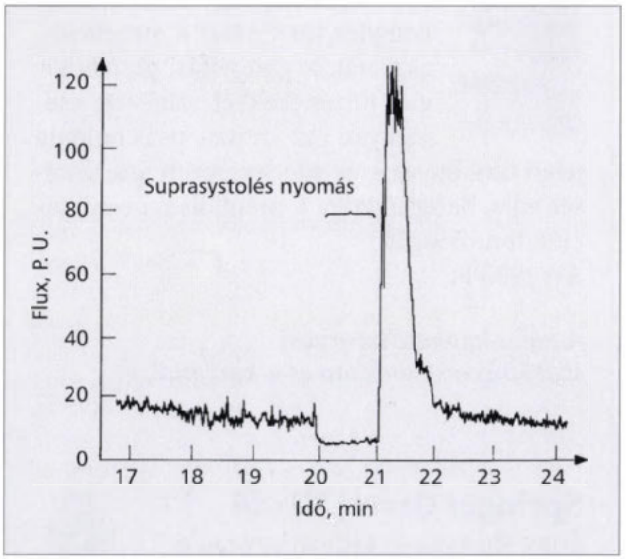
A rendszeresen visszajáró, gondozott Raynaud-szindrómás betegeink létszáma jelenleg 286 fő. A betegek 81%-ában (196 nő és 36 férfi, összesen 232 beteg) nem volt kimutatható a Raynaud-tünetcsoportot potenciálisan kiváltó alapbetegség. Az 54 szekunder Raynaud-szindrómás betegből 14-nél progresszív szisztémás sclerosis, 4 betegnél kevert kötőszöveti betegség, 2 betegnél Sjögren-szindróma, 2 betegnél dermatopolymyositis, 3 betegnél rheumatoid arthritis, 6 betegnél thoracic outlet szindróma, 2 betegnél hypothyreosis, 6 betegnél carpal tunnel szindróma, 8 betegnél vibrációs ártalom, 2 betegnél Bürger-kór, 5 betegnél fagyás volt az alapbetegség. A szekunder Raynaud-szindrómás betegek közül részletesen a progresszív szisztémás sclerosisos csoporttal (mind a 14 beteg nő) foglalkoztunk.

A primer Raynaud-szindrómás csoportban a körömredő legtágabb kapillárisának legszélesebb átmérőjét figyelembe véve az átlag 15 ± 4 mikrométer (range: 8–21) volt, ami gyakorlatilag nem különbözik a normál populációban mérhető értékektől. A progresszív szisztémás sclerosisos csoportban az átmérők átlaga szignifikánsan nagyobb, 43 ± 9 mikrométer (range: 18–54) volt ($p < 0,05$). A normális kapilláris-sűrűség 10–30 kapilláris/mm^2. Jellegzetes, normális kapilláris morfológiai képet az *1. ábrán* láthatunk. Az általunk vizsgált primer Raynaud-szindrómás betegek értékei is a normál tartományba estek (átlagosan 14,3±4,1 kapilláris/mm^2), addig a progresszív szisztémás sclerosisos csoportban átlagosan 6,4±3,5 kapillárist találtunk ($p < 0,05$). Ilyen, típusos kapillárisképet a *2. ábrán* láthatunk. A primer Raynaud-szindrómás nőbetegek esetében a lézer Doppler-méréssel társított reaktív hyperaemia-teszt során sem az alapértékekben (18,2 ± 6,2 P. U.), sem a reaktív hyperaemia nagyságában (a bazális áramláshoz képest mért átlagos 180%-os növekedés) nem észleltünk jelentős különbséget az irodalomban elfogadott értékekhez képest (11), ennek jellegzetes regisztrátumát a *3. ábrán* láthatjuk. A 14 vizsgált progresszív szisztémés sclerosisos betegnél jellemzően és szignifikánsan alacsonyabb volt a terhelés előtti alapkeringés mértéke (9,3 ± 3,3 P. U.) ($p < 0,05$) és a reaktív hyperaemia nagysága (a bazális áramláshoz képest mért átlagosan 20%-os emelkedés, ami normális esetben ennek 8–10-szerese) ($p < 0,01$), ilyen regisztrátumot mutat a *4. ábra*. A primer Raynaud-csoport betegei közül 18 (az összes primer Raynaud-szindrómás beteg kb. 8%-a) fiatal (23 ± 7 év) nőbetegnél találtunk 20 μm meghaladó legnagyobb átmérőjű, tehát tágult kapillárisokat. A primer Raynaud-csoportba tartozó, *de kapil-*

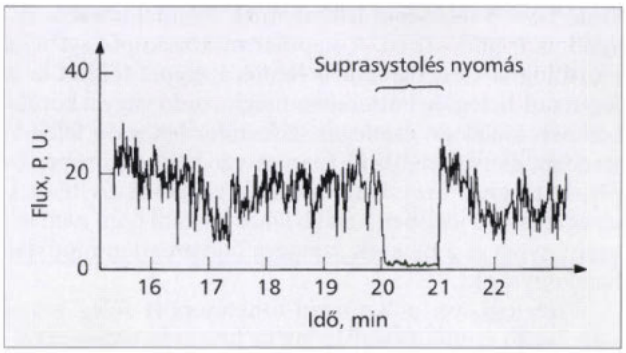


1. ábra: Normál kapilláris morfológia

2. ábra: Progresszív szisztémás sclerosisra jellemző óriáskapilláris diffúz avaszkularitással



3. ábra: Primer Raynaud-szindrómás beteg lézer Doppler-görbéje. Jól látható az occlusiót követő reaktív hyperaemiás csúcs



4. ábra: Progresszív szisztémás sclerosisos beteg lézer Doppler-görbéje. A reaktív hyperaemia mértéke minimális

láris morfológiai eltérést mutató ezen 18 nőbeteg lézer Doppler-mérési eredményei az átlag populációéval összehasonlíthatóak voltak.

A lézer Doppler- és a kapillármikroszkópos mérések elvégzése után 3 évig követtük betegeinket. Ez idő alatt a 18, izolált kapilláris morfológiai eltéréseket mutató nőbetegből 3 betegnél (kb. 17%), míg az ilyen eltérést nem mutató 214 primer Raynaud-szindrómás betegből 9 betegnél (kb. 4%) alakult ki a definitív progresszív szisztémás sclerosis, ami a gyakoriság tekintetében a két betegcsoport között szignifikáns ($p < 0,05$) különbséget jelent. Más szisztémás autoimmun betegség megjelenését nem tapasztaltuk.

Megbeszélés

A Raynaud-szindróma jelentős betegpopulációt érintő, kellemetlen tünetekkel járó betegség, melynek hátterében alkalmanként súlyos kórokok húzódhatnak meg. Ezért kifejezetten fontos a Raynaud-szindrómás tünetekkel jelentkező betegek gondos követése és az esetleges alapbetegség korai jeleinek kiszűrése. Az általunk gondozott beteganyagban észlelt relatíve alacsony szekunder Raynaud-szindróma-prevalenciának oka valószínűleg az ellátás sajátosságaiban rejlik. Raynaud-szakrendelésre általában jó állapotban lévő, egyébként panaszmentes betegeket küldenek a háziorvos kollégák. Az egyéb panaszokat is említő, szisztémás immun kórképre gyanús eseteket nagyrészt klinikánk immunszakrendelésére irányítják.

Az általunk klinikai és szerológiai vizsgálattal kiszűrt 35 nőbeteg és 19 férfibeteg követése különösen fontos a súlyos rendszerbetegségek szövődményeinek korai felismerése és kezelése céljából. Kiemelt jelentőségűnek bizonyul(ha)t a 18 fiatal nőbeteg szoros (további) követése, akiknél *egyéb eltérés nélkül kóros kapillárisképet* észleltünk. Ezen betegeknél szisztémás autoimmun kórkép kialakulását már rövid távon is nagyobb gyakorisággal tapasztaltuk, mint az ilyen eltérést nem mutató primer Raynaud-szindrómás betegek esetében; hosszú távú prospektív vizsgálatuk lehetővé tenné a kapillármikroszkópia–lézer Doppler-metodika prediktív értékének, használhatóságának megállapítását a szisztémás autoimmun betegség kialakulására nézve, primer Raynaud-szindróma esetén. A mikrocirkuláció említett modern vizsgá-

lómódszerei segítséget jelenthetnek a minél korábbi diagnózis felállításában. A kapillármikroszkópia statikus morfológiai vizsgálatként is fontos szerepet tölthet be a Raynaud-betegség hátterében meghúzódó vagy a későbbiekben kialakuló esetleges szekunder betegség felderítésében, illetve predikciójában. A vér keringési sebességének meghatározásával és hideg provokációs tesztek elvégzésével a jövőben tovább lehet javítani ezen nem invazív, gyors és a betegek számára fájdalmatlan módszer hatékonyságán.

Összefoglalva: a Raynaud-tünetcsoport főleg a női populációt érintő, általában enyhe betegség, amely alkalmanként súlyos rendszerbetegség részjelensége lehet. Ezért fontos minden Raynaud-szindrómás panaszokkal jelentkező beteg gondos utánkövetése. Primer Raynaud-esetek 10–30%-ából 2–10 év alatt szisztémás autoimmun megbetegedés alakulhat ki (ebből kb. 70% progresszív szisztémás sclerosis) (12). Az első vizsgálat során fontos a differenciáldiagnózis, mert együttes Raynaud-tünetcsoport, antinukleáris antitest-pozitivitás és kapilláris morfológiai eltérés induló poliszisztémás autoimmun kórképre gyanús. Elengedhetetlen ezen betegek további, rendszeres követése, részint az esetlegesen kialakuló szisztémás autoimmun betegség előrejelzése, korai felismerése, részint ezen betegségek, illetve szövődményeinek időben elkezdett kezelése céljából. További – hosszabb követéssel és nagyobb beteganyagon történő megerősítéssel végzett – tanulmányok szükségesek azon megfigyelésünk megerősítésére, miszerint kapillármikroszkópiával primer Raynaud-szindrómás betegeknél felfedhetők egyes kapilláris morfológiai eltérések, amelyek a későbbiekben potenciálisan szisztémás autoimmun kórkép megjelenését előrejelezhetik.

IRODALOM: 1. *Ahn, H., Lindhagen, J.:* Assesment of gastric blood flow with laser Doppler flowmetry. Scand. J. Gastroenterol., 1988, *23,* 1203–1206. – 2. *Bollinger, A.:* Contribution of dynamic microvascular studies to pathophysiology and diagnosis of Raynaud's phenomenon. Adv. Microcirc., 1985, *12,* 82–94. – 3. *Fitzgerald, O., Hess, G. V., O'Connor, G. T.:* Prospective study of the evolution of Raynaud's phenomenon. Am. J. Med., 1988, *84,* 718–726. – 4. *Franczek, U. K., Stengele, P.:* Cutaneous reactive hiperemian short term and long term type I. diabetes – continuous monitoring by a combined laser Doppler and transcutaneous oxygen probe. VASA, 1990, *19,* 8–14. – 5. *Harper, F. E., Maricq, H. R., Turner, R. E.:* A prospective study of Raynaud's phenomenon and early connective tissue disease – A five year report. Am. J. Med., 1982, *72,* 883–888. – 6. *Jünger, M., Frey-Schnewlin, G., Bollinger, A.:* Microvascular flow distribution and transcapillary distribution in patients with peripherial ischemia. Int. J. Microcirc.: Clin. Exp., 1989, *8,* 3–24. – 7. *LeRoy, E. C., Medsger, T. A. Jr.:* Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. Clin. Exp. Rheumatol., 1992, *10,* 485–488. – 8. *Mahler, F., Nagel, G., Saner, H., Kneubuhl, F.:* In vivo comparison of the nailfold capillary diameters as determined by using the erythrocyte column and FITC labelled albumin. Int. J. Microcirc.: Clin. Exp., 1983, *2,* 147–155. – 9. *Nilsson, G. E., Tenland, T., Öberg, P. A.:* Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow. IE Trans Biomed. Eng., 1980, *27,* 12–19. – 10. *Smits, G. J., Roman, R. J., Lombard, J. H.:* Evaluation of laser Doppler flowmetry as a measure of tissue blood flow. J. Appl. Physiol., 1986, *61,* 666–671. – 11. *Svensson, J., Jönsson, B. A.:* Laser Doppler flowmetry during hyperaemic reactions in the skin. Int. J. Microcirc.: Clin. Exp., 1987, *7,* 87–92. – 12. *Tufanelli, D. L., Winkelman, R. K.:* Systemic scleroderma: a clinical study of 727 cases. Arch. Dermatol., 1961, *84,* 359–367.

(Csiki Zoltán dr., *Debrecen,* Móricz Zs. krt. 22. 4004)

SLOVAKOFARMA HUNGARY

EVERIDEN® Antiepilepticum

Every Day
A Rohamtalan Napokért

Hatóanyag: 300 mg natrium valproicum
Monoterápiában vagy más antiepileptikummal kombinációban alkalmazható.
Javallatok: Generalisalt rohamok: petit-mal, pycnolepsias absance-ok, myoclonusos astaticus rohamok (Lennox-Gastaut-syndroma), salaam epilepsia (BNS-rohamok, West-syndroma, propulsiv PM, grand mal+petit mal, Partialis (focalis) rohamok: motoros rohamok (Jackson roham, adhesiv rohamok), psychomotoros rohamok, partialis secunder generalisalódó rohamok.
Ellenjavallatok: Készítménnyel szembeni túlérzékenység. Máj vagy hasnyálmirigy-működés zavara, thrombocytopenia, vérzéses diathesis, terhesség, szoptatás.
Figyelmeztetések: A kezelés előtt, majd kéthavonta, illetve az adag emelése után ellenőrizni kell a májfunkciót, véralvadás idejét, trombocyta-aggregatiot és a fibrinogén szintet.
Mellékhatások: Gastrointestinalis panaszok, véralvadási zavarok, ritkán májkárosodás. Barbiturátokkal történő kombinált alkalmazáskor magatartási zavart okozhat.
Adagolás: individuális.
Felnőtt kezdő adag napi 600 mg, amely háromnaponta 150 mg-mal emelhető 900-1500 mg-ig.
Gyermek szokásos napi adag általában 20-30 mg/ttkg.
További információért forduljon képviseleti irodánkhoz!

1045 Budapest, Berlini út 47-49.
Tel.: (06-1) 369-2693
Fax: (06-1) 369-0060

OGYI eng. szám: K-1296

Csabai Márta–Molnár Péter

Egészség, betegség, gyógyítás

(Az orvosi pszichológia tankönyve)

Az egészségi állapot változásai, az egészség-betegség folyamatának komplex történései, a megelőzés, akárcsak a gyógyítás, pszichológiai történésekkel színezett események. Az orvosi pszichológia jelen tankönyve ezek rendszerezett áttekintését adja, hangsúlyozva a mentális reprezentációk fontosságát.

Ár: 1980 Ft

A kötet kapható az orvosi szakkönyvesboltokban és a kiadónál.

Springer Orvosi Kiadó
1088 Budapest, Múzeum utca 9.
Tel.: 266-0958, fax: 266-4775

A NOVYNETTE és a REGULON fogamzásgátló tabletták fejlesztését az Európai Uniós előírások figyelembevételével, két gyógyszergyár, a német Grünenthal GmbH és a Richter Gedeon Rt. végezte.

NOVYNETTE®

alacsony ösztrogénnel kombinált dezogesztrel tartalmú filmtabletta

A NOVYNETTE összetétele (20 μg etinil-ösztradiol + 150 μg dezogesztrel) és a tapasztalatok alapján az ösztrogén túlsúlyos hormonstátuszú nőknek javasolt.

REGULON®

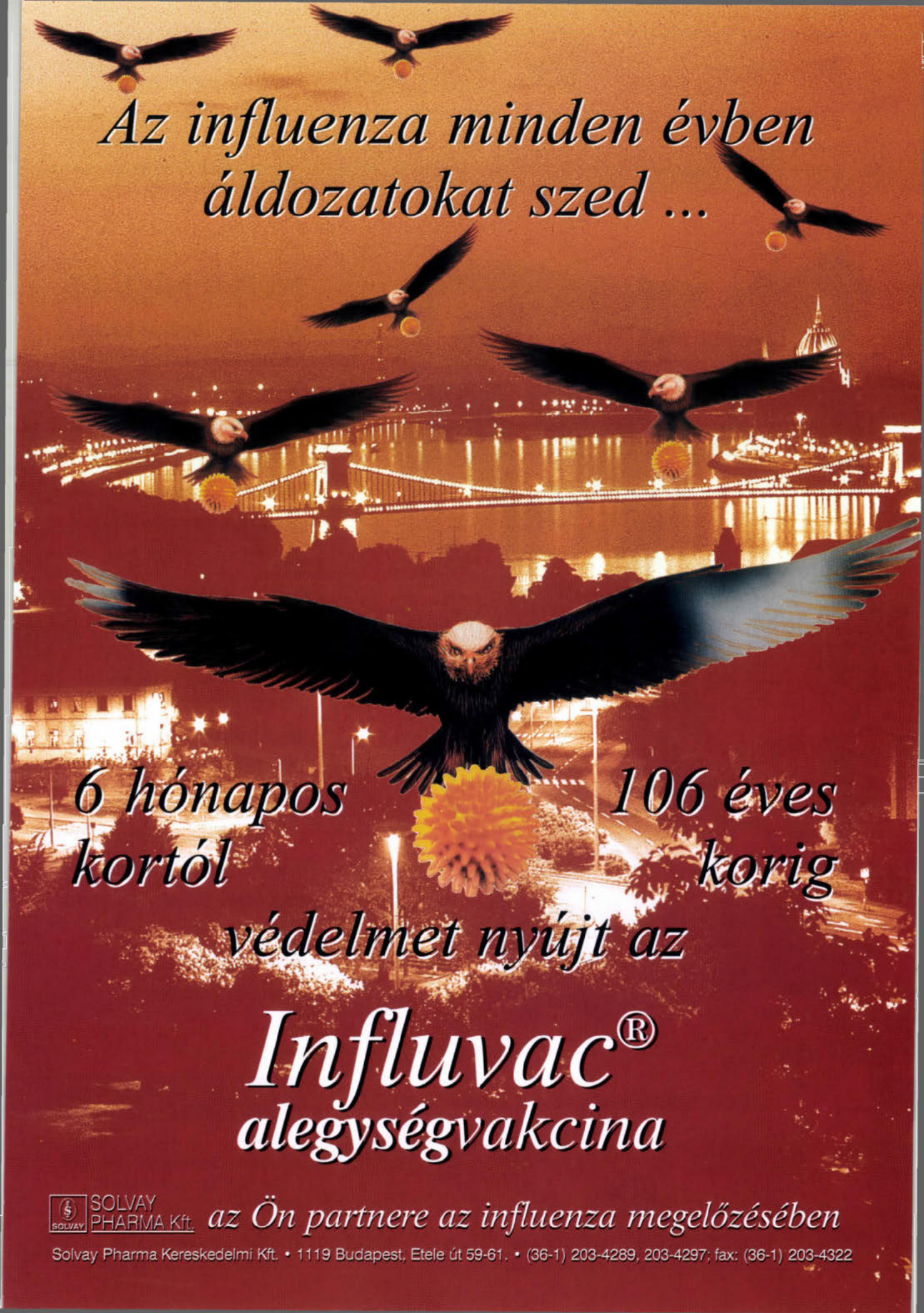
dezogesztrel tartalmú filmtabletta

A REGULON összetétele (30 μg etinil-ösztradiol + 150 μg dezogesztrel) és a tapasztalatok alapján a kiegyensúlyozott hormonstátuszú nőknek javasolt.

„A virágnak megtiltani nem lehet...“!

RICHTER GEDEON RT.

Bővebb felvilágosításért, kérjük forduljon osztályunkhoz:
Richter Gedeon Rt.,
Nőgyógyászati Marketing Osztály
1103 Budapest, Gyömrői út 44.
Telefon: 431-4388; Fax: 431-4449


Az influenza minden évben
áldozatokat szed ...
6 hónapos
kortól
106 éves
korig
védelmet nyújt az
Influvac®
alegységvakcina
SOLVAY
PHARMA Kft.
az Ön partnere az influenza megelőzésében
Solvay Pharma Kereskedelmi Kft. • 1119 Budapest, Etele út 59-61. • (36-1) 203-4289, 203-4297; fax: (36-1) 203-4322

A glükózanyagcsere és inzulinszenzitivitás vizsgálata a növekedési hormonkezelt Turner-szindrómás betegeknél

Ságodi László dr., Barkai László dr. és Vámosi Ildikó dr.[1]

Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház-Rendelőintézet, Miskolc, Gyermekegészségügyi Központ
(vezető főorvos: Sólyom Enikő dr.)
Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Budapest, II. Gyermekgyógyászati Tanszék
(tanszékvezető: Nagy Kálmán dr.),
Klinikai Laboratórium (osztályvezető főorvos: Vámosi Ildikó dr.)[1]

A szerzők 20 növekedési hormonnal kezelt Turner-szindrómás betegnél végeztek szénhidrátanyagcsere-vizsgálatokat. Céljuk, hogy megítéljék az orális cukorterhelésre kapott glükóz- és inzulinválaszokat a 9 prepubertás- és 11 pubertáskorú Turner-szindrómás leánynál. Az eredményeket azonos korú és testösszetételű egészséges 38 leány eredményeivel hasonlították össze. Megállapították, hogy a prepubertás- és pubertáskorú gyermekek orális cukorterhelésre kapott glükózválaszai nem különböztek sem a betegek két alcsoportja között, sem a kontrollokéhoz képest. A glykaemiás kontroll és az inzulinszenzitivitás-csökkenés nem mutat összefüggést a humán növekedési hormonkezeléssel. A Turner-szindrómás betegeknél alkalmazott nagy dózisú növekedési hormonkezelés nem eredményezte a csökkent glükóztolerancia nagyobb arányú fellépését. A kezelés alatt észlelt hyperinsulinaemia miatt azonban a szerzők indokoltnak tartják a szénhidrát-anyagcsere rendszeres ellenőrzését.

Kulcsszavak: Turner-szindróma, inzulinrezisztencia, inzulinszenzitivitás, csökkent glükóztolerancia, növekedési hormon

Glycaemic control and insulin sensitivity in girls treated with growth hormone for Turner syndrome. The authors investigated the effect of growth hormone treatment on 20 Turner syndrome patients. The aim was to assess glucose and insulin responses to oral glucose loading in 9 prepubertal and 11 pubertal patients with Turner syndrome. Thirty eight healthy subjects matched for chronological age and BMI were selected as controls. Similar glucose responses were observed in the prepubertal and postpubertal patients groups and no difference was found between patients and controls. No correlation was observed between glycaemic control of insulin sensitivity and growth hormone treatment. Although the supraphysiological doses of growth hormone did not result in substantial impairement in glucose tolerance, it is concluded that hyperinsulinaemia could be a consequence of the treatment and regular check up for glycaemic control is needed in these patients.

Key words: Turner syndrome, insulin resistance, insulin sensitivity, impaired glucose tolerance, growth hormone

Az alacsony termet a Turner-szindrómás betegek 95–100%-nál megtalálható. A Turner-szindrómás nők általában 20–25 cm-rel kisebbek, mint a kortársaik (40). Az extrém alacsony termet és az ezzel járó pszichoszociális problémák enyhítésére széles körben alkalmazzák a növekedési hormonkezelést (24, 29). Bár a betegséghez társuló növekedési zavar etiológiája ismeretlen, a nemzetközi és a hazai tapasztlatok alapján a növekedési hormonkezelés magában vagy oxandrolonnal való kombinációban javítja a végmagasságot (12, 38, 39). Az ösztrogénnel történő pubertás indukciójával egy időben rendszerint megtörténik a növekedési hormon dózisának további emelése. A tartósan és magas dózisban alkalmazott növekedési hormonkezelés hatására előbb-utóbb kialakulhat az inzulinrezisztencia (3, 5). Amennyiben más hatások is szerepet kapnak és ezek hozzáadódnak az inzulinrezisztenciához, kialakulhat a csökkent glükóztolerancia, majd a folyamat elvezethet a nem inzulindependens diabetes mellitus (NIDDM) fellépéséhez (4, 18, 37, 41).

Az egészséges leányok pubertása alatt ugyancsak stimulálódik a növekedési hormonszekréció az endogén gonadális ösztrogén fokozott termelésére. Az emelkedett növekedési hormonszintek diabetogén hatására a fellépő kompenzációs hyperinsulinaemia biztosítja a normoglykaemiát (1, 4). A nemi érés alatt bekövetkezett hormonális változások egyik eredménye a pubertás alatti magasságnyerés. A szérum IGF-1 és az inzulinszintek a nemi érés befejezése után visszacsökkennek a prepubertális szintre (34).

A Turner-szindrómás betegeket kezelő szakembereket foglalkoztatja az a kérdés, vajon a nagy dózisú humán növekedési hormonkezelés okozta antiinzulin-hatás hozzájárul-e a szénhidrát-anyagcsere romlásához. A nemzetközi irodalmi adatok szerint a növekedési hormon magas dózisával kezelt leányoknál a tartósan fennálló inzulinrezisztencia kóros hatású lehet a glükózmetabolizmusra (11, 19). Ha figyelembe vesszük azt a tényt, hogy a Turner-szindrómában egyébként is gyakrabban fordul elő a csökkent glükóztolerancia és a 2. típusú diabetes mellitus, így a növekedési hormonkezelés alatti szénhidrátanyagcsere-vizsgálatok jelentősége tovább fokozódik. Jelen közleményünkben célunk a humán növekedési hormonkezelés szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatásának vizsgálata a prepubertás- és pubertáskorú Turner-szindrómás gyermekeknél. Az eredményeket a hasonló korú és testtömegű egészséges leányok vizsgálati eredményeivel hasonlítottuk össze.

Betegek és módszerek

Húsz Turner-szindrómás betegnél vizsgáltuk a növekedést javító kezelés szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatását. A betegek karyotypusa a következő: 11 esetben 45X, 8 esetben 45X/46XX vagy más mozaicizmus, 1 esetben 46XX deletio.

Az átlagéletkor 12,16 ± 4,75 év. Az átlagcsontkor 10,94 ± 4,3 év. A növekedési hormont 0,6–1,3 IU/kg/hét dózisban alkalmazzuk, átlagosan 3,0 ± 1,36 éve (1–5 év). A beadás szubkután történik, mindennap, lefekvés előtt. Ha a gyermek a 9. életévét betöltötte és csontkora retardált, a terápiát oxandrolonnal egészítettük ki 0,05 mg/kg/nap dózisban. Az ösztrogén hormonpótlást 12–15 éves korban vezetjük be, ha a csontkor elérte a 11 évet. Minden esetben 17-β-ösztradiolt alkalmazunk a pubertás indukciójára. A 12 éves kortól az általunk alkalmazott kezdő dózis 10 μg/kg/nap. A betegeket két alcsoportra osztottuk: prepubertáskorú betegek alcsoportja, n = 9, átlagéletkoruk 8,28 ± 3,5 év, átlagcsontkoruk 7,6 ± 3,8 év. A BMI (testtömegindex) 17,2 ± 3,37. A pubertáskorú betegek alcsoportja: n = 11, átlagéletkoruk 14,72 ± 2,2 év, átlagcsontkoruk 13,03 ± 0,96 év. Az átlag-BMI 16,8 ± 1,7. A 38 egészséges, életkornak és BMI-nek megfelelő kontrollok értékeit hasonlítottuk össze a Turner-szindrómás betegek értékeivel. A kontrollcsoportban 18 prepubertás- és 20 pubertáskorú egészséges leány adatait rögzítettük. A prepubertáskorú kontrollleányok életkora 8,4 ± 3,0 év, a pubertáskorú leányok életkora 14,8 ± 2,3 év. A prepubertás kontrollcsoport BMI: 16,6 ± 1,8; a pubertás kontrolloké: 16,6 ± 1,9. A csontkor meghatározására Tanner–Whitehouse-módszert alkalmaztuk (TW2-RUS). Az auxológiai értékeket átlag ± SD-ban adjuk meg.

Valamennyi betegnél orális cukorterhelést (OGTT) végeztünk. Az OGTT-vizsgálatokat 1,75 gramm/kg glükózmennyiséggel, maximum 50 grammal végeztük. Vérvételek 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 percenként történtek. A vércukor meghatározása glükóz-oxidációs módszerrel, a széruminzulin meghatározása Elisa-módszerrel történt. Fruktózamin-szintek meghatározását (Roche) használtuk a glykaemia ellenőrzésére.

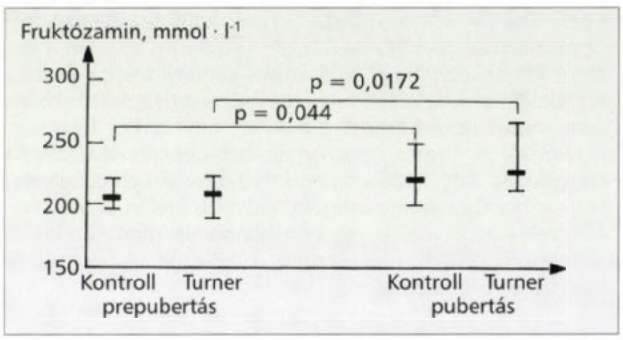
Σglükózértéke egyenlő az OGTT összes glükózértékének a mennyiségével, Σinzulin az összes inzulinok mennyiségével egyenlő. Az Σinzulin/Σglükóz arány az OGTT utáni 3 óra alatti inzulin integrált mennyiségének és a glükóz integrált mennyiségének aránya.

A csoportok összehasonlítására a Wilcoxon-tesztet alkalmaztuk, az eredményeket a medián és a 95% konfidencia intervallum megadásával jellemeztük. A p értéket 0,05 alatt tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

Az orális cukorterhelés (OGTT) során észlelt vércukorértékeket az *1.* és *2. táblázat*ban tüntettük fel. Az *1. táblázat* a prepubertáskorú Turner-szindrómás betegek és az egészséges kontrollok vércukor medián és a 95% konfidencia intervallum (medián [95% CI]) értékeit mutatja. A *2. táblázat*ban az OGTT során észlelt, pubertáskorú betegek és az egészséges kontrollok vércukorértékeit tüntettük fel (medián [95% CI)]. Az OGTT alatt a vércukorértékek nem mutattak eltérést a Turner-szindrómás betegek és az egészséges kontrollok között, sem a prepubertás, sem a pubertás alcsoportban. Nem találtunk a pubertáskorú Turner-szindrómás leányok és a pubertáskorú egészséges leányok vércukorértékei között szignifikáns különbséget. Az éhgyomri vércukorértékek minden betegnél és kontrollnál a normális szóráson belül voltak. Egy pubertásban lévő betegnél találtunk csökkent glükóztoleranciát (120' glükóz–8,2 mmol/l).

A fruktózaminszintek *(1. ábra)* szignifikánsan magasabbak voltak a pubertáskorú egyéneknél, mint a prepubertáskorú betegeknél és az egészséges kontrollokban. Nem találtunk szignifikáns különbséget a prepubertás és pubertás alcsoporton belül a betegek és a kontrollok fruktózaminszintjei között.



1. ábra: A növekedési hormonkezelés alatti fruktózamin-szintek (medián, 95% CI)

A *2. ábrán* tüntettük fel az OGTT alatti Σinzulin/Σglükóz arányokat. Az Σinzulin/Σglükóz arány szignifikánsan magasabb volt a pubertáskorú Turner-szindrómás leá-

1. táblázat: A prepubertáskorú betegek és kontrollok OGTT alatti vércukorértékei (medián, 95% CI)

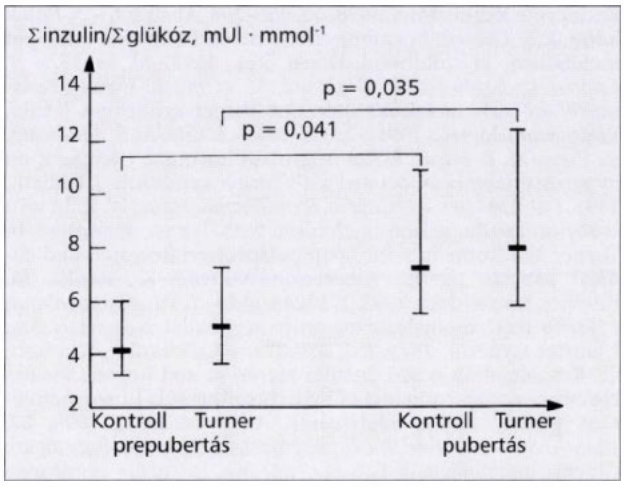
Csoportok	Vércukorértékek (mmol/l) a vérvételek időpontjában (perc)						
	0	30	60	90	120	150	180
Kontroll	4,2 (4,6–3,8)	7,1 (8,2–5,9)	6,3 (7,2–5,1)	5,9 (6,8–5,0)	5,3 (6,3–4,8)	5,0 (5,7–4,6)	4,8 (5,2–4,4)
TS betegségek	3,8 (4,3–3,3)	7,4 (8,8–5,9)	6,2 (8,0–4,4)	5,7 (7,0–4,7)	5,4 (6,4–4,5)	4,9 (5,8–4,0)	4,5 (5,4–3,6)

TS betegek: Turner-szindrómás betegek

2. táblázat: A pubertáskorú betegek és kontrollok OGTT alatti vércukorértékei (medián, 95% CI)

Csoportok	Vércukorértékek (mmol/l) a vérvételek időpontjában (perc)						
	0	30	60	90	120	150	180
Kontroll	4,3 (4,6–4,1)	7,1 (8,2–5,9)	6,0 (7,0–5,0)	5,9 (6,8–5,0)	5,3 (6,3–4,8)	5,0 (5,7–4,6)	4,8 (5,2–4,4)
TS betegségek	4,2 (4,7–3,8)	6,4 (7,3–5,5)	6,5 (7,3–5,7)	5,7 (7,0–4,7)	5,4 (6,4–4,5)	4,9 (5,8–4,0)	4,5 (5,4–3,6)

TS betegek: Turner-szindrómás betegek



2. ábra: Az OGTT alatti Σinzulin/Σglükóz arányok (medián, 95% CI)

nyok között, mint a prepubertáskorúak között (medián [95% CI]); [7,9 (5,8–12,3) vs. 5,0 (3,6–7,2) mUl · mmol^{-1}, p=0,035]. Szignifikánsan magasabb volt a Σinzulin/ Σglükóz arány a pubertáskorú egészséges kontrolloknál, mint a prepubertás korú egészséges kontrolloknál [7,2 (5,5–10,9) vs. 4,1 (3,2–6,0) mUl · mmol^{-1}, p = 0,041]. Nem volt szignifikáns különbség a betegek és a kontrollok Σinzulin/Σglükóz aránya között.

Megbeszélés

A Turner-szindrómáról szóló összefoglalók gyakran utalnak a betegségben előforduló szénhidrátanyagcserezavar emelkedett incidenciájára. *Forbes* és *Engel* közleménye óta ismertté vált az a tény, hogy a csökkent glükóztolerancia és a diabetes mellitus gyakrabban fordul elő a gonaddysgenesisben, mint az egészséges női populációban (9, 14, 21, 26). E közlést követően több kutató beszámolt a csökkent glükóztolerancia és a diabetes mellitus magas incidenciájáról Turner-szindrómában (7, 13, 25). A csökkent glükóztolerancia magas előfordulása ellenére diabetes mellitus ritkán fejlődik ki gyermekkorban, illetve serdülőkorban. Általában a 30. életév felett manifesztálódik a 2. típusú diabetes mellitus kifejlődése a gonaddysgenesisben.

Az irodalmi adatok alapján nincs arra utalás, hogy a női gonaddysgenesisben gyakrabban lennének azon autoimmun reakciók, amelyek a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek pusztulásához vezetnének és az 1. típusú cukorbetegséget okozná (20). Az immunológiai okok miatt bekövetkező diabetes mellitus 1. típusára jellemző szigetsejtellenes antitest, inzulinellenes autoantitest vagy a B8 és Bw15 HLA gének a Turner-szindrómás betegekben nem mutathatók ki gyakrabban, mint a női populációban (3).

A csökkent glükóztolerancia és a 2. típusú diabetes mellitus gyakran kapcsolódik az obesitashoz. A Turner-szindrómás betegeknél az alacsony termet miatt fennálló relatív kövérség hajlamosít a nem inzulindependens diabetes mellitus (NIDDM) kialakulására, mint ahogyan a növekedési hormon diabetogén hatása is hozzájárulhat a szénhidrát-metabolizmus romlásához (8, 22, 36). Így adódik a kérdés, vajon a gonaddysgenesises betegeknél a túlsúly vagy a növekedési hormon nagy dózisban történő alkalmazása felelőssé tehető-e a glükózanyagcsere zavaráért? Valószínűen e két tényezőn kívül még több, így a genetikai tényezők, táplálkozási szokások, a test zsírtömege, a pubertás stádiuma, az életkor, a kövérség fennállásának tartama is szerepet játszik a patogenezisben (10,36). A kutatók abban megegyeznek, hogy a NIDDM patogenezisében fontos tényező az inzulinrezisztencia tartós fennállása (33).

Az egészséges gyermekek nemi érése alatt is kialakul átmentileg a célszervek inzulinnal szembeni érzékenységének a csökkenése. A pubertás idején a megemelkedett ösztrogént követően fellép egy pozitív feed back, amely hatására a pubertás folyamata kifejlődik. Az ösztrogén a növekedési hormonszekréció fokozásával nemcsak a lineáris növekedést gyorsítja fel, hanem inzulin-inszenzitivitást is indukál, amely az inzulinnak mind a hepaticus, mind a perifériás hatását érinti (8, 35). Hyperglykaemiás clamp és az orális glükózterheléses vizsgálatokkal igazolták, hogy a pubertás idején fellépő inzulinrezisztencát kompenzálja az inzulin fokozott szekréciója, mely által ellensúlyozódik az inzulinhatás csökkenése (6). Ezek az elváltozások teljesen fiziológiásak és szükségesek a normális növekedés és fejlődés számára. A megnövekedett növekedési hormon hatására fokozódik az inzulin és az IGF-1 (insulin like growth factor-1) termelése, csökken az IGFBP-1 (insulin like growth factor binding protein-1) szintje. A szupprimált IGFBP-1 tovább fokozza az IGF-1 szekrécióját és így annak növekedést javító hatását (34). A pubertáskor inzulinrezisztenciája és a kompenzációs hyperinsulinaemia a felnőttkorra megszűnik.

A növekedési hormonnal kezelt Turner-szindrómás betegeknél az orális glükózterhelés vagy a hyperglykaemiás clamp vizsgálatokra kapott hyperinsulinaemiás válaszok az inzulinnal szemben csökkent szenzitivitást mutatnak. Az inzulinszintek, a C peptid-szintekkel együtt emelkednek, amely a béta-sejtek fokozott működésére utal (4). A pancreas béta-sejtjeiben történő fokozott inzulinszekréció és kis fokban az inzulin-clearance csökkenése biztosítja a glükóztolerancia megmaradását (23). A vizsgálatok során észlelt növekedési hormon antiinzulin hatása alapján egyes szerzők úgy gondolják, hogy e terápiának szerepe lehet az inzulinrezisztencia kialakulásában (15, 17, 28). A több éven keresztül növekedési hormonnal kezelt betegek egy részénél fellépett a hyperinsulinaemia anélkül, hogy csökkent volna a glükóztolerancia, vagy a 2. típusú diabetes mellitus manifesztációja (16, 27, 32). Beszámoltak a fellépett hyperinsulinaemia mértékének fokozódásáról, de a kezelést követő hosszabb idő utáni inzulinszenzitivitás normalizálódásáról is.

A Turner-szindrómában a glükózmetabolizmusra vonatkozó néhány vizsgálat ellentétes eredményei, melyek az eltérő módszerek alkalmazásából és a betegek eltérő életkorából adódnak, felvetik a lehetőségét annak, hogy az izolált hyperinsulinaemia átmeneti, és esetleg a korai anyagcserezavar nem jár későbbi következményekkel. Ezért vizsgáltuk azokat a paramétereket, amelyeket esetleg a növekedési hormonkezelés változtatott meg.

Vizsgáltuk a glikált hemoglobin és a cukorterhelésre kapott szérumglükóz- és inzulinválaszokat. Az auxológiai paraméterek változásán kívül, elsősorban a növekedési hormonnak a csontérésre és a szénhidrát-anyagcserére való hatását vizsgáltuk. A prepubertásban és a pubertásban lévő gyermekek OGTT glükózválasza nem különbözött sem a Turner-, sem az egészséges kontroll csoporton belül. A plazmaglükóz-fruktózamin-szintek és az inzulin/glükóz arány, valamint a humán növekedési hormonkezelés tartama és dózisa között korreláció nem mutatható ki. A növekedési hormonnal kezelt Turner-szindrómás betegekben megfigyelhető a szénhidrát-anyagcsere serdülőkori változása. A szénhidrátanyagcsere-egyensúly serdülőkori romlása az inzulinérzékenység fiziológiás csökkenésének tulajdonítható. A szénhidrát-anyagcsere és az inzulinérzékenység romlása nem mutat összefüggést a növekedési hormonkezeléssel. Valószínűleg a testzsírcsökkenés fontos szerepet játszik a terápia utáni inzulinrezisztencia megszűnésében, vagy megmaradása, illetve fokozódása esetén egyéb tényezőkkel együtt a hyperinsulinaemia progressziójához vezet. A növekedés sebessége kezelésünk hatására felgyorsult, a vetített végmagasság valamennyi betegnél javult. A csontérés rapid felgyorsulást nem mutatott még az 5 éves kezelt betegeknél sem. Nem észleltük a csökkent glükóztolerancia nagyobb arányú fellépését.

A kedvező vizsgálati eredményeink ellenére a magas dózisú növekedési hormonkezelés során észlelt hyperinsulinaemiás betegeket tovább kell ellenőrizni, különösen a növekedési hormonkezelés mellett szexuálszteroid hormonpótló kezelésben részesülteket (30, 31, 42). Lehet, hogy a növekedési hormonkezelés egy kedvező hepaticus inzulinrezisztenciát indukál a perifériás inzulinszenzitivitás csak enyhe változtatásával. Természetesen, ha az inzulinrezisztencia tartós és tovább csökken az inzulinszenzitivitás és az inzulin-clearance, vagyis a kompenzációs mechanizmusok kimerülnek, akkor számolni kell a csökkent glükóztolerancia és a diabetes kockázatával. Messzemenő következtetéseket azonban az észlelt inzulinrezisztencia fennállásából nem lehet levonni. Bár a nagy dózisban alkalmazott növekedési hormonkezelés nem eredményezte a csökkent glükóztolerancia nagyobb arányú fellépését, de a gyakran észlelt inzulinrezisztencia alapján indokolt a szénhidrát-anyagcsere rendszeres ellenőrzése a tartós növekedési hormonkezelés alatt és után. A növekedési hormonterápiának nem volt kedvezőtlen hatása, de az egy betegnél előforduló glükóztolerancia, valamint az irodalmi ajánlások alapján célszerűnek látjuk a növekedést javító kezelés elkezdésekor és azt követően évente elvégezni az OGTT-vel a glükóz és inzulin szintjének ellenőrzését. Ugyancsak indokoltnak tartjuk a kezelés előtt elvégezni az 1. típusú diabetes mellitust megjósló immunmarkerek elvégzését. Az utóbbi vizsgálatokkal ki lehetne szűrni a diabetes mellitus számára nagy rizikójú betegeket (2). E betegek növekedési hormonkezelésből való kizárása biztosítja a diabetes fellépésének az elkerülését vagy annak prolongálását (3).

IRODALOM: 1. *Amiel, S. A., Caprio, S., Sherwin, R. S. és mtsai:* Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1991, *72,* 277–282. – 2. *Barkai, L., Ságodi, L., Luczai, A. és mtsa.:* IDDM associated Turner syndrome: Treat or not to treat with hGH? Endocrine Regulations, 1998, *32,* 205–206. Abstract. – 3. *Bougnéres, P. F.:* Growth hormone effects on carbohydrate and lipid metabolism in childhood. Horm. Res., 1993, *40,* 31–33. – 4. *Caprio, S., Boulware, S., Diamond, M. és mtsai:* Insulin resistance: an early metabolic defect of Turner syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1991, *72,* 832–836. – 5. *Caprio, S., Boulware, S., Press, M. és mtsai:* Effect of growth hormone treatment on hyperinsulinemia associated with Turner syndrome. J. Pediatr., 1992, *120,* 238–243. – 6. *Caprio, S. and Tamborlane, W. V.:* In vivo study on insulin action in children with Turner syndrome. In Turner syndrome in a life span perspective: Research and clinical aspects. Szerk.: Albertsson-Wikland K., Ranke, M. Elsevier, Amsterdam. 1995, 275–283. old. – 7. *Van Campenhout, J., Rasio, E.:* Carbohydrate tolerance in gonadal dysgenesis. Am. J. Obstet. Gynecol., 1979, *135,* 863–875. – 8. *Cerutti, F., Sacchetti, C., Bessone, A. és mtsai:* Insulin secretion and hepatic insulin clearence as determinants of hyperinsulinaemia in normotolerant grossly obese adolescents. Acta Paediatr., 1998, *87,* 1045–1050. – 9. *Chiumello, G., Bognetti, E., Bonfanti, B. és mtsai:* Glucose metabolism in Turner syndrome. In Turner syndrome: Growth promoting therapies. Szerk.: Ranke, M. B., Rosenfeld, R. G. 1991, 47–49. old. – 10. *Cicognani, A., Mazzanti, L., Tassinari, D. és mtsai:* Differences in carbohydrate tolerance in Turner syndrome dependig on age and karyotype. Eur. J. Pediatr., 1988, *148,* 64–68. – 11. *Cortin, G., Kogut, M.:* Carbohydrate intolerance in gonadal dysgenesis: evidence for insulin resistance and hyperglucagonemia. Horm. Res., 1985, *22,* 260–269. – 12. *Dacou-Voutetakis, C., Karavanaki, K., Petrou és mtsai:* The growth pattern and final height of girls with Turner syndrome with and without human growth hormone treatment. Pediatrics, 1998, *101,* 663–668. – 13. *Darrell, M. W., Rosenfeld, R. G. and the Genentech Turner Collaborative Group:* Effect of GH and oxandrolone on carbohydrate and lipid metabolism. In Turner syndrome: Growth promoting therapies. Szerk.: Ranke, M. B., Rosedfeld, R. G., Amsterdam. 1991, 269–274. old. – 14. *Forbes, A. P., Engel, B.:* The high incidence of diabetes mellitus in 41 patients with gonadal dysgenesis and their close relatives. Metabolism, 1963, *12,* 420–36. – 15. *Georgopoulus, N., Papathanasiou, A., Dracopoulou, M. és mtsai:* Growth velocity, SmC values, and glucose tolerance in girls with Turner syndrome on hGH for 0,5 to 3 years. Horm. Res., 1990, *33* (suppl. 3), 59. – 16. *Georgopoulos, N., Voutetakis, A., Maniati-Christidi, M. és mtsai:* Glucose tolerance and insulin secretion in girls with Turner syndrome (TS) prior to hGH therapy (hGHRx), during long-term hGHRx and after hGHRx termination. Horm. Res., 1998, *50* (suppl. 3), 73. – 17. *Haeusler, G., Schmitt, K., Blümel, P. és mtsai:* Insulin, SHBG and IGFBP-1 in patients with Turner syndrome before during therapy with GH alone and in combination with oxandrolone. In Turner syndrome in a life span perspective: Research and clinical aspects. Szerk.: Albertsson-Wikland, K., Ranke, M. Elsevier, Amsterdam. 1995, 313–320. old. – 18. *Haeusler, G., Frisch, H., Growth hormone in Turner syndrome:* Short-term and long-term effects on metabolic parameters. Clin. Endocrinol., 1992, *38,* 247–254. – 19. *Heinze, E., Schlickenrieder, J., Holl, R. W., Ebert, E.:* Reduced secretion of GIP (gastric inhibitory polypeptide) in Turner patients with impaired glucose tolerance. Eur. J. Pediatr., 1991, *150,* 339–142. – 20. *Holl, R. W., Heinze, E.:* Gestörte Glukosetoleranz und Diabetes mellitus bei Ullrich-Turner-Syndrom. Monatsschr. Kinderheilkd., 1991, *139,* 676–680. – 21. *Menzinger, G., Fallucca, R., Andreani, D.:* Gonadal dysgnesis and diabetes. Lancet, 1966, *I,* 1269. – 22. *Modan, M., Halkin, H., Almog, S. és mtsai:* Hyperinsulinaemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. J. Clin. Invest., 1985, *75,* 809–817. – 23. *Monti, L. D., Brambilla, A., Caumo, A., és mtsai:* Glucose turnover and insulin clearance after growth hormone treatment in girls with Turner's syndrome. Metabolism, 1997, *46,* 1482–1488. – 24. *de Muinck Keizer-Schrama, S. M. P. F., Rikken, B., Wynne, H. J. és mtsai,* valamint a *Dutch Growth Hormone Working Group:* Dose-response study of biosynthetic human growth hormone (GH) in GH-deficient children: effects on auxological parameters. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1992, *74,* 898–905. – 25. *Peneva, L., Slavova, R., Jelev, J.:* On a case of Turner's syndrome with diabetes mellitus. Endocrinologie, 1973, *10,* 261–263. – 26. *Polychronakos, C., Letarte, J., Collu, R. és mtsai:* Carbohydrate into-lerance in children and adolescents with Turner syndrome. J. Pediatr., 1980,

96, 1009–1014. – 27. *Quigley, Dh. A., Anglin, G., Chipman, J. J.:* Growth hormone does not impair carbohydrate tolerance in patients with Turner syndrome. Pediatric Academic Societies, 1998 Annual Meeting. New Orleans. Abstract 471. – 28. *Rosenfeld, R., Wilson, D., Dollar, L. és mtsai:* Both human pituitary growth hormone and recombinant DNA-derived human growth hormone cause insulin resistance at a postreceptor site. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1982, *54,* 1033–1037. – 29. *Rosenfeld, R. G., Tesch, L. G., Rodriguez-Rigau, L. J. és mtsai:* Recommendations for diagnosis, treatment, and management of individuals with Turner syndrome. J. Pediatr., 1995, *126,* 242–245. – 31. *Ságodi L.:* Szemléletváltozás a Turner-szindróma felfogásában, diagnosztikájában és kezelésében. Orvosképzés, 1996, *71,* 345–351. – 32. *Ságodi, L., Barkai, L., Vámosi, I.:* Glycaemic control and insulin sensitivity in prepubertal and pubertal girls treated growth hormone for Turner syndrome. World Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology. Helsinki. Book of abstracts. 1998. P. W7.3. Abstract. – 33. *Salomon, F., Cuneo, R. C., Sönksen, P. H.:* Insulin sensitivity and insulin resistance in growth-hormone-deficient adults. Horm. Res., 1993, *40,* 34–36. – 34. *Savage, M. O., Smith, C. P., Dunger, D. B. és mtsai:* Insulin and growth factors adaptation to normal puberty. Horm. Res., 1992, *37,* 70–73. – 35. *Spellacy, W., Buhi, W., Birk, S.:* Effect of estrogen treatment for one year on carbohydrate and lipid metabolism in women with normal and abnormal glucose tolerance test results. Am. J. Obstet. Gynecol., 1978, *131,* 87–90. – 36. *Sönksen, P. H., Russell-Jones, D., Jones, R. H.:* Growth hormone and diabetes mellitus. Horm. Res., 1993, *40,* 68–79. – 37. *Tamboriane, W., Caprio, S., Press, M. és mtsai:* Insulin resistance and compensatory hyperinsulinaemia in Turner's syndrome. Diabetologia, 1988, *31,* 548. – 38. *Tanaka, T., Sato, M., Tanae, A. and Hibi, I.:* Glucose tolerance in Turner syndrome. In Basic and clinical approach to Turner syndrome. Szerk.:- Hibi, I., Takano, K. Excerpta Medica, Amsterdam. 1993, 107–111. old – 39. *VanTeunenbroek, A., de Muinck Keizer-Schrama, S. M. P. F., Stijnen, T. és mtsai,* valamint the *Dutch Working Group on Growth Hormone:* Carbohydrate and lipid-metabolism during various growth hormone dosing regimens in girls with Turner syndrome. In Growth hormone treatment modalities in girls with Turner syndrome. Szerk.: van Teunenbroek, A., Amstelveen, Amsterdam. 1996, 147–166. old. – 40. *Turner, H. H.:* A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. Endocrinology, 1938, *23,* 566–574. – 41. *Weise, M., James, D., Leitner, C. H. és mtsai:* Glucose metabolism in Ullrich Turner syndrome long-term effects of therapy with human growth hormone. Horm. Res., 1993, *39,* 36–41. – 42. *Wilson, D. M., Frane, J. W., Sherman, B. és mtsai,* valamint *The Genentech Turner's Collaborative Group:* Carbohydrate and lipid metabolism in Turner syndrome: Effect of therapy with growth hormone, oxandrolone, and a combination of both. J. Pediatr., 1988, *112,* 210–217.

(Ságodi László dr., *Miskolc,* Szentpéteri kapu 76., Pf. 188, 3501)

Marik, P. E.

Intenzív terápiás zsebkönyv

Jelen kötet tömörségével, pontokba foglalt szerkezetével, algoritmusaival kiválóan alkalmas arra, hogy gyors információkkal szolgáljon az orvosnak, elsősorban a betegágy mellett, a mindennapos klinikai munka közben. Fontosabb fejezetei: Légzőrendszer, Cardiovascularis rendszer, Metabolikus és endokrin problémák az intenzív osztályon, Gastrointestinalis rendszer, Neurológia, Fertőző betegségek, Egyéb intenzív terápiával kapcsolatos kérdések. A művet Diószeghy Csaba dr. fordította. Ár: 2950 Ft

A kötet kapható a **kiadó megújult budapesti boltjában, a Springer Böngészdében, a Múzeum utca 9.** szám alatt, továbbá a Springer-hálózat további árusítóhelyein (Budapesten **a Springer Kuckóban, a Kapás utca 22.-ben, a Springer Pavilonban, a Kútvölgyi út 4.-ben, Kecskeméten a Könyv Shopban, a Kőhíd utca 17.-ben.)**

Springer Orvosi Kiadó
Cím: 1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.
(nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)
Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94
Telefon: 266-0958, *fax:* 266-4775
E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu

Megrendelőlap
(OH 99/41.)

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel a *Marik*: **Intenzív terápiás zsebkönyv** c. művet ... példányban, 2950 Ft/pld. áron.

A megrendelő neve:

.....

Címe:

.....

A számla címzettje:

.....

Tudomásul veszem, hogy a felmerülő postaköltséget a kiadó rám terheli.
Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

.....
aláírás

Miért

Monopril®

fosinopril

Mert:

- *Bizonyítottan 24 órás hatású vérnyomáscsökkentő*[1]
- *Hatékonysága a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelése során is igazolódott*[2,3,4].
- *A különleges ACE- gátló, amely kompenzációs exkréciós mechanizmussal rendelkezik*[5,6].
- *A legegyszerűbben adagolható ACE-gátló: a kezdő (10mg) és a fenntartó dózis megegyezik mindkét indikációban, idős betegek esetében is.*[7]
- *Különösen jól alkalmazható a vesefunkció beszűkülése mellett.*
  - *Krónikus szívelégtelenségben*
  - *Diabéteszes hipertóniában*
  - *Idős hipertóniásoknál*

Irodalom:

1 *Ford NF, Fulmar IE, Nichola PS, at al, Clin Cardiol 1993; 16:324-330.*

2 *Magnani B, Magelli C,Rulli R, et al, 2nd Meeting of the Working Group in Heart Failure 1977: Abstract P138.*

3 *Brown EJ, Chew PH, Maclean A et al, Am J Cardiol 1995; 75: 596-600.*

4 *Magnani B, Magelli C, Andreoli,L, et al, 2nd Meeting of the Working Group in Heart Failure 1997: Abstract P136.*

5 *Ford NF, Lasseter KC, Van Harken DR, et al. J Clin Pharmacol 1995; 35:145-150.*

6 *Mancia G, Giannattasio C, Grassi G, Am J Hypertens 1997.*

7 *Monopril® Alkalmazási előirat (1898/40/98).*

Bristol-Myers Squibb
Worldwide Medicines Group

Pharmavit Rt/Bristol-Myers Squibb Company
2112 Veresegyház, Lévai u. 5.
Tel.: 06-28-385-960

Pharmavit Rt.
A Bristol-Myers Squibb Company

DIAGNOSZTIKUS PROBLÉMÁK

Malignus és benignus systemás mastocytosis egy-egy esete

Mezei Piroska dr.[1], Bencsik Zsuzsa dr.[1], Vicze Brigitta dr.[1], Simon Kornél dr.[1], István Lajos dr.[2] és Pajor László dr.[3]

Szent György Kórház, Székesfehérvár, II. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető: Simon Kornél dr.)[1],
Markusovszky Kórház, Szombathely, Haematologiai Osztály (osztályvezető: István Lajos dr.)[2]
Pécsi Orvostudományi Egyetem, Pécs, Pathologiai Intézet, Pécs (igazgató: Kelényi Gábor dr.)[3]

A szerzők egy akut myeloid leukaemiába torkolló malignus és egy benignus systemás mastocytosisos esetüket ismertetik. Ennek kapcsán áttekintik a mastocyták fiziológiai, patofiziológiai szerepét, valamint ismertetik a mastocyta-proliferáció benignus és malignus típusait, illetve azok változatos klinikai megjelenési formáit. Röviden vázolják a diagnózisra, terápiára, prognózisra vonatkozó legfontosabb ismereteket.

Kulcsszavak: hízósejt, hisztamin, systemás és malignus mastocytosis, osteoporosis

Two cases of malignant and benignant mastocytosis. The authors give a short account about the clinical histories of two patients: one with malignant systemic mastocytosis resulting in acute myeloid leukaemia, the other with indolent systemic mastocytosis. A brief review is reported about the physiological and pathophysiological role of mastocyte system. Benign and malignant types, classification of mastocyte proliferation are detailed, several distinct characteristics of clinical appearence, main aspects of diagnosis, therapy and prognosis in patients with different forms of systemic mastocytosis are briefly discussed.

Key words: mastocyte, histamine, systemic mastocytosis, malignant mastocytosis, osteoporosis

A hízósejtek kóros felszaporodását mastocytosisnak nevezzük. Több, benignus és malignus kórképet is magába foglaló alcsoportra osztható. A kórkép prevalenciája nem pontosan ismert, a bőrmanifesztációt tartják a leggyakoribbnak: 1000–8000 dermatológiai beteg közül fordul elő 1 urticaria pigmentosa (3). Gyermekkorban gyakoribb (az összes esetek kétharmada ekkor jelentkezik) és jobb indulatú. A kaukázusi rassz a legérintettebb, familiáris előfordulása ismert, de ritka. Az első és egyetlen magyarországi közlemény az *Orvosi Hetilap*ban jelent meg *Szabó Tamás és munkatársai* tollából két systemás mastocytosisos esetről (17). Osztályunkon 1989-ben észleltünk egy malignus haematologiai kórképbe torkolló, 1996-ban pedig egy „indolens"systemás mastocytosist. Közleményünkben ezen két – diagnosztikus nehézséget okozó – beteg kórtörténetét írjuk le.

Betegismertetések

1. beteg

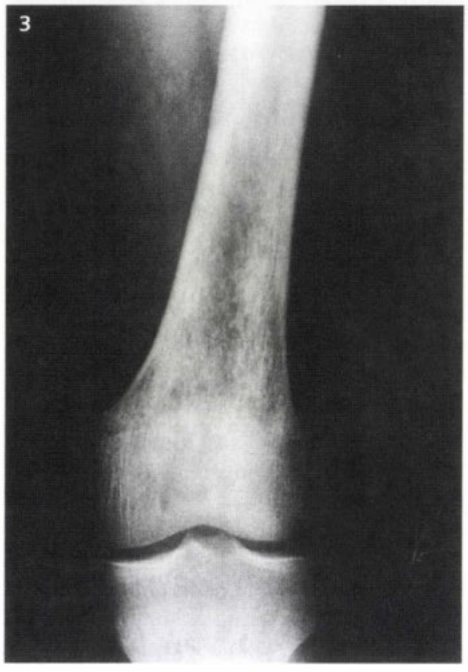
A 41 éves férfibetegnek 5 hónapja voltak hyperacid panaszai, étkezéseket követő rosszullétei, melyek hasmenéssel, hypotoniával, conjunctivalis értágulattal, mellkason és karon megjelenő, nem viszkető urticariával jártak. Négy hónap alatt 12 kg-ot fogyott. Hyperaciditas, gastroduodenitis erosiva diagnózissal állt intézeti kezelés alatt. Felvételkor fizikális státusza negatív volt. Laboratóriumi vizsgálatai mérsékelt anaemián kívül (Hgb: 113 g/l, Htc: 0,35,Fvs: 4,6 G/l, Thr: 172 G/l, szérum Fe: 7 µmol/l, TVK: 57 µmol/l, reticulocyta: 8‰, perifériás kenet: stab: 7%, segment: 51%, lymphocyta: 37%, eosinophyl: 3%, basophyl: 2%) kórosat nem mutattak. Hasi ultrahang, vékonybélröntgen, irrigoszkópia negatív volt. A hyperaciditas és hasmenés szokatlan konstellációja Zollinger–Ellison-szindróma, carcinoid syndroma és systemás érintettséggel járó mastocytosis lehetőségét vetette fel. Jelen esetben a multiplex fekélyek hiánya (gastroszkópiával néhány erosio volt látható a gyomor és duodenum nyálkahártyáján) a gastrinomát, a normális 5-hidroxi-indolecetsav ürítés a carcinoid syndromát kizárta. Mastocytosis gyanújával végzett sternumpunctio lelete a felvetést nem erősítette meg. Hat héttel felvétele után a hasi ultrahangon a vena cava inferior mellett egymással conglomeratumot képező több nyirokcsomó jelent meg, majd egy supraclavicularis nyirokcsomó vált tapinthatóvá. A Hgb-érték folyamatosan esett a gastrointestinalis erosiók gyógyulása után is (Hgb: 76 g/l, Htc: 0,24, Fvs: 4,4, perifériás kenet: 10% stab, 46% segment, 25% lymphocyta, 12% eosinophyil, 5% monocyta, 2% atypusos mononuclearis sejt). Tíz héttel felvételét követően splenomegalia jelent meg. A gyomornyálkahártyából vett biopsziás anyagból, illetve a sternumpunctatumból hízósejteket nem sikerült ugyan kimutatni, de a supraclavicularis nyirokcsomó metszeteiben nagy fokban éretlen, a benignus systemás mastocytosisoknál polymorphabb hízósejtek látszottak chloroacetátesterase pozitivitás mellett. A beteg chloropyramin, setastin, cimetidin, ketotifen, cyproheptadin, acetylsalicylsav kezelésben részesült. Ebben a stádiumban ismételt vizsgálat során csontvelőkenetében extrém mastocyta-szaporulat, háttérbe szorult erythro- és granulopoesis volt kimutatható. Ezután haematologiai kombinált cytostaticus kezelést kapott, ennek hatására pár hónapos állapotjavulás következett be, majd thrombocytopeniás, anaemiás, lázas állapot lépett fel ascitessel, icterussal és petechiákkal. Perifériás kenetében blastok, promyelocyták jelentek meg. A beteg panaszai kezdetétől számított 10 hónap elteltével meghalt. A boncolás során vett szövettani mintákban a lépben, a májban, a neurohypophysisben, a csigolyatestekben, a csontvelőben és a nyirokcsomókban kiterjedt mastocyta-infiltratio volt látható, melyekhez a májban toxikus károsodás jelei társultak. A klinikai lefolyás, a hisztológiai és citológiai leletek és a fokozatosan blastig balra tolódó perifériás kenet ismeretében az eset malignus haematologiai progresszióval járó malignus mastocytosisnak tartható, melyet a boncolási lelet is alátámaszt.

Rövidítések: SM = systemás mastocytosis; MM = malignus mastocytosis; 5HIAA = 5-hidroxi-indolecetsav; AML = acut myeloid leukemia; PG D-M = 9-alpha, 11-béta-dihidroxi-15-oxo-2, 3, 18, 19-tetranorprost-5-én-1, 20-dioic sav; kit = thyrosine kinase

2. beteg

Az 50 éves nőbeteget a felvételét megelőző négy évben háromszor kezelték intenzív osztályon hasmenéssel, hányással, lázzal járó, súlyos hypovolaemiás shockot okozó állapot miatt. Széklet bakterológiai vizsgálata negatív volt, a klinikai kép alapján mellékvese-elégtelenség gyanúja merült fel. A harmadik észleléskor ex juvantibus steroid-terápiát kezdtek, és ellenőrző vizsgálatra utalták endokrinológiai szakrendelére. A rosszullétek kapcsán detektált hypokalaemia és hyperglykaemia nem szólt hypadreniás krízis mellett, ezért további kivizsgálásra osztályunkra felvettük. Felvételkor anamnézisében hyperacid panaszok, medencetáji és alsó végtagi csontfájdalmak szerepeltek. Fizikális státuszából a törzsön és a combon látható barnásvörösen pigmentált, a hasmenéses rosszullétek során kifejezettebbé váló papulomaculosus exanthemák *(1. ábra)*, elérhető máj és 2 harántujjal nagyobb, tömöttebb tapintatú lép emelhetők ki. Laboratóriumi vizsgálati eredményei csak mérsékelt anaemiát (Hgb: 114 g/l, Htc: 0,35, Fvs: 3,8 G/l, Thr: 171 G/l, reticulocyta: 7‰, perifériás kenet: 32% segment, 58% lymphocyta, 2% monocyta, 8% eosinophyl granulocyta) mutattak. Hirtelen kezdődő, egy-két napos rosszullétei, hosszú – akár évekig tartó – tünetmentes periódusai miatt krónikus organikus gastroenterologiai betegség (M. Chron, colitis ulcerosa, tbc, lymphoma) differenciáldiagnosztikai szempontból nem merült fel. Steroid előzetes elhagyása után az ACTH-terhelés ép adrenocorticalis rezervkapacitást igazolt. A vizelet hidroxiindolecetsav-ürítés a normális tartományban volt. A medence és a femur röntgenfelvételeken osteoporosis és osteosclerosis *(2. és 3. ábra)*, a bőr metszeti képén dermális elhelyezkedésű, a megszokottnál jóval több mastocyta volt látható *(4. ábra)*. A cristabiopsziával nyert anyag mikroszkópos vizsgálata során paratrabecularisan, fokálisan elhelyezkedő orsó alakú hízósejteket írtak le a normális csontvelői sejtcsoportok mellett *(5. ábra)*. A beteg ketotifen, chloropyramin preventív terápiát kapott, mely mellett gastrointestinalis panaszai hónapokig nem jelentkeztek, kalcium és alfacalcidolum azonban csontfájdalmait nem csökkentette.

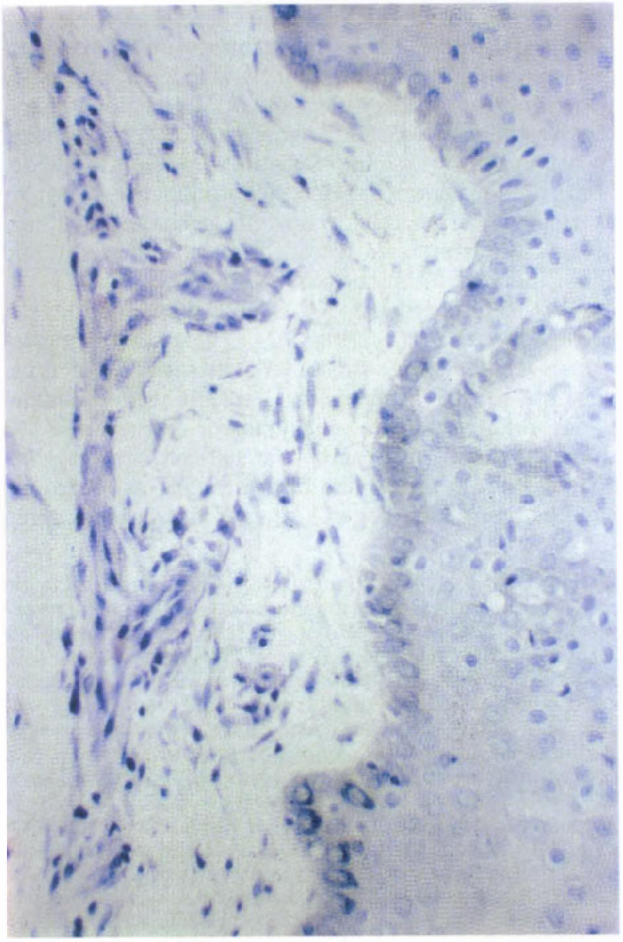
1. ábra: Barnásvörösen pigmentált papulomaculosus bőrelváltozás a combon



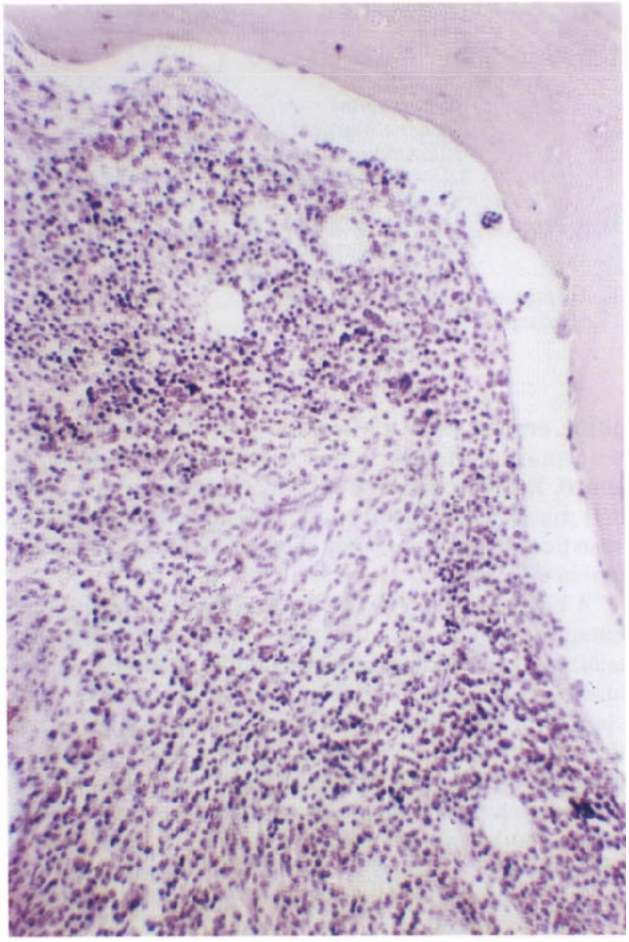
2. és 3. ábra: Osteoporosis és osteosclerosis a medence- és femur-röntgenfelvételeken

Megbeszélés

A hízósejtek a pluripotens őssejt – monocyta – mastocyta érési vonalat követik. Fejlődésük során a legtöbb közös vonást a myeloid érési sorral mutatják (6). Fiziológiásan szinte minden szervben megtalálhatók, a csontvelő és nyirokszerveken kívül főleg „biológiai felszínek mentén", pl.: a bőrben, perivascularisan, a tüdőben és a gyomor-bél rendszerben. Gyakran kapcsolódnak felszínükhöz IgE típusú antitestek, ami az ún. atopiás kórképekben játszott patogenetikai szerepüket magyarázza. A bőrtünetek kiváltásában a fizikai ingerek (nyomás, hideg, meleg), ezen kívül definiálható antigén-expozíciók (gyógyszerek, étel, infekció, rovarcsípés) is szerepet játszhatnak. Egészséges emberben a hízósejtek – mediátoraik által – a gyulladásos reakciók kialakulásában vesznek részt. A hízósejtek kimutatása a metachromasiásan festődő granulumok, a jellemző sejtmorphologia (orsó alakú sejtek), illetve citokémiai enzimreakciók segítségével történhet, pontos identifikáció az immunhisztokémiától várható (1, 5). A hízósejt-proliferációk



4. ábra: A dermis mastocytás infiltratiója az exanthemában. (Hematoxilin-eozin festés)



5. ábra: A csontvelőben paratrabecularisan, fokálisan elhelyezkedő orsó alakú hízósejtcsoport a normális csontvelői sejtek mellett. Cristabiopszia (Giemsa-festés).

csoportjaihoz tartozó kórképek tüneteiért a mastocytákból felszabaduló mediátorok (hisztamin, serotonin, PG D2, leukotriének, adenosin, TNF-alfa, interleukinek, PAF, migratiós faktorok stb.) *(1. táblázat)*, a hízósejtes szervinfiltráció, illetve a társuló haematologiai kórkép felelősek. E csoportokba való besorolás a mastocyta-proliferáció mértékétől, ütemétől, jó- vagy rosszindulatúságától, a lefolyás a különböző haematologiai kórképek társulásától és súlyosságától függ.

A hízósejt-proliferációk több klinikai formára oszthatók. A cutan formákhoz a zsigeri szervi érintettséggel nem járó urticaria pigmentosa, a csecsemőkorban kialakuló, általában spontán regressziós hajlamot mutató, vagy kimetszéssel kezelhető mastocytoma, a diffúz cutan mastocytosis és a teleangiectasia macularis eruptiva persistans tartozik. A többi kórkép különböző fokú zsigeri szervi, illetve nyirokcsomó-érintettséggel jár. A systemás mastocytosis klinikailag benignus forma jó prognózissal, akár évtizedekig tartó lefolyással, enyhe zsigeri szervi érintettséggel és enyhe vagy hiányzó haematologiai eltérésekkel. A malignus mastocytosis rosszindulatú betegség, gyorsan progrediáló zsigeri szervi érintettséggel, társuló súlyosabb haematologiai elváltozásokkal.

1. táblázat: A hízósejtekből felszabaduló mediátorok és hatásaik

Hisztamin	H1 rec.	flush, hypotonia, vasodilatatiós shock, bélfal-oedema, hasi dyscomfort
	H2 rec.	ulcus ventriculi, duodeni,
Serotonin		érpermeabilitás növelése,
PGD2		flush, osteoclast aktiváció
Leukotriének és adenosin		bronchospasmus
TNF alfa		csontépítő v.-bontó folyamatok
Migratiós factorok		eosinophyl, neutrophyl granulocyta migráció
PAF		
Heparin		osteoclast activáció
Typtase		I. típusú hypersensitivitási reakció
Chymase		IL1 aktiváció

Gyakran myeloproliferativ vagy myelodysplasiás syndromákkal, AML-val társul. Mindkét betegségben a cristabiopszia képe jellemző és diagnosztikus *(2. táblázat)* (11).

A hízósejtes leukaemia esetében a perifériás kenetben magas az éretlen hízósejtek száma. A csontvelői képre a

2. táblázat: A hízósejtes neoplasiák beosztása

I. Benignus mastocytosis	
A: Cutan formák	
	Mastocytoma
	Urticaria pigmentosa
	Diffúz cutan mastocytosis
	Teleangiectasia macularis eruptiva persistans
B: Systemás masocytosis	
II. Haematologiai betegségekhez társuló mastocytosis	
	Myeloproliferativ betegségek
	Myelodysplasiás betegségek
II. Agresszív (malignus) mastocytosis	
IV. Hízósejtes leukaemia	

diffúz, éretlen sejtes infiltratio, a lymphocyták hiánya és a normális csontvelői sejtek számának csökkenése jellemző. E kórképbe progrediálhat a malignus és a systemás mastocytosis, de primeren is kialakulhat. Jellemzője az urticaria pigmentosának megfelelő klinikai és szövettani kép hiánya.

A hízósejt-proliferációk kialakulásának oka napjaink kutatási területe. A mastocyták és melanocyták felszínén található – mastocyta-generáló faktort megkötő – receptorok expressiója a c-kit protoonkogén szabályozása alatt áll. A melanocyták involvatiója magyarázza az urticaria pigmentosára jellemző pigment felszaporodását. Irodalmi adatok a c-kit protoonkogén pontmutációjáról, illetve myeloproliferativ betegségekben is igazolt kromoszóma-rendelleneségekről számolnak be (8, 9, 14). A c-kit protoonkogén mutációja a kit receptor ligand-independens autofoszforilációját okozza, mely kontrollálatlan sejtproliferatióhoz vezet (7).

A nem kizárólag bőrérintettséggel járó formáknál a tünetek megoszlása egyéni és változatos. A gyomor-bélrendszerben pepticus ulcus, diarrhoea, hasi dyscomfort, malabsorptio léphet fel. Gyakoriak a nagy fájdalmakat, csonttöréseket okozó, osteoporosissal, illetve osteoporosis-osteosclerosissal járó esetek (4). A bőrtünetek között a klinikailag és szövettanilag urticaria pigmentosának megfelelő kép és a 20–30 percig tartó száraz flushok szerepelnek. A vasodilatatio hypotensiót, shockot okozó mértékűvé válhat. Kialakulhat bronchospasmus, mely az asthma bronchialés rohamnál általában enyhébb lefolyású. A máj mastocytás infiltratiója portalis hypertoniát, intrahepaticus cholestasist okozhat (2, 12, 16). Malignitás mellett szól klinikailag a láz, testsúlycsökkenés megjelenése, systemás involváltság mellett a csontfájdalmak, hepatosplenomegalia jelenléte. A laboratóriumi diagnózist a hisztamin, illetve a PG D2 vizeletben megjelenő metabolitjai (N-metilhisztamin és PG D-M) adják (13). A vizeletben ürülő hisztamin a tárolás során bomlik, diagnosztikus célra használata nem javasolt. A diagnózis felállításában a cristabiopszia képe bizonyító erejű.

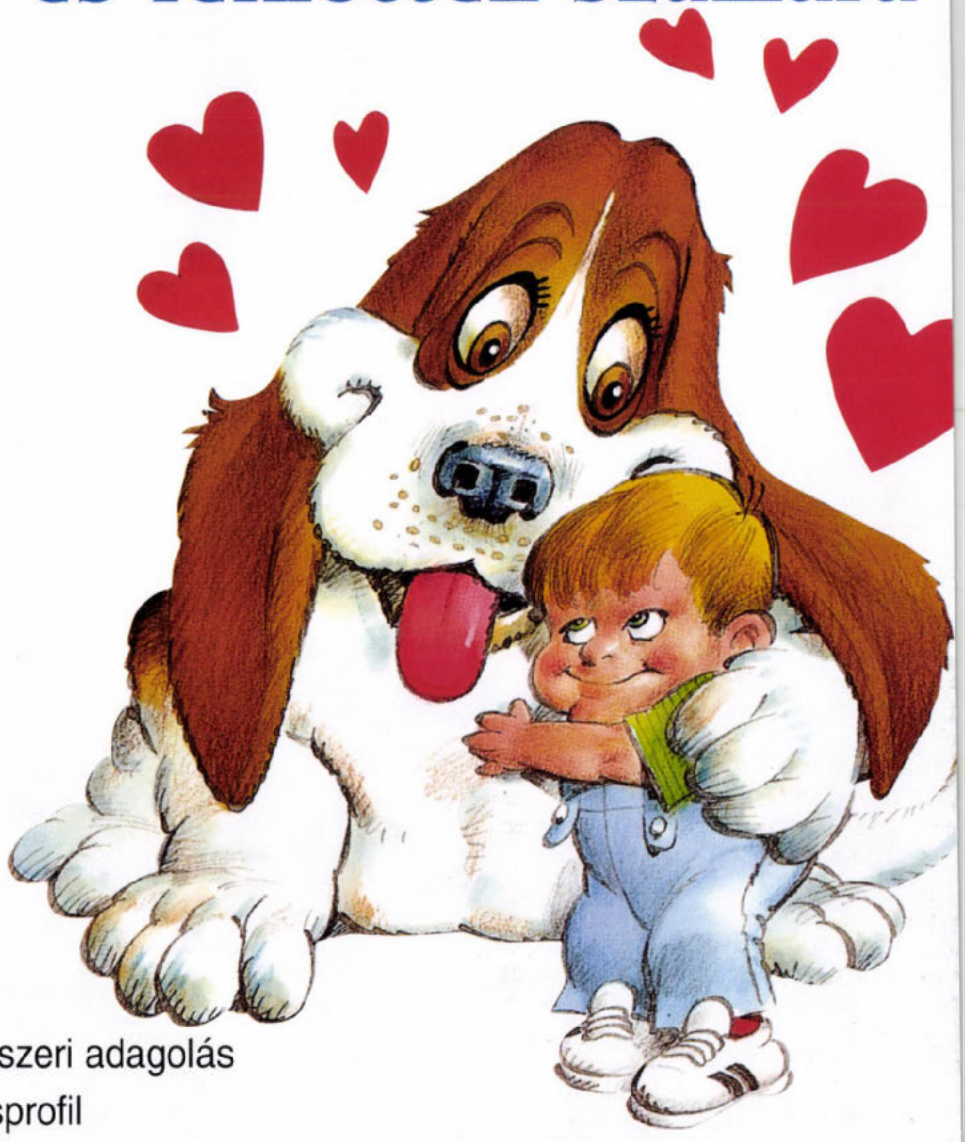
A kórképek tüneti terápiája H1, H2 receptor-blokkolók, mastocyta membránstabilizálók, hypotonia esetén epinephrin, illetve bizonyos esetekben átmenetileg steroid adásából áll. A mastocyta aktivációval összefüggő, főleg hisztamin-felszabadulás mediálta rohamok megelőzésében mindent meg kell tenni az esetleges allergén antigének (gyógyszerek, táplálék, infekció) azonosítása és elkerülése érdekében. Az NSAID szerepe ellentmondásos. A PG D2 szint csökkentésével a H1 receptorgátlásra rezisztens flushokban hatásos lehet, míg egyeseknél masszív hízósejt-degranuláció miatt idiosyncrasiás hypotensiós epizódot okozhat. A csontfájdalmakat és osteoporosist kalcium-substitutióra és alfacalcidolumra nem reagáló esetekben biphosphonate készítmény és alfa-interferon kezelés enyhíti. Haemotologiai malignus transzformáció esetén alfa-interferon, steroid adása, illetve cytostaticus kezelés jön szóba.

Első esetünk érdekessége az, hogy a hyperaciditas és hasmenés *szokatlan együttes megjelenése* terelte a mastocytosis lehetőségére a figyelmet, a második esetben pedig a típusos *bőrelváltozások felismerése* segített a hypotoniás rohamok miatt már többször intézeti felvételt igénylő, tévesen hypadrenia gyanúját keltő betegség felismerésében és e jellemző bőrtünetekkel nem járó organikus gastroenterologiai kórképek kizárásában.

IRODALOM: 1. *Baghestanian, M., Bankl, Hc., Sillaber, C. és mtsai:* A case of malignant mastocytosis with circulating mast cell precursors: biologic and phenotypic characterization of the malignant clone. Leukaemia, 1996, *10,* 159–166. – 2. *Baron, T. H., Koehler, R. E., Rodgers, W. H. és mtsai:* Mast cell cholangiopathy: another cause of sclerosing cholangitis. Gastroenterology, 1995, *109,* 1677–1681. – 3. *Czarnetzki, B. M.:* Urticaria (Springer: Berlin, 1986), 116–121. – 4. *Johansson, C., Roupe, G., Lindstedt, G. és mtsa:* Bone density, bone markers and bone radiological features in mastocytosis. Age Ageing, 1996, *25,* 1–7. – 5. *Lehmann, T., Beyeler, C., Lammle, B. és mtsai:* Severe osteoporosis due to systemic mast cell disease: succesful treatment with interferon alpha-2B. Br. J. Rheumatol., 1996, *35,* 898–900. – 6. *Lennert, K., Parwaresch, M. R.:* Mast cells and mast cell neoplasia: a review. Histopathology, 1979, *3,* 349–365. – 7. *Linda Golkar, Jeffrey, D. Bernhard:* Matocytosis. The Lancet, 1997, *349,* 1379–1384. – 8. *Lishner, M., Confino-Nohen, R., Mekori, Y. A. és mtsai:* Trisomies 9 and 8 detected by fluorescence in situ hybridization in patients with systemic mastocytosis. J. Allergy. Clin. Immunol., 1996, *98,* 199–204. – 9. *Longley, B. J., Tyrell, I., Lu, S. Z. és mtsai:* Somatic c-kit activating mutation in urticaria pigmentosa and aggressive mastocytosis: establishment of clonality in human masts cell neoplasm. Nat. Genet., 1996, *12,* 312–314. – 10. *Marshall, A., Kavanagh, R. T., Crisp, A. J.:* The effect of pamidronate on lumbar spine bone density and pain in osteoporosis secondary to systemic mastocytosis. Br. J. Rheumatol., 1997, *36,* 393–396. – 11. *Metcalfe, D. D.:* Classification and diagnosis of mastocytosis. Current status. J. Invest. Dermatol., 1991, *96,* 2–4. – 12. *Mican, J. M., Di Bisceglie, A. M., Fong, T. L. és mtsai:* Hepatic involvement in mastocytosis: clinicopathologic correlations in 41 cases. Hepatology, 1995, *22,* 1163–1170. – 13. *Morrow, J. D., Guzzo, C., Lazarus, G. és mtsai:* Improved diagnosis of mastocytosis by measurement of the major urinary metabolite of prostaglandin D2. J. Invest. Dermatol., 1995, *104,* 937–940. – 14. *Nagata, H., Worobec, A. S., Oh, C. K. és mtsai:* Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripherial blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1995, *92,* 10560–10564. – 15. *Parwaresch, M. R., Horny, H. P. and Lennert, K.:* Tissue Mast Cells in Health and Disease. Path. Res. Pract., 1985, *179,* 439–461. – 16. *Safyan, E. L., Beerbagu, M. P., Swerdlow, S. H. és mtsai:* Intrahepatic cholestasis due to systemic mastocytosis: a case report and review of literature. Am. J. Gastroenterol., 1997, *92,* 1197–1200. – 17. *Szabó T., Kelemen, J., Tamáska, J. és mtsai:* Systemás mastocytosis. Orv. Hetil., 1997, *20,* 1267–1270.

(Simon Kornél dr., *Székesfehérvár,* Seregélyesi út 3. 8000)

Barátságos előnyök...
gyermekek és felnőttek számára



- III. generációs, orális cefalosporin
- Kiváló hatékonyság
- Kényelmes, napi egyszeri adagolás
- Kedvező mellékhatásprofil
- Gazdaságos kiszerelési formák
  - ***CEDAX®*** *ceftibuten* 400 mg kapszula
  - ***CEDAX®*** *ceftibuten* 60 ml por orális szuszpenzióhoz
  - ***CEDAX® BABY*** *ceftibuten* 30 ml por orális szuszpenzióhoz
- Kellemes, cseresznye ízű szuszpenzió
- Nincs ismert interakció vagy kontraindikáció más gyógyszerek kombinációjával
- Világszerte nagy klinikai tapasztalat
- Könnyen alkalmazható sequentialis terápiában

CEDAX®

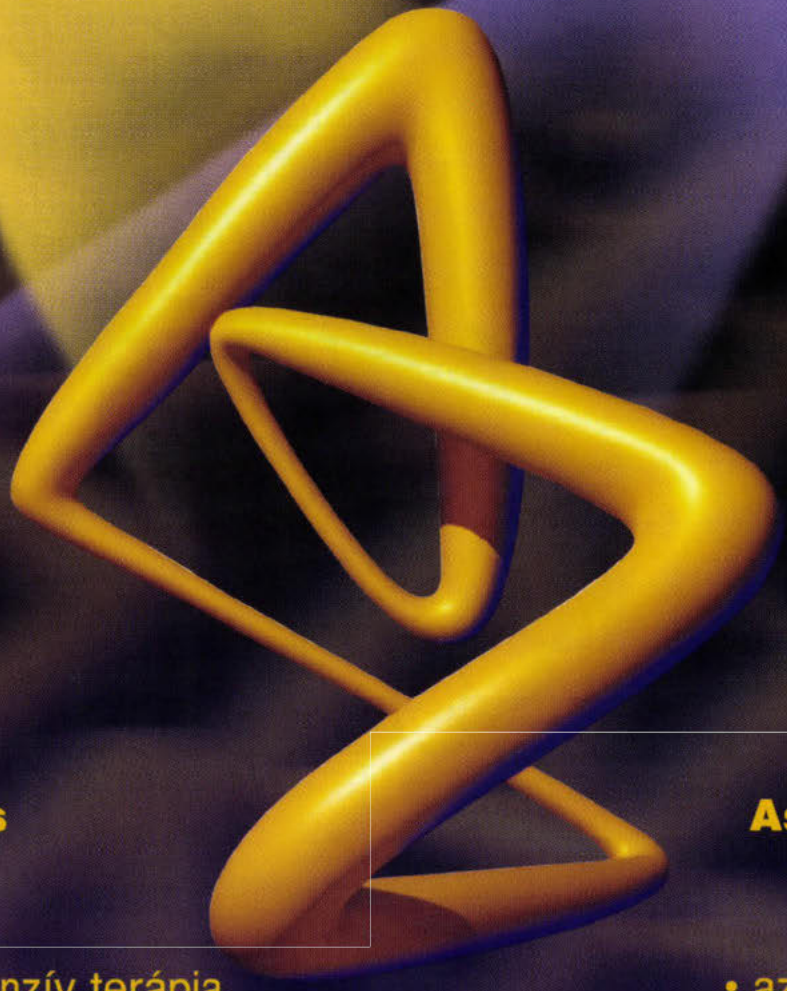
ceftibuten por orális szuszpenzióhoz

naponta egyszer

Schering-Plough Central East AG
INFORMÁCIÓS IRODA
1134 Budapest, Váci út 35.
Telefon: 236-3070

Bővebb információkért, kérjük olvassa el az alkalmazási előírást, illetve forduljon irodánk munkatársaihoz.

Élen az értékteremtésben



Főbb terápiás területek:

- anesztézia/intenzív terápia,
- gasztroenterológia,
- infektológia,
- kardiológia,
- központi idegrendszeri betegségek,
- onkológia,
- pulmonológia

AstraZeneca:

- az egészségügy partnere,
- első a fejlesztésben és a minőségben,
- gyógyítás A-tól Z-ig

AstraZeneca

AstraZeneca, 2045 Törökbálint, Park u. 3. Tel.: 457 7855, fax: 457 7857

BIOMETRIA

Klinikai vizsgálatok statisztikailag validált értékelése

Lugosi László dr. és Molnár Imre

MEDISTAT Szoftver Kutató és Fejlesztő Társaság, Budapest (orvosigazgató: Lugosi László dr.)

Magyarország Eu-integrációja a klinikai vizsgálatok tudományos értékeléséhez a harmonizációs elvek alkalmazását teszi szükségessé. Az orvosi gyakorlatban alkalmazott diagnosztikus, terápiás és preventív készítmények klinikai vizsgálati adatait statisztikailag validált modellekben kell értékelni. A statisztikai validitás kritériumai definiáltak. Statisztikailag invalid modellek torzított paraméter és konfidencia intervallum becslésre, a null hipotézis hibás értelmezéséből téves statisztikai következtetésre és klinikai döntésre vezetnek. A helytelen döntés a vizsgált új vagy generikus készítményeknél a hatóérték és a mellékhatások gyakoriságának és súlyosságának helytelen megítélésére vezet. A statisztikailag validált analízis elősegíti a klinikai vizsgálatok tudományos értékelésének nemzetközi harmonizálását az „evidencie-based-medicine" elveinek megfelelően. A közlemény klinikai vizsgálatok értékelésének példáit mutatja be a statisztikai validitási feltevéseket ellenőrző szoftver alkalmazásával.

Kulcsszavak: klinikai vizsgálatok, statisztikailag validált analízis, értékelés harmonizálása

Statistically validated evaluation of clinical trials. Data of clinical trials of medicinal products must be evaluated in statistically valid models. The statistical validity criteria are defined. Statistically invalid models will result in biased parameter and confidence interval estimations, erroneous statistical inferences and clinical interpretations. Finally, wrong decisions will call forth deleterious consequences in the judgement of the therapeutic effect and the frequency and severity of the adverse reactions of the tested new medicinal, and generic products. Statistically validated analyses will promote the international harmonization of the scientific evaluation of medicinal products according to the idea of the evidence-based-medicine. The study presents examples of clinical trials evaluated with a software checking statistical validity assumptions while performing evaluation of data.

Key words: clinical trials, statistically validated analysis, harmonization-evaluation

Az Európai Unióban a klinikai vizsgálatok harmonizálását a tudományos és technikai fejlődésének megfelelően fejlesztik és koordinálják (9, 17, 31). Az orvosi gyakorlatban alkalmazott diagnosztikus, terápiás és preventív készítmények klinikai vizsgálati adatait biostatisztikai módszerekkel értékelik. Az értékelés lépései: 1. ellenőrzik a statisztikai validitási feltételek teljesülését az adatokra és a modell(ek)re, 2. az adatokból becsülik a hipotézisvizsgálat(ok)hoz szükséges paramétereket és konfidenciaintervallumaikat, 3. értékelik a klinikai vizsgálatra felállított null hipotézist (H_0) a megfelelő modellben, 4. a H_0 elvetése esetén az összehasonlított csoportok rangsorolt paramétereivel többszörös összehasonlítást végeznek az I. fajú hiba csökkentésére, 5. a H_0 és a validitási feltételek eredményeinek ismeretében, a statisztikai következtetés alapján döntenek a klinikai vizsgálat szakmai értelmezéséről és gyakorlati alkalmazásáról.

A statisztikai validitási feltételek követelményeit 1949-ben foglalták össze (11, 19). A validitást értékelő biostatisztikai módszereket kézikönyvek és hatósági kiadványok írják le (2, 4, 5,–8, 10, 12–15, 18, 20, 21, 24–30, 32). A statisztikai validitási feltételeket nem teljesítő adatok és modellek téves következtetésre és szakmai értelmezésre, majd hibás döntésre vezetnek, és súlyos következményekkel járnak az orvosi készítmények hatóértékének és mellékhatásainak megítélésénél.

A közlemény célja: 1. a biostatisztikai analízis alapelveinek és a statisztikai validitási feltételek követelményeinek összefoglalása, 2. az alapelvek gyakorlati bemutatása a klinikai vizsgálatokban alkalmazott 3 mintapélda értékelésével, a validitási feltételeket ellenőrző és az adatok biostatisztikai analízisét végző szoftverrel (22).

Módszerek

Statisztikai analízis

A statisztikailag validált analízis elvei szerint a nominális, ordinális, intervallum vagy arányskálán mért folytonos, diszkrét vagy dichotom valószínűségi változók adatainak értékelését 5 lépésben végzik:

1. *Paraméterbecslés.* A validitási feltételek ellenőrzött teljesülése esetén torzítatlan, efficiens, konzisztens és elégséges paraméter és 95%-os megbízhatósági intervallum (95% CI) becsülhető. A CI-ok átfedésének értékelése hipotézisvizsgálat alapját képezheti.

2. *Nullhipotézis (H_0) tesztelése.* A statisztikai módszerek alkalmazásának elvi alapja az induktív gondolkodás, az egyes megfigyelésekből általánosítható következtetés és értelmezés elérése. A H_0 tesztelése falszifikációs logikát követ; a teszt akkor mond többet, ha a H_0-ot elvetik. A H_0 koncepció azonosságot állít, azt, hogy nincs szignifikáns különbség a becsült csoport paraméterek (átlag, százalék, regressziós koefficiens, relatív potenciál, relatív kockázat, diagnosztikus teszt, gyógyszer- vagy vakcinahatóérték stb.) között az előre meghatározott valószí-

nűségi szinten ($p = 0,05$). A H_0 tesztelésekor két hiba követhető el: (i) az I. fajú hiba α valószínűségi szinten (álpozitivitás); hibásan vetik el az igaz H_0-ot, azaz hibásan állítják, hogy szignifikáns különbség van a vizsgált hatások között; a hatásosság hibás állítása és elfogadása, holott a valóságban nincs hatás, (ii) a II. fajú hiba β valószínűségi szinten (álnegativitás); hibásan fogadják el a nem igaz H_0-t, azaz hibásan állítják, hogy nincs különbség a vizsgált hatások között; a hatástalanság hibás elfogadása, holott a valóságban van hatás; a II. fajú hiba elkövetése súlyos következményekkel jár a toxikológiai vizsgálatokban.

3. *Többszörös összehasonlítás.* Kettőnél több csoport adatainak értékelését végző statisztikai modellben (ANOVA, ANOVA-REGRANAL) az elutasított H_0 ($p < 0,05$) után a rangsorba állított becsült paraméterekkel többszörös összehasonlítást (Multiple Comparison, Simultaneous Test Procedure [STP]) kell végezni (16). Az STP a paramétereket homogén részhalmazokba (HR) sorolja 95%-os megbízhatósági szinten; csökkenti az I. fajú hiba kockázatát, és ezzel biztosítja az objektív statisztikai következtetést, szakmai interpretálást és döntést.

4. *Validitási feltételek.* A klinikai vizsgálatok adatainak értékelésénél a következő feltevések H_0 teljesülését kell ellenőrizni: adatok normális eloszlása és autokorrelációja, ferdeség, csúcsosság, variancák azonossága; regressziós modellben: linearitás, párhuzamosság, identitás, kiugró értékek (outliers) és influenciális pontok analízise, originális, standardizált, studentizált, Jackknife-reziduálok, leverage, Cook-távolság, Bonferroni-, Sign- és Runs-tesztek (2). A validitási feltételek null hipotéziseinek valószínűségi (p) értékeit összesítő (Warnings on validity) táblázat fontos dokumentum a döntéshozó részére.

5. *Következtetés.* A validitási feltételek teljesülése és a H_0 eredményének ismeretében helyes statisztikai következtetés, szakmai értelmezés és döntés hozható az adatokat értékelő modell elfogadására vagy elutasítására.

A 2 × 2-es táblázatból becsült diagnosztikus statisztikák értelmezése.

Szenzitivitás. A tesztnek a biztosan fennálló betegséget kimutató képessége. Valódi Pozitivitás (VP) (True Positive [TP]).

Specificitás. A tesztnek a biztosan nem beteg állapotot kimutató képessége. Valódi Negativitás (VN) (True Negative [TN]).

A szenzitivitás és specificitás (a 2 × 2-es tábla vertikális VALIDITÁSI indexei) minden diagnosztikus teszt saját tulajdonsága.

1. táblázat: 2 × 2-es táblázatba rendezett orvosi diagnosztikus próbákból becsült döntési statisztikák.
Klinikai vizsgálat: H_0: az LR+ és/vagy LR– értékek 95%-os konfidencia intervalluma bezárja az 1-et

	Jelölések Betegség			I. tábla	Esetszám Betegség			II. tábla	Esetszám Betegség		
	+	–	Összes		+	–	Összes		+	–	Összes
Próba +	a	b	a + b	Próba +	450	50	500	Próba +	90	90	180
–	c	d	c + d	–	50	450	500	–	10	810	820
Összes	a + c	b + d	N	Összes	500	500	1000	Összes	100	900	1000

Statisztikák	Becslések	Becslések
Szenzitivitás = a/(a + c) = TP = 1 – β; Stat. Erő	0,900	0,900
Specificitás = d/(b +d) = TN = 1 – α	0,900	0,900
1–Szenzitivitás = FN = β; II. fajú hiba	0,100	0,100
1–Specificitás = FP = α; I. fajú hiba	0,100	0,100
Youden-index = 1 - (α + β)	0,800	0,800
Konzisztencia = (a + d)/N	0,900	0,900
Pozitív prediktív érték = a/(a + b)	0,900	0,500
Negatív prediktív érték = d/(c + d)	0,900	0,988
Prevalencia = (a+ c)/N	0,500	0,100
LR+ = TP/FP = (1 – β)/α	9,000	9,000
LR– = FN/TN = β/(1 – α)	0,111	0,111
LR+/LR– = OR = ad/bc	81,000	81,000
WE+ = 100 * lnLR+	219,722	219,722
WE– = 100 * lnLR–	–219,722	–219,722
EWE = TP * (WE+) + FN* (WE–)	175,778	175,778
PLI = (WE+) – (WE–)	439,445	439,445

Validitási figyelmeztető a feltevésekre és a H_0-re H_0-ek egyenként	p(H_0)	Validitás	Döntés
1. Cochran-kritérium		Valid	Elfogadott
2. LR+	< 0,05	Invalid	Elvetett
3. LR–	< 0,05	Invalid	Elvetett
4. LR+/LR–	< 0,05	Invalid	Elvetett
Átfogó validálás következtetésekhez és döntéshez			
5. Feltevés a modellre		Valid	Elfogadott
6. Az egyes táblák hipotézisére		Invalid	Elvetett

Forrás: Irodalom 1.
Megjegyzés: A kifejezések és rövidítések magyarázata, lásd: Módszerek

Youden-index. Feltételezi, hogy a szenzitivitás és specificitás egyenlő fontosságú a diagnosztikus teszteknél (Szenzitivitás + Specificitás –1). Értéke –1 és +1 közé eshet. Zéró értéke azt jelzi, hogy a diagnosztikus tesztnek nincs informatív értéke. Maximális értéket akkor mutat, ha az I. és II. fajú statisztikai hiba a legkisebb.

Pozitív prediktív érték (PPÉ) (Positive Predictive Value [PPV]): a VP/VP + Ál-Pozitív hányados értéke.

Negatív prediktív érték (NPÉ) (Negative Predictive Value [NPV]): a VN/VN + Ál-Negatív hányados értéke.

A PPÉ és NPÉ (a 2 × 2-es tábla horizontális NEM VALIDITÁSI indexei) a vizsgált betegség prevalenciájától függenek.

Prevalencia. A megbetegedések száma egy meghatározott populációban egy adott vizsgálati időpontban (Pont prevalencia).

LR+ (Positive likelihood ratio). A valódi pozitívok és álpozitívok aránya (VP/ÁP); minél magasabb 1-nél az arány értéke, annál jobb a teszt.

LR– (Negative likelihood ratio). Az álnegatívok és valódi negatívok aránya (ÁN/VN); minél jobban közelít 0-hoz az arány értéke, annál jobb a teszt.

LR+/LR–. A pozitív és negatív teszt szeparálhatóságának mértéke; optimális az 50 körüli érték.

WE+; Positive Weight of Evidence. „Score"-ban megadott súlyozott bizonyíték a diagnosztikus tünet vagy próba értékéről, ha a betegség valóban fennáll.

WE–; Negative Weight of Evidence. „Score"-ban megadott súlyozott bizonyíték a diagnosztikus tünet vagy próba értékéről, ha a betegség valóban nem áll fenn.

EWE; Expected Weight of Evidence. Két különböző diagnosztikus próba súlyozott összehasonlítására alkalmas mutató.

PLI; Potential Lenght of Information. Két informatív „Score" (WE+ és WE–) közötti különbség. Kifejezi, hogy két diagnosztikus tünet vagy próba közül melyiknek van nagyobb informatív értéke.

Cochran-kritérium: A 2 × 2-es kontingenciatáblázat *validitási* szabálya szerint a χ^2 próba akkor *valid,* ha a becsült gyakoriságok 80%-a 5-nél nagyobb, és az összes (100%) becsült gyakoriság 1-nél nagyobb érték. A kritérium alapján *valid* lehet 0 megfigyelt értéket tartalmazó 2 × 2-es tábla is, feltéve, hogy a becsült gyakoriságok megfelelnek a Cochran-kritériumnak.

Megjegyzés: A Bayes-tétel „az okok valószínűségének tétele", a 2 × 2-es tábla adataiból becsüli: mi a valószínűsége a betegségnek, ha a diagnosztikus teszt pozitív, illetve a nem beteg állapotnak, ha a teszt negatív. Az *a priori* valószínűség (prevalencia) feltételezésével *a posteriori* valószínűséget becsül: azaz kiszámítja a PPV (a teszt pozitívok hányada a valódi betegekből) és az NPV (a teszt negatívok hányada a valóban nem betegekből) statisztikákat.

Mintapéldák

A validitási feltételek ellenőrzését és a vizsgálati adatok értékelését, a klinikai vizsgálatok értékeléséhez alkalmazott statisztikai modellek közül a következő 3 mintapélda mutatja be:

1. Orvosi diagnosztikus teszt értékelése 2 × 2 kontingenciatáblázat adataiból,
2. Két kezelés (A és B) összehasonlítása túlélési idő értékelésével 2 × 2 kontingenciatáblázat adataiból,
3. Két kezelés (A és B) eredményének összehasonlítása laboratóriumi és/vagy klinikai vizsgálatok alapján Crossover-ANOVA modellben.

Mintapéldák értékelésének eredményei

A 3 mintapélda adatait és értékelésük eredményeit a számítógépből kinyomtatott listák rövidített változataiban, a harmonizációs célkitűzéseknek megfelelően közöljük. A listák teljes változatát helyszűke miatt nem közölhetjük, de kérésre elküldjük.

Az *1. táblázat* két 2 × 2-es táblázatból becsült orvosi diagnosztikus teszt statisztikáit közli. A H_0: az LR+ és/vagy LR– 95% konfidencia intervallumai bezárják az 1-et. Az adatokból becsült statisztikák a döntéshozó részére maximális információt biztosítanak. Leolvasható, hogy a diagnosztikus teszttel vizsgált betegség prevalenciája határozza meg a pozitív és negatív prediktív értékeket. Ismert, hogy a szenzitivitás („True Positive" [TP]) és a specificitás („True Negative" [TN]) minden diagnosztikus teszt saját tulajdonsága. A belőlük származtatott statisztikák értéke szerint minél nagyobb a pozitív Likelihood Ratio (LR+), azaz a TP/FP érték, és minél kisebb a negatív Likelihood Ratio (LR–), azaz az FN/TN érték, annál megbízhatóbb a diagnosztikus tesztből hozott döntés. *Következtetés:* A Cochran-kritérium szerint a két 2 × 2-es táblázat VALIDITÁSA biztosítja a korrekt döntéshozatalt.

A *2. táblázat* A és B kezelés hatását értékeli 501 beteg 2 × 2-es táblázatba rendezett halálozási és túlélési adataiból. A H_0: az A és B kezelés azonos hatású. A fatalitási arány különbsége szerint az A kezelés hatásosabb ($p = 0{,}0047$); a statisztikai próba ereje 76,1%. A program kiszámítja, hogy 80%-os $1–2\beta$ és $p2\alpha = 0{,}05$ érték esetén 328-as minta elemszám szükséges, valamint 300-as minta elemszámmal $p2\alpha = 0{,}05$ esetén a statisztikai próba ereje 75,0%-ot ér el. *Következtetés:* A Cochran-kritérium szerint a 2 × 2-es táblázat VALID. Az A kezelés hatásosabb.

2. táblázat: 2 × 2-es táblázatba rendezett halálozási adatokból A és B kezelés összehasonlítása. Klinikai vizsgálat. H_0: A és B kezelés hatása egyenlő

	Eredmény			
	halálozás	túlélés	összes	arányok
Kezelés A	41	216	257	0,1595
B	64	180	244	0,2623
Összes	105	396	501	

Arányok összehasonlítása		
Arányok különbsége	=	–0,1028
95% konfid. interval. alsó határ	=	–0,1741
felső határ	=	–0,0315
Különbség Standard Dev.	=	0,0364
z-érték	=	–2,8247
p(A arány = B arány)	=	0,0047
2β (II. fajú hiba)	=	0,2394
1 – 2β (Stat. próba ereje)	=	0,7606

Szükséges minta elemszám megadott próba erőhöz		
1 – 2β (Stat. erő). Bevitt adat	=	0,80
2α (I. fajú hiba). Bevitt adat	=	0,05
2β (II. fajú hiba).	=	0,20
z (2α)	=	1,28
Minta elemszám	>	328

Számított statisztikai erő megadott minta elemszámnál		
Minta elemszám. Bevitt adat	=	300
2α (I. fajú hiba). Bevitt adat	=	0,05
z (2α)	=	1,14
2β (II. fajú hiba).	=	0,25
1 – 2β (Stat. erő).	=	0,75

Validitási figyelmeztető a feltevésekre és H_0-re. Következtetés			
H_0-ek egyenként	p(H_0)	Validitás	Döntés
1. Cochran-kritérium		Valid	Elfogadott
2. Arányok egyenlők	0,0047	Invalid	Elvetett
Az A kezelés hatásosabb			

Forrás: Irodalom 1.

A *3. táblázat* illusztratív példaként A és B kezelések eredményét (laboratóriumi vagy klinikai vizsgálat alapján) hasonlítja össze „3-factor-crossover-ANOVA" értékeléssel. A H_0: az A és B kezelésnek nincs hatása. A varianciák azonosságát

3. táblázat: Klinikai vizsgálat. A és B kezelés összehasonlítása laboratóriumi vagy klinikai vizsgálati eredmények alapján. Modell: 3-faktor-crossover-variancia analízis. Illusztratív példa. H_0: A és B kezelések hatástalanok

3-faktor-crossover vizsgálati elrendezés									Átlagok			
Páciens	1	1	2	2	3	3	4	4	1 = 16,5	2 = 8,0	3 = 10,0	4 = 8,5
Kezelés	A	B	B	A	A	B	B	A	A = 9,25	B = 12,25		
Periódus	1	2	1	2	1	2	1	2	1 = 10,5	2 = 11,0		
Eredmény	15	18	9	7	8	12	10	7				

Bartlett-teszt. Homoscedaszticitás			
Faktor	Khi-SQ	Szab. fok	p	Validitás
Páciens	0,319	3	0,956	Valid
Kezelés	0,005	1	0,945	Valid
Periódus	0,665	1	0,415	Valid

	Variancia analízis eredeti adatokkal						Recipr. transzf. adatokkal	
Forrás	SQ	Sz. f	MQ	F	p	Hatás	p	Hatás
Páciens	92,50	3	30,83	123,33	0,008	Van	0,070	Nincs
Kezelés	18,00	1	18,00	72,00	0,014	Van	0,059	Nincs
Periódus	0,50	1	0,50	2,00	0,293	Nincs	0,571	Nincs
Hiba	0,50	2	0,25					
Összes	111,50	7	15,93					

Validitási figyelmeztető a feltevésekre és a H_0-re. Eredeti adatokkal				Recipr. transzf. adatokkal		
H_0-ek egyenként	p(H_0)	Validitás	Döntés	p(H_0)	Validitás	Döntés
1. Normalitás	< 0,05	Invalid	Elvetett	0,367	Valid	Elfogadott
2. Ferdeség	0,530	Valid	Elfogadott	0,575	Valid	Elfogadott
3. Csúcsosság	0,496	Valid	Elfogadott	0,445	Valid	Elfogadott
4. Scedaszticitás	0,415	Valid	Elfogadott	0,375	Valid	Elfogadott
5. Nincs hatás	0,008	Szign.	Elvetett	0,059	N. szign.	Elfogadott

Átfogó validálás döntéshez.	Eredeti adatokkal		Recipr. transzf. adatokkal	
6. Feltevés a modellre	Invalid	Elvetett	Valid	Elfogadott
7. Nincs hatás	Szign.	Elvetett	N. szign.	Elfogadott

tesztelő Bartlett-próba VALID. Az eredeti adatokkal végzett ANOVA a páciens, valamint az A és B kezelések (faktorok) hatására szignifikáns eredményt ad, de az adatok normalitásvizsgálata INVALID eredményt mutat. Az adatok reciprok transzformációja normális eloszlást és ugyanakkor a páciens, valamint az A és B kezelés faktorokra nem szignifikáns hatást eredményez. *Következtetés:* Az adatokat VALIDÁLÓ reciprok transzformációt követően az A és B kezelés között nem mutatható ki szignifikáns különbség.

Megbeszélés és következtetések

Magyarországon 1994. január 1-től csak a Good Clinical Practice (GCP) szerint végzett klinikai vizsgálatok eredményét fogadják el gyógyszertörzskönyvezésre (23). A négy fázisú (I, II, III, IV) klinikai vizsgálatok végső célja az új diagnosztikus, terápiás és preventív orvosi készítmények hatásának egzakt értékelése. A klinikai vizsgálatok adatai azonban, és különösen a nagy variabilitású és szűk terápiás indexű gyógyszerek, valamint a lassan és/vagy gyorsan metabolizáló egyének adatai statisztikailag invalid modelleket eredményeznek.

A tanulmány bemutatta három mintapéldán a statisztikai validitás kritériumait és a biostatisztikai analízis alapelveit. Klinikai vizsgálatok statisztikailag validáló szoftverrel végzett értékelése specifikus eljárásnak felel meg. Az FDA általánosan elfogadott definíciója egy eljárás validálására: „Establishing documented evidence which provides a high degree of assurance that a specific process will consistently produce a product meeting its predetermined specifications and quality attributes" (15). Az FDA definíciója szerint egy statisztikailag validált klinikai vizsgálat eredménye bizonyító (evidens) dokumentum.

Az evidenciára alapozott orvostudomány (evidence-based-medicine) megköveteli a tudományos bizonyítást (3). Kimutatott, hogy statisztikailag invalid modellek torzított paraméter- és konfidencia-intervallum-becslést, téves statisztikai következtetést és klinikai értelmezést eredményeznek. A helytelen döntések súlyos következményekkel járnak a klinikai vizsgálattal tesztelt orvosi készítmény(ek) terápiás hatásának, valamint a mellékhatások gyakoriságának és súlyosságának megítélésénél.

A bemutatott három mintapélda demonstrálta a statisztikai validitás ellenőrzésének fontosságát. Következtetésként megállapítható, hogy a statisztikai validálás alkalmazása nemcsak a klinikai vizsgálatok, hanem az orvosi készítmények minőségellenőrzési és a tudományos preklinikai vizsgálati adatait értékelő következő modelleknél is fontos: kísérletes és klinikai vizsgálatok tervezése, aktív hatóanyagok dózis-válasz analízise, kezelések hatásának értékelése szekvenciális analízissel és/vagy

túlélési idő modellben, gyógyszerek, biológiai-immunbiológiai készítmények long-term stabilitása és gyorsított degradációs vizsgálata, immunbiológiai készítmények, oltóanyagok, bakteriális és vírusvakcinák hatóérték (relatív potenciál) becslése, terápiás biológiai készítmények (vérderivátumok) vírus-inaktiválásának ellenőrzése, *generikus* készítmények *in vitro* disszolúciós és *in vivo* bioekvivalencia-vizsgálatainak értékelése, egymástól független laboratóriumi vagy klinikai vizsgálatok meta-analízise.

A beteg egyén és az orvostudomány számára is csak az egzakt mérésen és értékelésen alapuló tudományos klinikai vizsgálatok fogadhatók el etikusnak. Ezért megkövetelt a tudományos klinikai vizsgálatok adatainak, a valószínűségi változóknak a pontos mérése. A pontos mérés biztosítja az etikailag elfogadható, orvosilag jelentős kezelés-hatás különbség, szignifikanciaszint (α) és statisztikai próba erejének (1-β)statisztikailag validált értékelését.

A pontos mérés és a statisztikailag validált analízis tökéletesíteni fogja az új és a *generikus* orvosi készítmények kutatását és fejlesztését, az embereken végzett klinikai vizsgálatok tudományos értékelését, etikai megítélését, és segíteni fogja a Good Clinical Practice (GCP) nemzetközi harmonizálását az „evidence-based-medicine" elveinek megfelelően.

IRODALOM: 1. *Armitage, P.:* Sequential medical trials. 2nd Ed. Blackwell, Oxford. 1975. – 2. *Armitage, P., Berry, G.:* Statistical Methods in Medical Research. 3rd Ed. Blackwell Science, Oxford. 1994. – 3. *Aronson, B.:* Evidence-based medicine: What? How? Why? And WHO. WHO Liaison, 1997, *8,* (1) 1–2. – 4. *Bland, M.:* An introduction to medical statistics. 2nd Ed. Oxford University Press, Oxford. 1995. – 5. *British Pharmacopoeia.* HMSO, London. 1993. – 6. *Delaunois, A. I.:* Biostatistics in pharmacology. Vols 1 and 2. Pergamon, Oxford. 1973. – 7. *Deutsches Arzneibuch.* 10. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart. 1991. – 8. *Dunn, O. J. and Clark, V. A.:* Applied statistics: Analysis of Variance and Regression. John Wiley and Sons, New York. 1974. – 9. *European Commision:* Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use. EC Directorate-General 111. Brussels. 1996. – 10. *European Pharmacopoeia.* 2nd Ed. Maissonneuve, Paris. 1993. – 11. *Finney, D. J.:* The choice of a response metameter in bio-assay. Biometrics, 1949, *5,* 261–272. – 12. *Finney, D. J.:* Statistical methods in biological assay. 3rd Ed. Griffin, London. 1978. – 13. *Fisher, R. A.:* Statistical methods for research workers. 14th Ed. Blackwell, Oxford. 1970. – 14. *Fry, J. C.:* Biological data analysis. A practical approach. Oxford University Press, Oxford. 1993. – 15. *Food and Drug Administration.* Guideline on general principles of process validation Center for Drugs and Biologics. FDA, Rockville, MD, 1987. – 16. *Gabriel, K. R.:* A procedure for testing the homogeneity of all sets of means in analysis of variance. Biometrics, 1964, *20,* 459–477. – 17. *ICH:* ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Steering committee, Geneva. 1996. – 18. *International Pharmacopoeia.* 2nd Ed. WHO, Geneva. 1967. – 19. *Jerne, N. K., Wood, E. C.:* The validity and meaning of the results of biological assays. Biometrics, 1949, *5,* 273–299. – 20. *Laplanche, A., Com-Nougué, C., Flamant, R.:* Méthodes statistiques appliquées à la recherche clinique. Flammarion, Paris. 1991. – 21. *Lellouch, J., Lazar, P.:* Méthodes statistiques en expérimentation biologique. Flammarion, Paris. 1991. – 22. *MEDISTAT:* Statistically Validating Software System, Version 4.00, 1997. MEDISTAT Software International Ltd, Budapest, 1997. – 23. *OGYI:* A gyógyszervizsgálatok helyes klinikai gyakorlata. Irányelvek bevezetése. Good Clinical Practice (GCP). Orsz. Gyógyszerészeti Int., Budapest. 1992, 1–38. – 24. *Pharmacopée Francaise.* Xe Ed. Maisonneuve, Paris. 1994. – 25. *Pharmacopoeia Hungarica.* VIIth Ed. Medicina, Budapest. 1986. – 26. *Pharmacopoeia of Japan.* 12th Ed. Ministry of Health and Welfare, Tokyo. 1991. – 27. *Philippe, J.:* Les méthodes statistiques en pharmacie et en chimie. (Application à la recherce, à la production et au contrôle). Masson, Paris. 1967. – 28. *Scheffé, H.:* The analysis of variance. John Wiley and Sons, Inc., London. 1967. – 29. *United States Pharmacopoeia.* USP 23. USP Convention, Inc., Rockville. 1995. – 30. *WHO:* Manual of laboratory methods for potency testing of vaccines used in the WHO Expanded Programme on Immunization. WHO/BLG/95.1, Geneva. 1995. – 31. *WHO:* Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. Annex 3. WHO TRS No. 850. 1995. – 32. *Zar, J. H.:* Biostatistical analysis. 2nd Ed. Prentice-Hall, New Jersey. 1984.

(Lugosi László dr., *Budapest,* Tartsay V. u. 4. 1126)

Szerzőink figyelmébe!

Tájékoztatjuk tisztelt Szerzőinket, hogy az Orvosi Hetilapban történő megjelentetésre szánt tanulmányaik biometriai tervezésében és az értékelés módszereire vonatkozó tanácsadásban készséggel áll rendelkezésükre szerkesztőségi munkatársunk *Dinya Elek dr.* (Munkahelyi telefon: 265-5532)

1999. szeptember 6-án Bernben, a Svájci Szövetségi Hivatal dísztermében bensőséges ünnepség keretében „posthumus" adták át a ***Yad Vashem emlékérmet*** és díszoklevelet *Prof. Haynal Imre fiának,* a genfi egyetem pszichiáter professzorának.

Haynal Imre professzor tetteit méltatta beszédében a Vöröskereszt elnöke, az Izrael Állam svájci nagykövete, a **berni magyar nagykövet**, az Izraeli Svájci Baráti Társaság elnöke.

Magyarországról a Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem képviseltette magát.

A HOSSZÚ TÁVÚ MEGOLDÁS

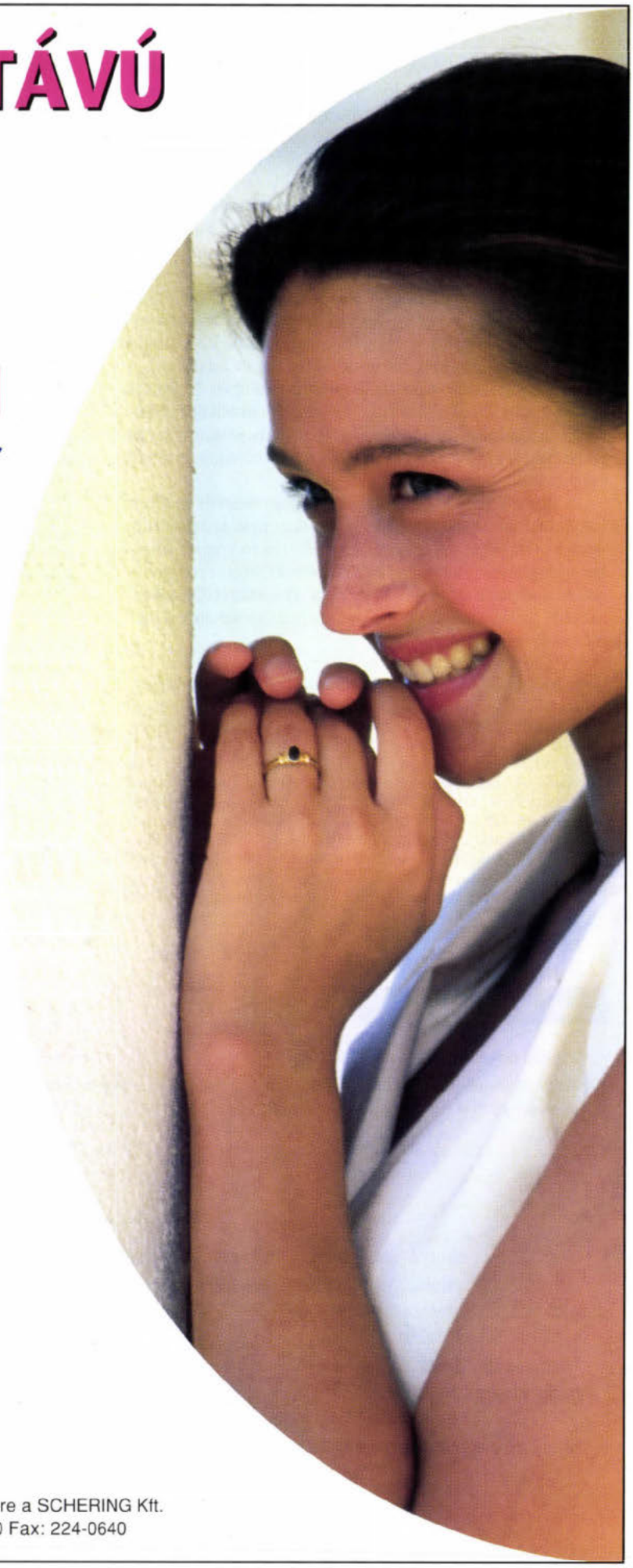
Diane 35

Ciproteronacetát /etinilösztradiol

Acne

Seborrhoea

Hirsutismus



Nők hyperandrogen tüneteinek kezelésére

Fogamzásgátló hatása kiváló, megbízhatósága megegyezik a korszerű, kombinált hormonális anticoncipiensekével

SCHERING

További információval készséggel áll rendelkezésére a SCHERING Kft.
1122 Budapest, Maros u. 19–21. Telefon: 224-0630 Fax: 224-0640

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

Endokrinologia

Hypertonia nélkül aldoszteront produkáló adenoma elsődleges aldosteronismusa. Suzuki, Y. és mtsai (Dept. of Urol., Yamagata Univ. School of Med., Yamagata Japán): J. Urol., 1999, *161*, 1272.

Az elsődleges aldosteronismust hypertonia, hypokalaemia, szupprimált plazma renin aktivitás és emelkedett plazma aldoszteronszint jellemzi. Normotenziós elsődleges aldosteronismus ritkán fordul elő (*Snow M. H. és mtsai:* Brit. Med. J., 1976, *2*, 1125.).

A japán szerzők olyan, 28 éves nőbeteg kórtörténetét közlik, akinek típusos tetaniás roham után jelentős izomgyengeség volt a panasza, mindössze 6 hónappal intézeti felvétele előtt. Az általános vizsgálatok nem találtak kóros eltérést vérnyomása is 132/72 Hgmm volt. A laboratóriumi leletek közül viszont feltűnt a 2 mEq/l-es szérumkáliumszint és az aldoszteron-túlprodukcióra jellemző 774,6 pg/ml-es plazma aldoszteronkoncentráció (normális értékek 35,7–240 pg/ml), továbbá az alacsony plazma renin aktivitás: 0,2 ng/ml/óra (normális érték 0,3–2,9). 40 mg furosemid intravénás adása után az álló helyzetben mért plazma renin aktivitás nem mutatott növekedést, a diasztolés vérnyomás emelésére angiotensin II-ből 20 ng/kg/min volt szükséges 20 Hgmm-nél nagyobb diasztolés nyomás elérésére, noradrenalinból pedig 140 ng/kg/min-ra. A hasi CT-vizsgálat a bal mellékvesében 15 mm átmérőjű tumorgyanús képletet igazolt, utána műtét következett, 1,5 g-os tumort távolítottak el, amelyik mikroszkóposan túlnyomóan világos sejtes adenomának bizonyult. A műtét után a beteg teljesen rendbe jött, kóros laboratóriumi értékei is normalizálódtak.

A szerzők próbálnak magyarázatot találni arra, hogy az elsődleges aldosteronismust okozó mellékvese-adenoma miért nem járt a szokásos hypertoniával. Erre az idézett laboratóriumi próbák is utaltak, elsősorban a diasztolés vérnyomás megemeléséhez szükséges nagyobb mennyiségű angiotensin II és noradrenalin, ugyanis típusos aldosteronismusban az előbbiből kevesebb mint 5 ng/kg/min, az utóbbiból kevesebb mint 100 ng/kg/min adag szükséges a diasztolés vérnyomás legalább 20 Hgmm-rel való emeléséhez.

Iványi János dr.

Toxikus multinodularis golyva diagnózisa és radiojódkezelése hemodializált betegen. Demko, M. és mtsai (Department of Nephrology, Pennsylvania State University College of Medicine): Am. J. Kidney Dis., 1998, *31*, 698–700.

A klinikailag és biokémiailag is igazolható hyperthyreosis idült veseelégtelen betegekben meglehetősen ritka. Ennek radioablációs kezeléséről dializált veseelégtelen betegekben csupán néhány irodalmi közlés látott napvilágot.

A szerzők egy 76 éves nőbeteg esetét ismertetik. A beteget kb. egy éve dializálták, mindvégig stabil volt az állapota és egyensúlyban a diabetese és hypertoniája. Azonban pitvarfibrillációs tachyarrhythmia, akcelerált hypertonia, gyengeség alakult ki a betegnél. Részletes kardiológiai kivizsgálás történt, mely enyhe ischaemiás, illetve az echokardiográfia hiperdinám szisztolés funkciót, megnagyobbodott bal pitvart talált. A pajzsmirigyfunkciós tesztek szupprimált TSH-szintet, normális tartományon belüli T3-T4 szinteteket mutattak. Béta-blokkoló, nitrát, enalapril alkalmazása mellett a beteg állapota átmenetileg javult. Két hónap múlva azonban ismét állapotrosszabbodás következett be: visszatérő tüdőödémák jelentkeztek annak ellenre, hogy digitáliszt alkalmaztak és a vérnyomását volumeneltávolítással normalizálták. A pajzsmirigyfunkciós teszteket megismételve emelkedett T3-T4 szinteket találtak, szupprimált TSH-szint mellett. A szcintigráfia megnagyobbodott, multinodularis pajzsmirigyet mutatott. Propiltiouracil-kezelést kezdtek és definitív kezelésként radiojódterápiát választottak. A kezelés azonban több problémát vet fel, amelyet tetéz, hogy a kevés irodalmi adat miatt más szerzők, centrumok tapasztalataira sem lehet támaszkodni. Nehézséget jelent az alkalmazott izotóp dózisának a meghatározása, kevés a tapasztalat a dialízist végző személyzet sugárterhelésével, a kezelés során használt filter, egyszerhasználatos szerelékek és a gép sugárvédelmi kezelésével kapcsolatban is.

A szerzők a felmerült problémákat elsősorban egy több szakemberből álló teammel oldották meg. A csapat tagjai között nefrológus és endokrinológus mellett sugárkezelésben jártas orvos, illetve sugárvédelmi szolgálat is részt vett. Az izotóp a pajzsmirigy jódfelvétele és adagjának a megállapítása az ultrahangos vizsgálat alapján becsült pajzsmirigytömeg alapján történt (alkalmazott dózis = 0,2 mCi × pajzsmirigytömeg grammokban/jódfelvétel aránya [tizedesekben kifejezve]). Az izotópot a dialíziskezelés végén adták be p. o., majd a beteget elkülönítették. A következő kezelés 24 óra múlva történt, szintén elkülönítve. A beteg környezetében dozimeterrel mérték a sugárzást, amely nem mutatott detektálható expozíciót. A szerelékeket, a filtert és a gépet sugármentesítették, így a következő nap reggelén már a gép használható volt.

A beteg jól tolerálta a kezelést és a kezelés hatásos volt.

Tekintettel az irodalomban előforduló kisszámú esetre, a cikk irodalmi hivatkozásaiból kiemelnék néhányat:

McKillop, J. H. és mtsai: Succesful management of Graves' disease in a patient undergoing regular dialysis therapy. Arch. Intern. Med., 1985, *145*, 337.

Soffer, O. és mtsai: Clinical hyperthyreoidism in a patient receiving long-term hemodialysis. Arch. Intern. Med., 1980, *140*, 708–709.

Morris, D. W. és mtsai: ^{131}I treatment of thyroid papillary carcinoma in a patient with renal failure. Cancer, 1990, *66*, 2509–2513.

Mello, A. M. és mtsai: Management of thyroid papillary carcinoma with radioiodine in a patient with end-stage renal disease on hemodialysis. Clin. Nucl. Med., 1994, *19*, 776–781.

Howard, N. és mtsai: Iodine 131 ablation therapy for a patient on maintenance hemodialysis. Br. J. Radiol., 1981, *54*, 259.

[Ref.: Megjegyzésként szeretném hozzáfűzni a fentiekhez, hogy 1997-

ben anyaosztályomon, a Kecskeméti Megyei Kórház II. Belgyógyászati Osztályán hasonló körülmények között mi is végeztünk egy betegen radiojódkezelést, jó eredménnyel. Az eset nem került közlésre.]

Móczár Csaba dr.

Elhúzódó hatású lanreotiddel kezelt acromegaliás beteg eseménytelen terhessége. De Menis, E. és mtsai (I Divisione Medica, Ospedale Regionale, 31100 Trevisio, Italy): J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, *84*, 1489.

Acromegaliás nők kihordott terhességével kapcsolatos közlések eddig eléggé ritkák voltak, azonban az újabban bevezetett sebészi és belgyógyászati kezelés számos nő terhességének sikeres kihordását tette lehetővé (*Harman-Bonert, V., Seliverstov, M., Melmed, S.:* J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, *83*, 727–731.). A műtéti megoldások mellett a somatostatin-analógok bevezetése tette lehetővé, hogy az acromegaliás nők eredményesen kihordják terhességüket. Az olasz szerzők tudomása szerint eddig hét octreotiddal kezelt terhesség zajlott le valamennyi esetben fejlődési rendellenesség nélkül, és az újszülöttek is normálisan fejlődtek annak ellenére, hogy a kezelést csak két esetben hagyták abba a terhesség korai szakában.

A lanreotid olyan szintetikus somatostatin-analóg készítmény, amelyik depotszerű hatású és alkalmas az egyéb octreotid szerek mellett az acromegaliás terhes nők kezelésére (*Caron, P. és mtsai:* J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, *82*, 18–22.). Jelenleg azonban használata még fokozott óvatosságot igényel, mivel az elhúzódó hatás miatt a magzatok is érintettek lehetnek, még akkor is, ha a szer adását időben abbahagyják. Ezért a fertilis korban lévő nőknek célszerű antikoncipiens szedése is mindaddig, amíg a szerről be nem bizonyosodik, hogy a magzatra ártalmatlan. A szerzők részletesen leírják egy acromegaliás betegük kórtörténetét, amely elsősorban abból a szempontból tarthat számot érdeklődésre, hogy az asszony lanreotid-kezelés mellett teljesen normális terhességet tudott kiviselni. Az eddigi szabályokhoz ragaszkodva ugyan a 30 mg-os készítményt mindössze három alkalommal adták intramuscularisan, utána azonban elhagyták az észlelt terhesség miatt. A terhesség lefolyása az anya és a magzat számára eseménytelen volt, a 2950 g súlyú leány újszülöttön semmiféle rendellenességet nem észleltek, és a postnatalis fejlődése is teljesen normális volt. Az anyának 4 évvel korábban ugyancsak normális terhessége után kezdődtek acromegaliás panaszai, az akkor elvégzett vizsgálatok egyértelműen intrasellaris tumor mellett szóltak, transphenoidalis úton szelektív adenomectomia történt. Egy évvel később az ellenőrző vizsgálatok szerint az inzulinszerű növekedési faktor (IGF-I) még mindig jelentősen magas, 630 ng/ml volt (normális értékek 150–269 ng/ml). Bár az MRI-vizsgálat szerint tumorkiújulás jelei nem voltak, mégis elkezdték – a fentebb már ismertetett módon – a szintetikus somatostatin-analóg adását, amely tehát nem befolyásolta károsan az asszony terhességét.

Iványi János dr.

Diabetológia

Idős 2. típusú diabetesesek klinikai sajátosságai. Fukui, M. és mtsai (Dept. of Med. and Endocrin Unit, Ayaba Municipal Hosp., 20–1 Otsuka Aonocho, Ayabe City, Kyoto 623–0011, Japán): Diab. Care, 1999, *22*, 1225.

Eddig általában úgy volt ismeretes, hogy az időskori diabetes enyhébb lefolyású, mint a fiatalabb években jelentkező és zömmel 1. típusú diabetes.

A japán szerzők azt vizsgálták 337 2. típusú diabetesesen, vannak-e olyan sajátosságok, amelyek kizárólag az idős diabetesesekre jellemzők.

Betegeiket két csoportra osztották, aszerint, hogy *életkoruk 65 év felett vagy alatt volt* (előzőek az idősek, az utóbbiak a középkorú betegek voltak). A *174 időskori diabetesest* további alcsoportokba osztották, a *diabetes kezdetének éve,* valamint a *diabetes időtartama alapján.*

A számos klinikai jellemző közül az alábbiak emelhetők ki. A *testtömegindex* alacsonyabb, a *testtömeg* pedig magasabb volt az idősekben, mint a középkorúakban. A *HbA_{1C}-szint* és az *éhomi szérum C-peptid koncentráció* mindkét csoportban hasonló volt. A microangiopathiás szövődményeket illetően a *nem diabeteses retinopathia kevesebb* volt, a *macroalbuminuria és a súlyos neuropathia viszont magasabb volt* az *idősek között.* Idősekben a *HbA_{1C}-szint* azokban volt *alacsonyabb,* akiknek *65 éves korában vagy ezután* kezdődött a diabetese. A *nem diabeteses* típusú *retinopathia és a normoalbuminuria magasabb,* a *progresszív diabeteses retinopathia és az inzulin használata viszont alacsonyabb arányú* volt a *késői kezdetű* (60 évnél idősebbek) csoportban. Az éhomi szérum *C-peptid koncentráció alacsonyabb,* a *HbA_{1C}-szint magasabb* volt azokban, akiknek a *diabetese* már legalább *10 éves volt.* A *nem diabeteses retinopathia, a normoalbuminuria* és a kizárólag *diétás kezelésben részesültek aránya alacsonyabb* volt, *a progresszív diabeteses retinopathia* és az *inzulin használata magasabb arányú volt a hosszabb betegségtartamú csoportban.*

E számos adatból a szerzők azt tartják leginkább figyelemre méltónak, hogy *az idősek korábbi betegségkezdete és hosszabb betegségtartama igényel elsősorban fokozott figyelmet a szénhidrát-anyagcsere minőségében és a microangiopathiás szövődmények elhárításában.*

Iványi János dr.

A 2. típusú diabetes csökkentebb számú diagnózisa az Amerikai Diabetes Társaság kritériumainak figyelembevételével. Ollerton, R. L. és mtsai (Diabetes Research Unit, 1st Floor Academic Centre, Llandough Hospital, Penlan Rd Penarth, Cardiff, Wales, CF64 2XX, United Kingdom): Diab. Care, 1999, *22*, 649–650.

1997-ben az Amerikai Diabetes Társaság új diagnosztikus kritériumokat ajánlott a 2. típusú diabetes kórismézésére, azzal a célzattal, hogy a korai diagnózis segítségével redukálja a morbiditást és a betegséghez társult mortalitást. Az ajánlás szerint minden olyan egyén, akinek éhomi vércukorszintje ≥ 7,0 mmol/l, diabetesesnek számít. Az új ajánlás bevezetéséig az 1985-ös WHO-kritériumok voltak érvényben, ezek kétes esetekben a per os cukorterhelés 2 órás eredményét is figyelembe vették. A két ajánlás között különbségek vannak, és az ame-

rikai 7 mmol/l-es diabetesesnek számító kritérium gyakran vezet félreértéshez, és akkor is kimondja az egyszeri vizsgálat eredményeként a diabetes tényét, amikor ez nem mindig biztos.

A Walesben dolgozó szerzőcsoport 200 fehér bőrű egyénen vizsgálta meg 1983–1998 között azt, hogy a WHO kritériumai alapján 2. típusú diabetesesnek tartott egyének az amerikai ajánlás szerint hogyan minősülnek. Valamennyi diabeteses szigetsejtellenes antitesttitere negatív volt, *5%-uk az amerikai kritériumok alapján nem bizonyult volna diabetesesnek.* Ebből a 10 egyénből (8 férfi és 2 nő) 1 egészségesnek bizonyult volna az amerikai ajánlások szerint (éhomi vércukor < 6,1 mmol/l), a többi pedig az ún. csökkentebb éhomi glükóz csoportba tartozna (éhomi vércukorszint ≥ 6,1mmol/l és < 7,0 mmol/l között).

Éppen ezért a szerzők azt javasolják, hogy a vércukor értékét többször is meg kell határozni, így a ≥ 7,0 mmol/l vércukor „határ"-értéket, továbbá el kell végezni a cukorterheléses vizsgálatot is, s ezt megismételni abban az esetben, ha a 2 órás érték ≥ 11,1 mmol/l. Ha az amerikai javaslatot változtatás nélkül alkalmaznák, megnövekedne a álnegatív, de a álpozitív (túldiagnosztizált) esetek száma is a WHO kritériumainak figyelembevételével. Az ún. csökkentebb éhomi glükóz („impaired fasting glucose") esetében a diagnózis végső megerősítéséhez többek között ezért is célszerű elvégezni a cukorterheléses vizsgálatot is.

Iványi János dr.

Étkezéssel összefüggő vércukorkontroll kettősvak randomizált összehasonlítása repaglinidde l és glyburiddal egyensúlyban lévő 2. típusú diabetesesekben. Damsbo, P. és mtsai (Novo Nordisk A/S, Nove Allé, 2880 Bagsvaerd, Denmark): Diab. Care, 1999, *22*, 789–794.

A sulfonylureákkal kezelt 2. típusú diabetesesek kezelési szövődménye a hypoglycaemia, amely különösen idősekben fordul elő nagyobb gyakorisággal. Kivédése a megfelelően választott dózissal és az étkezési szabályok betartásával biztosítható. Másrészt a β-sejtek állandó stimulálása e készítményekkel meggyorsítja a β-sejtek kimerülését és évente 5–10%-ban fejlődik ki sulfonylurearezisztencia. Az új, szájon át adható antidiabetikum, a *repaglinid* a sulfonylureákhoz hasonlóan stimulálja az inzulinfelszabadulást, de más helyeken. Igen gyorsan felszívódik a vértraktusból, a terápiás szintet gyorsan éri el, kb egy órával a bevétel után. *Legfőbb érdeme, hogy közvetlen étkezés előtt bevéve megfelelő prandialis glükózszintet biztosít.* Zömében a májban metabolizálódik, és a vesén keresztül csak kismértékben választódik ki. A szerzők azt kívánták megvizsgálni kettősvak randomizált tanulmányukban, hogy 2. típusú diabeteseseken a két szer (rapaglinid és glyburid) hogyan befolyásolja a betegek szénhidrát-anyagcseréjét, s ez mennyiben befolyásolja, ha a betegek naponta kétszer vagy háromszor étkeznek. A repaglinid átlagos adagja 3 × 1 mg naponta (közvetlenül étkezés előtt), a glyburidé napi 5 mg. Ezeket az adagokat a vércukorszinttől függően lehet változtatni (inkább kismértékben fölfelé).

A vizsgálatokban eredetileg 83 beteg vett volna részt, a végső kiértékelést viszont csak 43 betegen végezték. A betegeknek több mint fele előzetesen már kapott sulfonylureakészítményeket, kisebb részük csak a terápiás kísérlet során. Ennek 3 periódusa volt, 3 héten keresztül a betegeket gondosan kioktatták a súlyukat megtartó és napi különböző kalóriabevitelt jelentő diétákra, továbbá kititrálták a repaglinid- és glyburidadagjukat. A következő egyhetes időszak jelentette a stabilizációs periódust (elfogadható vércukorszint biztosítása lehetőleg hypoglycaemia nélkül). *A tulajdonképpeni 3 napos kísérlet során a betegek egyik fele az első nap két étkezésben részesült, a következő 2 napon pedig háromban. A betegek másik fele ugyanezt fordítva csinálta.* A glyburidot reggel és este adták (reggel nagyobb adagban), függetlenül attól, hogy a kísérlet során egy étkezés kimaradt. A napi vércukorszintet a 3 nap során 43 alkalommal határozták meg profil formájában.

43 beteg fejezte be a vizsgálatot, különös tekintettel az étkezési változásokat jelentő 3 napra. A két szer hatására nem volt lényegesebb eltérés sem az éhomi vércukorszintben, sem a vércukor átlagos napi kitéréseiben. Viszont *az átlagosan legalacsonyabb vércukorszintet tekintve (12:45–17:45 óra között) az egyszeri étkezés elhagyása már jelentős különbséggel járt. Így a glyburiddal kezeltek között az egyszeri étkezés kihagyásával a vércukorszint szignifikánsan csökkent, míg a repaglinid-csoportban nem volt lényeges változás a napi kétszeri vagy háromszori étkezések során. Valamennyi hypoglycaemia a glyburidos csoportban fordult elő,* mégpedig a kétszeri étkezési napon. Ugyanilyen eseményt a repaglinidde l kezeltek között nem észleltek.

Az összehasonlító vizsgálatok alapján a szerzők véleménye szerint a repaglinid biztonságosabb kezelést jelent a 2. típusú diabetesesek terápiájában akkor is, ha az étkezések módosítására kerül a sor, úgyszintén a hypoglycaemiák előfordulását illetően is.

Iványi János dr.

Metformint használók tejsavacidózisának incidenciája. Stang, M. R., Wysowski, D. K., Butler-Jones, D. (Saskatchewan Health, 3475 Albert St., Regina, SK S4S 6X6, Kanada): Diab. Care, 1999, *22*, 925–927.

A forgalomból korábban kivont phenformin okozta tejsavacidózist 10–64/100 000 páciens/évre becsülték. Ezzel szemben a (Kanadában 1972 óta és Saskatchewan államban 1981 óta használt) metforminnal kapcsolatos tejsavacidózis arány az irodalmi adatok alapján 0–8,4 eset/100 000 páciens/év.

A szerzők 16 éven keresztül részben a felírt receptek regisztrálása, részben kórházi adatok alapján foglalkoznak tanulmányukban a tejsavacidózis kérdésével. Azokat az eseteket számították ide, akiknek kórelőzményében a szer szedésének legalább 120. napján belül következett be tejsavas acidózisra utaló kisiklás, vagy akiknek a kórházi kibocsátóján szerepelt ez a megjelölés. Tejsavas acidózist 5 mmol/l feletti érték esetén vettek bizonyítottnak.

A kórházi kibocsátó diagnózisok alapján tejsavacidózis, gondosabb mérlegeléssel azonban 6 beteget ebből ki lehetett emelni. Maradt tehát 4 beteg, közülük kettőnek nem volt

tejsav-meghatározása, így csupán a tartós (16 hónap–3,5 év) metforminszedés vetette fel a metformin okozta tejsavacidózis gyanúját. Mindkét beteg idős volt (72 és 85 éves nő), a halál oka pangásos szívelégtelenség, illetve sepsis volt. A másik 2 beteg tejsavacidózisa bizonyított volt, a 60 éves nőbeteg kórelőzményében alkoholos eredetű májelégtelenség is szerepelt, kb. 10 hónapja szedett 2 × 500 mg metformint, kórházi felvételekor a tejsavszint 12 mmol/l volt, sepsis következtében halt meg. A másik, 83 éves nőbeteg kb. 3 hónapja szedett 2 × 500 mg metformint, felvétele napján már meg is halt, előtte a vér tejsavszintje 13,2 mmol/l volt. Boncolásról egyik esetben sincsenek adatok.

A 100 000 páciens/évre számított tejsavacidózis incidenciája kilencnek adódott, ez az arány nem több, mint más helyeken.

Iványi János dr.

Diabeteses ketoacidosisok felnőttekben az aucklandi kórházban 1988–1996 között. Bagg, W. és mtsai (Dept. of Med., 4th Floor, Auckland Hospital, Park Road, Grafton, Auckland, New Zealand): Aust. NZ J. Med., 1998, *28*, 604–608.

A szerzőcsoport utal az *Eurodiab tanulmányra* (Diabetologia, 1994, *37*, 278–285.), amely 3250 inzulindependens diabeteses beteg *8,6%-os diabeteses ketoacidosisos előfordulásáról* van szó. Tanulságosnak tűnhet egy távoli földrész adatainak ismertetése erről a még ma sem megoldott problémáról.

Nyolc év alatt az aucklandi kórházba (és annak intenzív részlegére – Dept. of Critical Care Med.) *125* olyan *beteget* szállítottak be, akinek diabeteses ketoacidosisa bizonyított volt. Az intenzív részlegre beszállított 38 beteg paraméterei a ketoacidosis súlyosságát jobban jelezték, mint az általános osztályra felvett 87 beteg esetében (átlagosan 55,8 mmol/l-es vércukor, 7,03 artériás PH, magasabb szérum-ozmolaritás, átlagosan 328 m osmol/kg), ezek a betegek tartósabb inzulin-infúziós kezelésben (átlagosan 60 óra) részesültek és hosszabb ideig (átlagosan 7,6 nap) tartózkodtak az intenzív részlegen.

A betegek közül 25-nek *(20%) volt a ketoacidosis első diabeteses jele,* a többinek már ismert volt a diabetese. *13 beteg 2. típusú diabeteses (10,4%) volt,* ők ellátásuk után a továbbiakban nem szorultak inzulinkezelésre. A betegek 25%-a a nyolc éves időszak alatt többször is felvételre került ketoacidosis miatt. Ami a *kiváltó okokat* illeti (többségükben otthoni önellenőrzést végző beteg), 61%-ban *az inzulin elhagyása vagy ezzel kapcsolatos egyéb hiba volt a legfőbb ok.* A külön tárgyalt 13 2. típusú diabeteses esetében a kiváltó okok között egyformán szerepeltek húgyúti és légúti megbetegedések, de előfordult pancreatitis és alkoholabusus is. *A 125 betegből mindössze 3 beteg halt meg, ez 2,4%* (egy beteg pancreatitis utáni multiorgan elégtelenségben, egy másik súlyos ischaemiás encephalopathiában, míg a harmadik myocardialis infarctus utáni szívelégtelenségben).

Az eredmények tulajdonképpen megfelelők, de a szerzők véleménye szerint is az edukáció mértékének – különösen az inzulinozottak között – fokozására kell törekedni.

Iványi János dr.

Diabeteses populáció alsó végtagi amputációjának 14 éves incidenciája. Moss, S. E., Klein, R., Klein, B. E. K. (Dept. of Ophthalmol. and Visual Sci., Univ. of Wisconsin-Madison, 610 North Walnut St., 460 WARF, Madison, WI 53705–2397, USA): Diab. Care, 1999, *22*, 951–959.

A szerzők a *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* tanulmány révén váltak ismertté. Ebben Winsconsin állam déli 11 megyéjének 452 háziorvosát vonták be vizsgálataikba 1979-től, és segítségükkel 10 135 diabetesesről szereztek használható adatokat. Ezeket a betegeket a 4., 10. évben igen részletesen újból átvizsgálták. A jelen tanulmány a 14. évi vizsgálatról szól, amelyet vagy személyes megjelenés, vagy interjú adatainak segítségével tudtak rögzíteni. A betegeket tanulmányaikban két csoportba osztva dolgozták fel: az egyikbe az 1210, inzulinnal kezelt ún. *fiatal csoport* (diabetesük 30 év előtt kezdődött) került, *a másikba* az az 1780 beteg, akinek betegsége 30 éves kora után kezdődött. E két csoportból az említett első ellenőrző vizsgálat során 82,3%-os, illetve 77,0%-os volt a megjelenés. Ez alkalommal részletes kórelőzmény-felvétel mellett a diabeteses szövődményekre utaló vizsgálatok is megtörténtek, továbbá a szénhidrát-anyagcsere változását jelző HbA_{1C}-ellenőrzés is. A jelenlegi, 14. évi ellenőrzés során az eredeti 996 fiatalkori diabetesesből 634-et tudtak ellenőrizni, az 1370 fő idősebből 306 jelent meg a vizsgálaton, többségüket postán küldött kérdőívvel keresték fel, és a korábbi adatokat kiegészítették az alsó végtagra vonatkozó kérdésekkel.

A fiatalabb csoportból 59 került végtagamputációra, ennek kumulatív 14 éves incidenciája 7,2% volt, az idősek közül az ugyancsak 59 első végtagamputáció incidenciája 9,9%-nak bizonyult.

Multivariációs analízissel a két csoport között az amputáció szempontjából számos kockázati tényezőt találtak. Így a *fiatalabb csoportban* a *férfi nem,* ezen belül is az idősebb kor, a *magasabb* HbA_{1C}, a *magasabb diastolés vérnyomás,* a *kórelőzményben szereplő lábszárfekély,* a *súlyos retinopathia* volt a jelentősebb kockázati tényező, de a 10 évnél hosszabb ideig tartó dohányzás is súlyosbító tényezőnek számított, az aspirin rendszeres használata viszont védő jellegűnek bizonyult. Az *idősebb csoportra vonatkoztatva* a kockázati tényezők az amputációval kapcsolatban a *férfi nemben,* a *magasabb pulzusnyomásban,* a kórelőzményben szereplő *ulcus*ban és a *súlyos retinopathiá*ban voltak kifejezők.

Az adatokból egyértelműen kiderült az is, hogy az említettek mellett a megelőzés egyik fontos tényezője a megfelelően vezetett szénhidrát-háztartás egyensúlyi állapota.

Iványi János dr.

Munkára való alkalmasság és diabetes. Mayfield, J. A., Deb, P., Whitecotton, L. (Bowen Res. Center, 1110 Mechigan, Ave., Indianapolis, IN 46202, USA): Diab. Care, 1999, *22*, 1105–1109.

1994-ben a 18–69 év közötti diabetesesek 42%-a volt hosszabb-rövidebb időre munkaképtelen. A munkaképtelenséggel járó költségek igen tete-

mesek. Részletesebb elemzés erről a diabeteseseket érintő problémáról nem jelent meg, a közlemények inkább általánosságban foglalkoznak a diabetesesek munkavégzésével, de például a diabeteses nők helyzetét nem érintik. A tanulmány szerzői munkájukban az *1987-ben* közzétett *National Medical Expenditures Survey-2* (NMES) adataira támaszkodtak, ez a korábbi – zömmel általános – adatoknál sokkal részletesebb betekintést enged meg a diabetesesek munkavégzését illetően. A tanulmányban 1502 diabeteses és 20 405 nem cukorbeteg szerepel, életkoruk 25 éven felüli. A vizsgált populációból az átlagos életkor 49,7 év, a nők aránya 55,7%, 17,7% afrikai-amerikai eredetű, hispániai 7,9%; dollárban kifejezve a nem munkabér eredetű bevétel átlaga 5,04 dollár, a több mint 2 negyedévet nem dolgozók aránya 8,9%.

A diabetesesek között a munkaképtelenek aránya 25,6%-nak bizonyult, a *nem diabetesesek között* ez az arány *7,8%*. Nemekre bontva a diabeteses nők munkaképtelenségi aránya életkortól függetlenül *megközelíti a 30%-ot, a férfiaké 20% körüli* – inkább a 45–55 évesekre vonatkozóan van a csúcs. *A nem diabetesesek között ilyen nembeli különbség nincs, a munkaképesség-csökkenés az életkor növekedésével arányos.*

Ez a tanulmány részletesebb adatokra törekszik (a munkaképtelenségen kívül a napokban kifejezett munkából való kiesés és a ledolgozott órák is szerepelnek benne), de inkább csak további feldolgozási alapként szolgál (10 évvel ezelőtti adatokra támaszkodik), mert nem tér ki például a diabetes típusára, s csak feltételezi, hogy 2. típusú diabetesesek is lehettek a vizsgálatak között, s azzal sem foglalkozik, hogy a diabetesnek egyéb betegséghez viszonyítva milyen szerepe volt a munkaképtelenségben. A befejező mondatokban a szerzők utalnak arra, hogy a diabetesesek magasabb munkaképtelenségi aránya a jövőben feltehetően javítható lesz, mivel az utóbbi 20 évben a jobb glycaemiás kontrollra való törekvés eredményeként az elsősorban érrendszeri szövődmények is visszaszoríthatók, így a diabeteses munkavégzés szempontjából hasonlóvá válhat nem diabeteses társaihoz.

Iványi János dr.

Máj- és epeúti betegségek

Epekőbetegség – irodalmi áttekintés. Bateson, M. C. (General Hospital, Bishop Auckland, County Durham, DL14 6AD): BMJ, 1999, *318*, 1745–1748.

A szerző irodalmi áttekintésében röviden összefoglalja a gyakorló orvos számára fontos aktuális ismereteket az epekőbetegség patomechanizmusáról, etiológiájáról, a diagnosztikus módszerekről és a terápiás lehetőségekről.

Az epekőbetegség prevalenciája Nagy-Britanniában a század második felében nőtt. Ez részben a népesség öregedésének tudható be, valószínűleg azonban olyan okok is közrejátszanak, mint például a gyakoribb elhízás. Bár az epekőbetegséget gyakran a középkorú nők betegségének tartják, és nőkben minden életkorban valóban többször fordul elő epekő, azonban 45 éves nőkben kisebb mértékű az epekő előfordulása, mint 60 év feletti férfiakban. A kóros obesitasnak (testtömegindex > 40%) szoros a kapcsolata az epekőbetegséggel, ugyanakkor a gyors súlyvesztés és az epekövesség közötti összefüggés még erősebbnek bizonyult. Bár semmilyen étel etiopatogenezisben betöltött szerepét nem sikerült igazolni, vegetariánusokban ritkábban találnak epekövet. Hasonlóképpen az ischaemiás szívbetegségekhez, kismértékű alkoholfogyasztás az epekőbetegség kockázatát is csökkenti. Ezek mellett a testmozgás, az aspirin és a nem szteroid gyulladásgátlók protektív szerepe is felmerült.

Epekövek kialakulását elősegítheti haemolysis, diabetes mellitus, hypertriglyceridaemia, cirrhosis, Crohn-betegség, parciális gastrectomia és bizonyos gyógyszerek, mint például a clofibrát és az octreotid.

Bár a cholelithiasis egyértelműen a jóléti társadalmak megbetegedése, előfordulásában szembetűnő etnikai különbségeket figyelhetünk meg. Az Egyesült Államokban az indián népességben a leggyakoribb az epekő – ebben a populációban a világon is a legnagyobb e betegség prevalenciája – őket a latin-amerikaiak csoportja követi, ezután a fehérek, végül a feketék. Ugyanakkor az a megfigyelés, hogy Japánban a nyugati életforma elterjedésével párhuzamosan az epekőbetegség előfordulása megtöbbszöröződött, a környezeti faktorok fontosságát hangsúlyozza.

Az epekövesség nagyon gyakori, sokszor incidentális lehet. Az irodalmi adatok szerint az epegörcs, amelyet súlyos felső hasi, legalább fél órán át tartó fájdalom jellemez, sokkal gyakoribb diagnózis, mint ahányszor a valóságban előfordul. Amennyiben az ultrahangvizsgálat negatív, de a tünetek és az emelkedett májenzimértékek epekőbetegségre utalnak, érdemes az ultrahangvizsgálatot megismételni. Emelkedett bilirubinértékek, akut tünetek egyértelmű epeúti probléma hiánya esetén a kő epeúton való áthaladására és átmeneti alsó megakadására utalhatnak. Mivel akut tünetek esetén az epehólyag legalábbis átmenetileg nem működik, az orális kolecisztográfia kevésbé hasznos diagnosztikus módszer. Differenciáldiagnosztikai jelentősége lehet azonban bizonytalan esetekben, az epehólyag adenomatosisának, illetve polipjainak kimutatásában.

További vizsgálatok szükségesek, amennyiben a sárgaság vagy a kóros májfunkciós értékek tartósan fennállnak, valamint tágult epeutak, illetve akut pancreatitis esetén. Az endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia (ERCP) jelenleg az egyetlen széles körben elérhető, megbízható módszer az epeúti kövek diagnózisában. A komputertomográfia (CT) jó alternatíva lehet, amennyiben az ERCP nem használható vagy sikertelen volt; a jövőben pedig az MRI esetleg felválthatja az ERCP diagnosztikus szerepét. Az endoszkópos ultrahangnak viszont munkaigényessége miatt ezen a területen valószínűleg továbbra sem lesz nagy jelentősége.

Az epegörcsök kezelésében pethidint használunk, gyakran spasmolyticus szerekkel – atropin, gylcopyrronium – együtt. Ezek mellett a diclofenacot (75–150 mg) is hatékony terápiás szerként tartják számon. Akut cholecystitis esetén a fájdalomcsillapítás mellett széles spektrumú antibiotikumok adása is javasolt, empyema esetén cholecystectomia elvégzése és gyakran műtéti drenázs is szükséges. Ha a hólyagkövek bizonyulnak a súlyos tünetek okának, a legtöbb esetben indikált a cholecystectomia. Az utóbbi tíz évben elterjedt, rövidebb kórházi tartózkodással járó laparoszkópos cholecystectomiához gyakrabban társul epeúti sérülés

és gyakrabban maradnak vissza epeúti kövek, mint a hagyományos műtéti eljárás során. Emiatt számos sebész szükségesnek látja laparoszkópos műtét elvégzése kapcsán perioperatív kolangiográfia vagy preoperatív ERCP elvégzését, bár e téren a vélemények ellentmondásosak.

Az epesavas kőoldás, mint terápiás megoldás a műtétre nem alkalmas, illetve ehhez nem hozzájáruló betegekben csak korlátozott mértékben jelent alternatívát, és a betegek 40%-ában 5 éven belül siker esetén is újra megjelenik a kő. Az ursodeoxycholsavas kezelés funkcionáló epehólyag és 5 mm-nél kisebb radiolucens köveknél igazán eredményes; de megelőzésként használható nagyon magas rizikójú betegcsoportokban is: betegesen obes emberek drasztikus fogyókúrája, valamint esetleg octreotid-kezelés során.

Nagyobb kövekre alternatív kezelési módszer az ESWL (lökéshullámos litotripszia és a percutan hólyagpunkció során befecskendezett kőoldószer (methyl-tertiary-buthyl-éter), amely módszereket azonban jórészt csak specializált központokban alkalmaznak.

Az epeúti kövesség nem műtéti kezelése az ERCP során végzett sphincterotomia, esetleg mechanikus vagy lézer litotripsziával vagy ESWL-lel kombinálva. Amennyiben a kő ezen módszerek segítségével nem eltávolítható, ideiglenes megoldásként biliaris stent behelyezése jön szóba, illetve mindezen módszerek kudarca esetén az epesavas kőoldás. Fontos tudni, hogy az endoszkópos sphincterotomia és kőeltávolítás, különösen a gyakran idősebb és rosszabb állapotú betegek miatt 1%-os mortalitással jár.

Dolgozata végén a szerző irodalmi áttekintését összefoglalva kiemeli, hogy

1. Az epekő-eltávolító műtétek gyakoribbá váltak; az ok valószínűleg az indikációk megváltozása.

2. Az epekövek 70%-a nem okoz tüneteket.

3. A cholecystectomia enyhíti a fájdalmat, de a betegek 50%-ának a későbbiekben is vannak emésztési zavarai, 10%-ban pedig egyáltalán nem javulnak vagy rosszabbodnak panaszai.

4. A laparoszkópos cholecystectomia nem csökkentette az általános morbiditást, mortalitást vagy a műtéti költségeket, mivel manapság idősebbeken és rosszabb állapotú betegeken is elvégzésre kerül a műtét.

Nemetz Andrea dr.

Allergológia

A közösségbe lépés és az allergia jelentkezésének időpontja közötti összefüggés gyermekkorban. Kramer, U., Heinrich, J., Wjst, M. és mtsai (GSF Research Centre for Environment and Health, Institute of Epidemiology, Neuherberg, D-85764 Obersonleissheim, NSZK): Lancet, 1999, *353*, 450–454.

A gyermekkori allergiák prevalenciája az utóbbi 10 évben emelkedett. Inverz reakció mutatható ki a korai infekciók és a későbbi életkorban jelentkező atopiás betegségek között. Az infekciók által kiváltott Th_1 lymphocyta-stimuláció gátolja az allergén-specifikus Th_2 lymphocytákat a kritikus időben. A bölcsődékben ápolt gyermekekben gyakoriak a korai infekciók, különösen a felső légutakban.

A szerzők 1992–1993-ban 2471 gyermeket vizsgáltak életkor, család szerinti megoszlásban kérdőívek alapján, valamint össz-IgE és spec. IgE meghatározásokat, bőrpróbákat végeztek. Arra a kérdésre kerestek választ, hogy van-e összefüggés a korai bölcsődébe kerülés (vagy nagy családban előforduló átfertőződés) és az allergiás (atopiás) betegség jelentkezése között.

Az eredmények azt mutatják, hogy a kis családokból származó 5–14 éves gyermekek, akik 6–11 hónapos korukban bölcsődébe kerültek, alacsonyabb számban betegedtek meg atopiás betegségben, mint a későbbi életkorukban bölcsődébe lépő kortársaik.

A nagy (több mint háromtagú) családokból származó gyermekek esetében nem találtak hasonló különbséget.

Eredményeik alátámasztják azt a hipotézist, hogy a korai infekciók a későbbi életkorban kivédik az allergia kialakulását.

[Ref.: A tapasztalatok alapján a fenti eredményeket nem lehet abszolút mértékben elfogadni, mert ellenkező példák is vannak.]

Mészáros Csilla dr.

Szervátültetés

Immunoszuppresszív stratégiák a szervátültetésben. Denton, M. D. és mtsai (Dept. of Medicine Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA): Lancet, 1999, *353*, 1083–1091.

Az elmúlt 40 év során az immunoszuppresszió jelentős fejlődése rutin eljárássá tette a szervtranszplantációt, igen jelentős eredményeket felmutatva a vese-, szív-, tüdő-, máj- és hasnyálmirigy-átültetésben.

E javuló rövid távú túlélés döntően a jobb megelőzés, illetve a jobb akut rejectio-kezelés következménye. Ezzel szemben a hosszú távú grafttúlélés továbbra is jelentős kérdés maradt. A késői graftvesztés oka döntően a krónikus rejectio – egy nehezen meghatározható klinikopatológiai történés, amely ugyan immunrendszermediált, mégis alig válaszol az immunoszuppresszív kezelésre. Ezen túl az immunoszuppresszív gyógyszerek mellékhatásai (egyes szerek vesetoxikus, hipertenzív és hyperlipaemiát okozó mellékhatása) szintén szerepet játszik a krónikus graftvesztésben.

A jelenleg használt immunoszuppresszív gyógyszerekből hiányzik továbbá a specifitás is: a graft védelmében történő immunválasz-csökkentés együttjár a fertőzésekkel és malignus betegségekkel szembeni immunválasz csökkenésével is. Ezért a kutatás folytatódik az ideális immunoszuppresszív gyógyszerért, amely szelektíven gátolja az alloantigén immunválaszt, megelőzi a krónikus graftrejectiót és mentes a mellékhatásoktól.

A molekuláris immunológiában végbemenő robbanásszerű fejlődés lehetővé tette, hogy megértsük azokat a cellularis és molekuláris folyamatokat, amelyek a grafttal szembeni immunválaszban szerepet játszanak.

Az összefoglaló célja, hogy áttekintse azokat az alapvető ismereteket, amelyek segítenek megérteni az átültetett szervvel szembeni immunválaszt, megértesse, hogyan hatnak a jelenleg alkalmazott immunoszuppresszív gyógyszerek és bemutassa a jövőbeli immunoszuppresszív stratégiák útját.

A szerzők röviden áttekintik azokat a molekuláris biológiai alapismereteket, melyek érthetővé teszik a CD4 T lymphocyták központi szerepét az immunválaszban. Ezt követően ismer-

tetik a szervtranszplantációt követő iniciális, illetve a hosszú távú fenntartó immunoszuppresszió elméleti hátterét.

A kezdeti immunoszuppresszió a közvetlen posztoperatív periódusban alkalmazott kezelés, amikor a graftrejectio veszélye a legnagyobb. A legtöbb beteg esetében ez egyszerűen csak nagyobb dózisú szteroidot jelent, de gyermekeknél, szenzitizált betegeknél (megelőző transzplantáció, korábbi többszörös terhesség, ismételt vértranszfúzió) ez a rendkívül hatásos T-sejt-ellenes ellenanyagok alkalmazását is jelentheti. Ugyancsak lehetővé teszi e kezelés a nephrotoxicus cyclosporin- vagy tacrolimus-kezelés elkezdésének halasztását a transzplantáció utáni vese akut tubularis necrosis esetén is.

A standard indukciós kezelés 7–14 napig alkalmazott poliklonális (antithymocyta globulin, antilymphocyta globulin) vagy monoklonális (monoklonális anti-CD3) immunglobulinokkal végzett kezelés. E kezelés rendkívül hatásos a korai akut rejectiomegelőzésében, de fokozza a fertőzés veszélyét és a malignus betegség kialakulásának lehetőségét. Mára az új, hatásosabb orális gyógyszerek bevezetése a fenntartó immunoszuppresszióban csökkentette a poliklonális globulinok, illetve a CD3-ellenes globulin jelentőségét az indukciós terápiában. Ugyanakkor klinikai vizsgálatok igazolták az IL2 receptor-ellenes ellenanyagok jelentőségét. Két készítmény: a basiliximab és a daclizumab jutott ezidáig túl a III. fázisú klinikai vizsgálaton. Mindkét készítmény bő 35%-kal csökkentette az akut rejectio előfordulását, anélkül, hogy gyakoribb fertőzést vagy mellékhatások kialakulását lehetett volna észlelni az egyéves követési időszak alatt.

Fenntartó immunoszuppresszió legjobban több immunoszuppresszív szer kombinálásával érhető el. Ez lehetővé teszi minimális mellékhatások kialakulását úgy, hogy közben több ponton támadja a T-sejt-aktivációt. Ezt rendszerint szteroid, calcineurin-gátló (cyclosporin, tacrolimus) és egy antiproliferatív szer (azathioprin vagy mycophenolát mofetil) együttes alkalmazásával érjük el.

A calcineurin-gátlók ma valamennyi immunoszuppresszív kezelés alapját képezik. Mind a cyclosporin, mind a tacrolimus citoplazmatikus receptorhoz kötődve gátolja a calcineurint. A calcineurin-gátlás megakadályozza az IL2 gén átírását, és ezáltal a T-sejtek IL2-képzését. Az először bevezetett cyclosporin 10%-kal javította a grafttúlélést cadaver veseátültetés esetén. Ám e hatásos szer sem mentes mellékhatásoktól. Ilyenek a hypertensiót, dyslipidaemiát és jelentős nephrotoxicitást is magában foglaló mellékhatás. A tacrolimus (FK506) mint a cyclosporin alternatívája került bevezetésre. Májátültetésben jelentősége egyértelmű, ám egyéb szervek átültetésénél még számos kérdést tisztázni kell. Nephrotoxicitása a cyclosporinéval azonos mértékű, ám gyakrabban fordul elő alkalmazása során diabetes mellitus, illetve neurotoxicus reakció, míg kevésbé hypertensio, illetve dyslipidaemia vagy a cyclosporinra oly jellemző gingiva hyperplasia.

Az antiproliferatív szerek mind a T, mind a B klónok növekedését gátolják. Az 1960-as években bevezetett azathioprin mint purinanalóg a DNS-szintézist gátolja. Számos transzplantációs központban a mycophenolát mofetil (MMF) helyettesíti az azathioprint a vese- és vese-hasnyálmirigy-átültetések során. E váltás oka, hogy az MMF szelektíven gátolja a de novo purin-bioszintézist, és így sokkal specifikusabban a T és B klón proliferációját. Előzetes vesetranszplantációs adatok szerint az MMF hatásos lehet az akut rejectio megelőzésében és az azathioprin-refrakter akut rejectio megállításában. Mellékhatása az azathioprinre jellemző mielodepresszív hatás mellett döntően gastrointerstinalis mellékhatás: diarrhoea, hasi dyscomfort.

A sirolimus (rapamycin) egy jelenleg III. fázisú vizsgálatok alatt álló új szer, új hatásmóddal. A sirolimus gátolja a T-sejtek válaszát a citokinekre. Blokkolja az IL-2 receptor utáni sejten belüli jelátvitelt, megakadályozva, hogy a T-sejtek a sejtciklus S fázisába jussanak. Az I. fázisú vizsgálatok szerint a sirolimus jól tolerálható szer, mellékhatása a hyperlipidaemia, illetve thrombocytopenia. A II. fázisú vizsgálatok szerint cyclosporin-szteroid immunoszuppresszióhoz adva 10% alá csökkentette az akut rejectiót veseátültetett betegeknél, és e betegek döntő részében lehetővé vált a szteroid elhagyása.

A kortikoszteroidok nem specifikus gyulladásgátló szerek. Gátolják a T-sejtek és a makrofágok citokinképzését, így megszakítva a T-sejt-aktivációt és gátolva a makrofág okozta szövetkárosodást. A kortikoszteroidok számos jól ismert mellékhatással rendelkeznek: hypertensio, dyslipidaemia, glükózintolerancia. E mellékhatások miatt ismételten történtek próbálkozások a stabil vesefunkciójú vesetranszplantáltaknál a szteroid fokozatos elhagyására, fenntartott cyclosporin és azathioprin immunoszuppresszió mellett. Az eredmények alapján ez azonban együtt járt az akut rejectiók kismértékű, de szignifikáns növekedésével. Remélhetőleg e betegek jobb immunmonitorozása, illetve a sirolimus, MMF, tacrolimus használata lehetővé teszi a biztonságos szteroidvisszavonást.

A CD4 T-sejtek központi szerepe meghatározza az új immunoszuppresszív stratégiák kutatásának irányát is. A végső cél a donorspecifikus T-sejtek gátlása, és így donorspecifikus immuntolerancia elérése lenne. A kutatások egyik iránya T-sejt-kostimuláció gátlása, és így a donorspecifikus T-sejtek blokádja. E célt részben a CD28, részben a CD40–CD154 aktiváció gátlásával lehet elérni, bár e kísérletek még nem jutottak humán fázisba. A kutatások másik iránya a T-sejt adhéziós molekulák és így a sejtmediált immunválasz gátlása. I fázis tanulmány szerint az intercellularis adhéziós molekula elleni ellenanyag csökkentette az akut rejectio incidenciáját, és csökkentette a reperfúziós károsodást. Ugyancsak folynak kutatások további monoklonális ellenanyagok irányában is: CD4-ellenes, CD2/LFA3-ellenes, CD45-ellenes antitestek szerepeltek különböző kutatásokban.

Kísérletek történtek továbbá a géntechnológia alkalmazására, transzgén állatok előállítására, és így xenotranszplantáció végzésére.

A szerzők azzal zárják összefoglaló tanulmányukat, hogy az immunoszuppresszió látványos fejlődése ellenére is számos kérdés vár még válaszra:

1. Vajon az új immunoszuppresszív kezelések specifikusabbak-e vagy egyszerűen csak erősebbek, és így nem járnak-e például a tumorok gyakoribb jelentkezésével?

2. Hogyan tudjuk ezen új szereket úgy kombinálni, hogy a maximális hatást érjük el minimális mellékhatások mellett?

3. Megelőzik-e ezen új szerek a krónikus rejectiót, és így javítják-e a grafttúlélést?

E kérdések megválaszolását – csakúgy, mint a cost-benefit hatásokét – további klinikai tanulmányoknak kell megválaszolniuk.

Fehérvári Imre dr.

Vegyes lymphohaemopoeticus chimaerismus és graft-versus-lymphoma effektusok non-mieloablatív terápia és HLA-inkompatibilis csontvelő-transzplantáció után. Sykes, M. és mtsai (Transplantation Biol. Res. Center, Surgical Service, Department of Pathology, Bone Marrow Transplantation Program, Department of Med., Blood Transfusion Service, Massachusetts Gen. Hospital and Harvard Med. School, Boston, USA): Lancet, 1999, *353*, 1755.

A kemo/irradiációs terápiára rezisztens non-Hodgkin-lymphomás (NHL) betegek életkilátásai meglehetősen rosszak, és HLA-identikus allogén és autológ csontvelő-transzplantáció (BMT) mindössze 23%-ban eredményez tartós remissziót. Állatkísérletekből ismert, hogy MHC-inkompatibilis BMT-nek kifejezettebb antitumor-effektusa van, mint az MHC-identikusnak. A potenciális HLA-inkompatibilis BMT effektusát mindeddig nem aknázták ki malignus vérképzőszervi betegségekben. Rágcsálókban végzett vizsgálatokban derült ki, hogy a vegyes haemopoeticus chimaerák graft-versus-host-betegséggel (GVHD) szemben rezisztensek az MHC barrieren keresztül, non-mieloablatív kezelés hatására képesek T-sejt-mentes monoklonális antitesteket termelni. A szerzők ezt a módszert adaptálták humán kemo/radiorezisztens NHL öt esetében. A BMT egyik kritériuma olyan haploidentikus donor, akiben legalább egy HLA A, B vagy DR allélt detektáltak.

A kondicionáló terápia cyclophosphamiddal (50 mg/kg/d), thymus-besugárzással és antithymocyta globulinnal történt, a transzplantáció előtt, illetve után dexamethasonnal és cyclosporinnal egészítették ki. A donor csontvelő sejttartalma 3×10^8 sejt, a recipiens egy kilogrammos testsúlyára számítva. Az egyik esetben kisebb ABO-kompatibilitás miatt a donorcsontvelőből a plazmát eltávolították, a másikban pedig kifejezett ABO-inkompatibilitás miatt a vörösvérsejteket szeparálták.

A fehérvérsejtek analízise áramlási citometriával történt; a sejteket fluoreszcein-isothiocyanattal jelzett anti-HLA I. osztályú allélspecifikus monoclonalis antitestekkel jelölték, amelyek HLA-epitopra specifikusak (HLA Bw4 vagy A9 antitestek). Az öt recipiens közül négyben minisatellita tandem ismétlődő (VNTR) vagy rövid tandem ismétlődő (STR) markerekkel lehetett a donor és recipiens sejteket egymástól elkülöníteni.

A betegek életkora 20–34, az egyikben 51 év. Az előző terápia, ideszámítva autológ perifériás vérrel végzett őssejt-transzplantációt, mind az öt esetben hatástalan volt. A transzplantáció olyan donorok csontvelejével történt, akikben két A, B vagy DR HLA allél graft versus host irányban különbözött egymástól. A betegség lefolyása ezután rendkívül változatos volt. Egy-egy betegnél teljes, illetve részleges remissziót sikerült elérni, ami elég tartósnak bizonyult (460 és 103 nap), a többi három szisztémás aspergillosis, tüdővérzés és az alapbetegség progressziója következtében halt meg. A szövettani diagnózis a sikeresen kezelt betegekben diffúz nagysejtes B-lymphoma és primer mediastinalis B-sejtes lymphoma. GVHD az első esetben II. fokú, két héttel a BMT után bőr- és gatrointestinalis tünetek formájában mutatkozott, de kortikoszteroid-kezelésre kifejezetten javult. A nyirokcsomók a nyaki massza kivételével eltűntek; végeredményben a beavatkozás sikeresnek bizonyult. A 7. hónapban IgM meleg antitest-mediált autoimmun haemolyticus anaemia és thrombocytopenia jött létre és a sikertelen kortikoszteroid-kezelés miatt splenectomiát végeztek; ezután a beteg tünet- és panaszmentes maradt, sem akut, sem krónikus GVHD jeleit nem észlelték. A lépben nem volt lymphomára utaló elváltozás. Az elkövetkező hónapokban remissziót a csontvelőben sem lehetett kimutatni. A másik beteg 51 éves, 100 nappal a beavatkozás után részleges remisszióba került, egyik tüdejében az elváltozás lényegesen csökkent, de teljesen nem tűnt el. A donorsejteket különböző időpontokban vizsgálták; a chimaerismus mind az öt esetben igazolódott, mivel a lympho- és monocyták, valamint a granulocyták aránya a 373. napon is (váltakozó mértékben ugyan) meghaladta a 62–96%-ot.

Az eredmények bizonyára javíthatók additív kemo- és immunterápiával és a gazdaszervezet immunrezisztenciáját a non-mieloablatív preparáló terápia sikeresen semlegesíti, emellett toxicitása is enyhébb, mint a szokványos mieloablatív protokolloké.

Kétségtelen, hogy hosszabb idejű megfigyelésre és nagyobb betegszámra van szükség ahhoz, hogy vegyes chimaerismus kuratív hatásáról pozitív véleményt tudjanak mondani, viszont hatásosabb, mint a hagyományos letális teljestest-besugárzás, cyclophosphamid-terápia és HLA-kompatibilis BMT. Még hatásosabb alloreakció az MHC-különbségek ellen irányulva, mint a minor hisztokompatibilitási antigének, képesek súlyos GVHD-t okozni, ami kifejezetten akadálya a HLA-inkompatibilis BMT-nek. Annak ellenére, hogy az öt beteg közül háromban súlyos GVHD következett be, két betegnél meglepően enyhe volt, és kortikoidokkal egyensúlyban tarthatónak bizonyult.

Bán András dr.

Onkológia

Az Edinburgh randomizált emlőrák-szűrés 14 éves követési eredményei. Alexander, F. E. és mtsai (University of Edinburg): Lancet, 1999, *353*, 1903.

Az Edinburgh randomizált vizsgálat 3 cohorsja 1978–1981 között beléptetett 44 288 (45–64 év közötti), majd 1982–1983, illetve 1984–1985 között beléptetett 4867 és 5499 (45–49 közötti) nőt foglalt magában. A részt vevő általános orvosi praxisokhoz tartozó nők praxisonként randomizálva alkották a beavatkozási (szűrésre hívott) csoport 28 628 elemét, illetve a kontrollcsoport 26 026 elemét. A szűrés évenkénti fizikális és kétévenkénti kétirányú mammográfiás vizsgálatot jelentett. A 28 628 szűrésre hívott nő közül 18 608 vett részt a vizsgálatban. A halálokokat a halottvizsgálati bizonylatok alapbetegség rovata alapján határozták meg. Az előzetes elemzések szerint a szűrt és kontrollcsoport emlőrákos halálozása csak 13%-os különbséget

mutatott (5,18 halál-eset 10 000 nőre, szemben 6,04 haláleset 10 000 nőre). A szociális, jövedelmi kategóriák becsléséhez a lakóhely irányítószámát vették figyelembe. Az eseteket ennek az alapján illesztve, a mortalitási arányok hányadosa az eredeti 0,83-ról 0,79-re változott. Ha a vizsgálat vége után több mint 3 évvel bekövetkező halálozást kizárták, akkor a hányados 0,71-re módosult. Nem találtak különbséget a szűrésen való részvétel életkora szerint, és nem jelentett kisebb vagy később jelentkező túlélési előnyt az sem, ha valaki 50 éves kora előtt került bele a szűrési programba.

Az eredmények ugyancsak alátámasztják azt, hogy az emlőrákszűrés az emlőrák okozta halálozást csökkenti. Mivel nem találtak mortalitásbeli heterogenitást a szűrésben való részvétel életkora szerint, nincs bizonyíték arra, hogy a szűrés kevésbé lenne hatékony 50 évnél fiatalabb nőknél.

A 14 éves követés alapján a szűrésben részt vevő 45–64 éves nőknél 21%-os emlőrákmortalitás-csökkenés mutatkozott. A szűrés ugyanakkor nem eredményezte a felfedezett daganatok jobb differenciációját, bár a méret és nyirokcsomó-érintettség aránya csökkent. Ez megmagyarázhatja, hogy a mortalitás miért nem csökkent jobban. Az itt leírt adatok, valamint néhány más tanulmány eredményei is ígéretesek az 50 év alatti korcsoport szűrésére vonatkozóan. A szűrés kiterjesztését erre a korosztályra célzott tanulmányok eredményétől kell függővé tenni.

Cserni Gábor dr.

Traumatológia

Esés indukálta sérülések és elhalálozások idősebb felnőttek között. Kannus, P., Parkkari, J., Koskinen, S. és mtsai (UKK Institute, Kaupinpuistonhatu 1, FIN-33500 Tampere, Finnország): JAMA, 1999, *281*, 1895–1899.

A finn szerzőcsoport statisztikai adatokat feldolgozó közleményében az elöregedő fejlett országok egészségügyi hálózatának egyik nagy problémáját, az időskori elesésből származó sérüléseket és a belőlük származó haláleseteket tárgyalja. Az 50 éves vagy idősebb finn állampolgárokra vonatkozó adatokat abból az adatbankból nyerték, amelybe mind a bevitelt, mind a tárolást, mint a kivételt törvény szabályozza. A feldolgozás az 1970-től 1995-ig terjedő intervallumot érinti. Az esés kiváltotta sérülések adatait a NHDR-ből (Nemzeti Kórházi Elbocsátási Regiszter), az esés által indukált elhalálozások adatait az OCDS-ből (Hivatalos Halál Oki Statisztika) számítógéppel emelték ki és dolgozták fel.

Esés indukálta sérülés miatt a finn kórházakban 1970-ben 5622, 1995-ben viszont már 21 574 sérültet kezeltek! A növekedés 284%! A női sérültek száma 3659-ről 14 764-re, a férfi sérülteké 1963-ról 6810-re emelkedett. Az átlagos évi emelkedés a nőkre és férfiakra osztottan vonatkoztatva 12,1, illetve 9,9% volt. A növekedés emelkedő tendenciájú, bár a finn népesség között a vizsgált periódusban az 50 évesnél idősebbek száma radikálisabban, azaz 36%-ban emelkedett. Az esetszám per 100 000 lakosra vonatkozóan is emelkedést mutat, $^{494}/_{100\,000}$-ről $^{1398}/_{100\,000}$-re. A növekedés így 183%. Az osztott adatok nőkre és férfiakra vonatkozóan azt mutatják, hogy 1970-ben a sérült nők száma 648 volt, és ez 1995-ben 1469-re emelkedett (a növekmény 127%); a sérült férfiak száma pedig 434-ről 972-re (a növekmény 124%) változott. Az adatok az 1970 és 1977 évek között enyhe csökkenés után töretlen és állandó növekedést mutatnak! Ha az elemzés a fiatalabb korosztályok adatainak bevonásával is elkészült, akkor az mutatkozott, hogy az esésből származó sérültek száma az 1972-es 12%-ról 1995-re csak 26%-ra nőtt. A tisztán 50 év felettiekre vonatkozóan ugyanez az emelkedés 36%-ról 56%-ra történt. Az idősebbek tehát gyakrabban esnek el, mint a fiatalok, így gyakrabban is sérülnek meg. A sérültek átlagéletkora az 1970-es 67,3 évről 1995-re 73,0 évre emelkedett. Nőkre-férfiakra vonatkoztatva a szám 69,2-ről 75,3 év, illetve 63,6 évről 68,0 év.

A sérülések között 68%-kal a törések adták a legnagyobb csoportot, és konstans állandóként szerepeltek. A lágyrészsérülések aránya 9%-ról csak 11%-ra emelkedett. Hasonló a tendencia az ízületi károsodások (6%-ról 9%-ra), a sebek (3,5%-ról 4%-ra) és más, közelebbről nem meghatározott sérülések (0,5%-ról 1,5%-ra) vonatkozásában is. Egyetlen sérüléscsoport mutatott világos csökkenést (13%-ról 7%-ra): a törés nélküli koponyasérülés.

A sérülésekből származó elhalálozások is tendenciózusan emelkedtek 441-ről 793-ra, azaz a növedekés egészében 80% volt. Nőkre-férfiakra osztva az adatokat 1971-ben 279 nő és 162 férfi, 1995-ben 441 nő és 352 férfi halt meg esés következményeként. Az átlagos évi emelkedés tehát 2,4, illetve 4,9% volt. Az emelkedés akkor is számottevő, ha figyelembe vesszük, hogy a vizsgált periódus alatt a finn lakosság körében az 50 évnél idősebbek aránya 36%-kal nőtt. Az esés által kiváltott halál a nők esetében csökkent. 1971-ben 100 000 lakosra vonatkozóan 64,9, 1995-ben 37,5 volt ez a szám. A férfiaknál viszont nőtt az ilyen jellegű halálozások száma (40,5-ről 47,6-ra!). Ha az adatokat összevetjük a teljes finn lakosságra vonatkozó, nem szándékosan bekövetkező sérülések által kiváltott elhalálozások adataival, egyértelműen látszik az időskorúak túlsúlya (1971: 15%, 1995: 30%). A csak 50 év felettiekre vonatkozó, tisztított adatok 33%-ról 47%-ra való emelkedést mutatnak. Leggyakrabban a 80 éves vagy annál idősebb sérültek haltak meg esés miatt.

Az adatok elemzéséből a szerzőcsoport az alábbi következtetéseket vonta le:

Ha a finn lakosság elöregedése az előrejelzéseknek megfelelően folytatódik, akkor az esés által indukált sérültek száma az 1995-ös 21 600-ról, 2000-ben 25 000-re, 2010-ben pedig 36 000-re nő. Az 50 évesnél idősebbek viszont csak 2020-ban teszik majd ki a finn lakosság legnagyobb korcsoportját. Ha így lesz, akkor 2030-ban a finn egészségügynek 61 000 esésből származó sérülttel kell megbirkóznia.

Erőteljes megelőző munkát kell tehát végezni, hogy a finn egészségügy megfelelhessen a kihívásoknak. A megelőzésnek jobban kell koncentrálnia az esés prevenciójára, mint az időskorúak izomerő- és egyensúlyérzésének fokozására, mert ezzel a tapasztalatok szerint nagyobb valószínűséggel érhető el jobb eredmény. Az erőket az individuális prediszponáló tényezők és szituációk kiszűrésére ajánlják koncentrálni, mert az elesés rizikója velük csökkenthető a legjobban.

Sándor László dr.

Véralvadás, thrombosis

Heparin indukálta thrombocytopenia okozta vérzés pacemaker-beültetés után. Madei, W., Klieser, H. P., Hoerauf, K. (Ambergi Katonai Kórház Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály, Aneszteziológiai és Általános Intenzív Terápiás Egyetemi Klinika, Általános Kórház, Bécs, Ausztria): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 487–490.

Egy 74 éves betegnél, akinek évek óta súlyos szívritmuszavarai: Lown IV/B, újonnan fellépő bradycard epizódok miatt pacemaker-implantáció vált szükségessé. A perioperatív szakban a műtét előtt 5 nappal a Marcumarterápiát heparinra állították át. A műtét és az első két posztoperatív nap zavartalan volt. A 2. posztoperatív napon dekompenzáció és a műtéti területben megfigyelhető vérzés miatt a beteget intenzív osztályra kellett szállítani.

A thrombocytaszám egy héttel a heparinkezelés megkezdése után a kezdeti 154×10^9/l-ról 99×10^9/l-re esett. A hemoglobin 8,9 g/l-re, a hematokrit 26,7%-ra csökkent a vérzés miatt. Az alvadási vizsgálat a vérzés okát nem mutatta ki, PTR: 51%, a PTI: 54,1s, TI: 17,6s, antitrombin III 61%. A II típusú heparin indukálta thrombocytopenia (HIT) gyanúja miatt heparine-induced platelet aggregation (HIPA) teszt és 4-es lemezfaktor (PF) immunoassay végzésére került sor.

A beteg cardialis állapotának rendezése után sebrevízióra került sor, melynek során vérzésforrást nem találtak. A vérzés egyéb lehetséges okainak kizárása után (májelégtelenség, DIC, szepszis, consumptiós coagulopathia) HIT gyanúja merült fel, ezért a heparinterápiát leállították, és a kezelést 0,025 mg/kg dózisban rekombináns hirudinnal folytatták. A thrombocytaszám 4 napon belül normalizálódott, az egyéb alvadási paraméterek az antikoaguláns terápiánál megszokott értékeket mutatták, a diffúz vérzés megállt. Időközben a HIPA-teszt és a PF4 assay igazolta a HIT diagnózist.

A műtét előtti heparinra történő átállításakor gondolni kell a szerencsére ritkán fellépő HIT-re. Rekombináns hirudin esetükben az orális antikoaguláns terápiára történő visszaállásig biztosította a szükséges alvadásgátlást és a thrombocytaszám normalizálódását. A vérzés mellett a HIT fellépte a heparinterápia leggyakoribb nem kívánatos mellékhatása. Két formáját különíthetjük el, egy nem immunológiai formát (I. típus), amely csak enyhe thrombocytaszám csökkenést okoz és az immunológiai formát (II. típus), amely tromboembóliás következményekkel járhat.

HIT I. esetében a thrombocytaszám esése rögtön a kezelés kezdetén fellép, és ritkán csökken 100×10^9/l alá, ezzel szemben HIT II. esetében csak 7–20 nappal a heparinterápia megkezdése után csökken a thrombocytaszám. Különösen érzékenyek azon betegek, akik egy éven belül heparint kaptak, náluk a thrombocytaszám esése a 2–5. napon jelentkezhet HIT II. esetén is. A HIT II. incidenciája 5–30% között mozog. A thrombocytaszám 50%-nál nagyobb esése HIT II-t valószínűsít. Bár a HIT diagnózisa régóta ismert, vérzéses szövődmény fellépte esetén mégsem gondolunk elég korán erre az eshetőségre.

Csontos Csaba dr.

Transzfúzió

Az AB0, Rh és Kell vércsoport antigének befolyása az epekő előfordulási gyakoriságára. Szonográfiás vizsgálat 1030 véradónál. Kratzer, W., Lazzer, K., Wiesneth, M. és mtsai (Abteilung Innere Medizin, Abteilung für Biometrie und Medizinische Dokumentation der Universität Ulm, DRK-Blutspendezentrale, Ulm): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 579–583.

Az epekövesség patogenezisében az általánosan elismert rizikófaktorok (a kor, adipositas, női nem és többszöri szülés) mellett öröklött tényezők is jelentős szerepet játszanak. Egy sor tanulmány foglalkozott már azzal, van-e összefüggés az epekő előfordulási gyakorisága és a különböző vércsoportok között.

Mindeddig prospektív szonográfiás vizsgálatok nem történtek, a nagyszámú posztoperatív, klinikai, retrospektív szonográfiás és szekciós eredmények ellentmondásos képet mutattak. Az ulmi „epekő studie" az első prospektív szonográfiás vizsgálat, amely az epekő előfordulási gyakoriságát vizsgálja véradók körében.

A német Vöröskereszt ulmi véradó intézetében 1030 véradót vizsgáltak (606 férfi–58,8%, átlagéletkor 38 év, 424 nő–41,2%, átlagéletkor 34,1 év) ultrahanggal epekő irányába. Mindenkinek vizsgálták az AB0, Rh és Kell vércsoportját (a vércsoportmegoszlás megfelelt a régió lakosai vércsoportmegoszlásának), valamint egy szemistandardizált, antropometriás adatokat is tartalmazó interjút (kérdőívet) kellett a donoroknak kitölteniük.

1994. április és 1995. február között a német Vöröskereszt ulmi véradóközpontjának minden véradója bekerült a tanulmányba, aki beleegyezett és megfelelt a vizsgálati kritériumoknak. A vizsgált csoportban az epekő összprevalenciája 6% volt. Az AB0 vércsoportrendszeren belül a prevalencia az AB vércsoporttal rendelkező egyéneknél volt a legmagasabb (12,1%), az Rh-pozitív és negatív véradóknál az epekő előfordulási gyakorisága közel megegyező (6–6,1%) volt. A Kell-pozitív vizsgált egyéneknél ritkábban találtak epekövet, mint a Kell-negatívoknál (2–6,3%). Ezen prevalenciabeli különbségek ellenére egyikük sem érte el a statisztikailag szignifikáns szintet.

Vizsgálati eredményeik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy az AB0, Rh és Kell vércsoport antigének befolyása az epekő patogenezisére nem bizonyítható, nincs szignifikáns összefüggés a vizsgált vércsoportantigének és az epekőbetegség előfordulási gyakorisága között.

Vörös Katalin dr.

Intenzív betegellátás

A pozitív kilégzésvégi nyomás (PEEP) azonnali alkalmazása a tüdőödéma csökkentésében hatásosabb, mint a késleltetett. Ruiz-Bailén, M., Fernandez-Mondéjar, E., Hurtado-Ruiz, B. és mtsai (Servicio de Medicina Intensiva, Centro de Rehabilitación y Traumatologia, Hospital Virgen de las Nieves, 18013 Granada, Spanyolország [Dr. Fernandez-Mondéjar]): Crit. Care Med., 1999, *27*, 380–384.

25 éve bevált a PEEP alkalmazása az ARDS-es betegek hypoxaemiájának megszüntetésére. Vitatott azonban a tüdő struktúrájára való hatása. Sok

állatkísérletben kisebb szövettani károsodást és ödémát találtak PEEP-pel, mint PEEP nélkül való lélegeztetése során; mások ezt nem tudták megerősíteni. Nem tisztázott, hogy a PEEP mi módon fejti ki védő hatását: kis légutak stabilizálása, szívperctérfogat csökkentése, nyirokelfolyás fokozása, a transmuralis nyomás és ezzel a capillaris membránon át való filtráció csökkentése. Mások csak a tüdőödéma eloszlásának a megváltozását, de nem összmennyiségének csökkenését találták. A korai vagy preventív PEEP hatásos, a 2–3 órával később alkalmazott hatástalan szokott lenni.

A szerzők a PEEP időzítésének hatását vizsgálták 18, 25–30 kg-os malacon. Az állatokat elaltatták, tracheotomizálták, lélegeztették, majd i. v. olajsav-infúzióval (0,1 ml/kg) permeabilitásos tüdőödémát hoztak létre. Ezután az állatokat véletlenszerűen három csoportra osztották: az 1. csoportban (n = 5) 10 vízcm-es PEEP-et alkalmaztak rögtön az olajsav-infúzió után, a 6 órás kísérleti időtartam végéig. A 2. csoportban (n = 7) ugyanekkora PEEP-et alkalmaztak az olajsav-infúzió vége utáni 120. perctől 4 órán át. A 3. csoport volt a kontroll, melyet PEEP nélkül lélegeztettek 6 órán át.

A kísérlet végén az extravascularis víztartalmat (EVLW) a tüdőben gravimetriásan állapították meg. Ez az 1. csoportban szignifikánsan ($p < 0{,}0001$) kevesebb volt (11,46 ± 2,0 ml/kg), mint a 2. (19,12 ± 2,62 ml/kg) és a 3. csoportban (25,81 ± 1,57 ml/kg). Az oxigenizációban (PaO_2/FiO_2) is szignifikáns ($p < 0{,}0001$) különbségek mutatkoztak a kísérlet végére az 1. (467 ± 73), a 2. (180 ± 82) és a 3. (39 ± 9) csoport között.

Ebből a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy 10 vízcm PEEP az EVLW-t az időponttól függően csökkenti, mégpedig a maximális védő hatást akkor fejti ki, ha alkalmazása rögtön a tüdőkárosodás létrejötte után elkezdődik. Nemcsak támogató, hanem terápiás hatású is. Ez az eredmény feloldja az eddigi tapasztalatok ellentmondásait.

Az olajsav-infúzió az egész tüdővasculaturában fokozza a capillarisok permeabilitását, ami a dependens zónákban kompressziós atelectasiát okoz, a nem dependens területek viszont (a lélegeztetést ugyanakkora légzésvolumennel folytatva) túlfeszülnek, másodlagos tüdőkárosodást hozva létre. Mindezt megelőzi az idejekorán elkezdett és kellő ideig alkalmazott PEEP.

Incze Ferenc dr.

PEEP: vérgázkozmetikum vagy az ARDS terápiája? Szerkesztőségi közlemény. Pesenti, A., Fumagalli, R. (Ospedale S. Gerardo, Monza MI, Olaszország): Crit. Care Med., 1999, *27*, 253–254.

Ruiz-Bailén és mtsai közleménye ebben a számban a PEEP szerepét vitató számos közlemény legfrissebb tagja. A PEEP-et 30 éve alkalmazzák az ARDS kezelésére, az oxigenizációt vitathatatlanul javító tulajdonsága miatt. A koraszülöttek surfactanshiányos tüdejére gyakorolt előnyös hatása utat nyitott felnőttkori használatához is.

A hypoxia optimális kezelése nem várható csupán a mechanikus lélegeztetéstől, amelynek a légzőizmok pótlása a lényege. Ezért a PEEP lett a hypoxaemia – az ARDS fő tünete – korrekciójának a leghatásosabb eszköze. Csakhamar felismerték a tüdővolumen és a FRC-csökkenés helyreállításának a jelentőségét is. Az összeesett légutak megnyitása az „optimális PEEP" szintjén javítja a tüdő compliance-át. Az „optimális PEEP" a statikus nyomásvolumen hurok inflekciós pontján van, az artériás oxigenizáció javulásával párhuzamosan. Később CT-vizsgálatok is bebizonyították, hogy a PEEP megnyitja a tüdőt ARDS-ben.

A nagyfrekvenciás lélegeztetés igazolta, hogy a tüdőt rövid ideig tartó magas nyomás is képes kinyitni, s a továbbiakban nyitva tartható a PEEP és a légzésvolumen megfelelő kombinációjával. A PEEP-et újabban már nem mint a tüdőt megnyitó, hanem mint nyitva tartó stabilizáló nyomást fogják fel.

A PEEP szerepe az oxigenizáció javításában elfogadott, de a tüdőlaesióra és a túlélésre való kedvező hatás nem bizonyított. Jobb-e a tüdőnek az összeesett, mozdulatlan állapot, vagy mindenáron igyekezzünk-e megnyitni? Elfogadjuk-e a PEEP okozta barotrauma kockázatát? Ha lobaris pneumoniás betegek nem igényelnek emelt légúti nyomást a gyógyuláshoz, akkor az ARDS (amely gyakran pneumoniából alakul ki) miért igényel?

Dreyfuss és Saumon (1998) arra a következtetésre jut, hogy a PEEP akkor kedvező, ha csökkentett légzésvolumennel és belégzésvégi nyomással társul: permisszív hypercapnia vagy nagyfrekvenciás oszcilláció.

Ruiz-Bailén és mtsai ennek éppen ellentmondanak, hacsak a légzésvolumen nem volt annyira kicsi, hogy a PEEP-pel kezelt csoportban sem okozott volutraumát és túlfeszülést.

A légzésvolumen regionális eloszlásának elve jön segítségül. CT-vizsgálatok mutatták ki, hogy az ARDS inhomogenitást okoz a tüdőben: az alsó, dependens területeken tömör, nem lélegző, a felső, nem dependens régiókban relatíve jól lélegző lobulusokkal. Ezzel párhuzamos a regionális compliance alakulása is.

Lehetséges, hogy a PEEP egyik jótékony hatása a légzésvolumen homogénabb eloszlatása, a dependens, kollabált zónák megnyitása révén. Ezzel egybevág az a megfigyelés, hogy PEEP alkalmazásakor változatlan légzésvolumen esetében is csökken a belégzési csúcsnyomás és a túlfeszülés.

Fontos üzenete *Ruiz-Bailén és mtsainak,* hogy mennél korábban alkalmazzuk a PEEP-et, a $\dot{V}/\dot{Q}$ megoszlás annál homogénabb lesz, amit a $PaCO_2$ csökkenése is mutat. Ez a koncepció elvezet a PEEP – nem új – profilaktikus alkalmazásához.

Ruiz-Bailén és mtsai új érveket szolgáltatnak a PEEP átértékeléséhez, alkalmazásának az időpontjához és különböző légzésvolumenekkel való kombinálásához. Számításba kell venni a PEEP hatásának a különbözőségét a pulmonalis és extrapulmonalis okú ARDS-ben (utóbbiban a tüdő megnyitásának nagyobb a jelentősége).

Van ok az optimizmusra: a PEEP az akutan sérült tüdő gyógykezelésének részévé válik.

Incze Ferenc dr.

Pszichológia

Viselkedés-lélektani betegvezetés idős betegeket ellátó otthonokban. Randomizált, kontrollált kísérlet. Proctor, R., Burns, A. és mtsai (Prof. A. Burns-Univ. of Manchester, School of Psychi-

atry and Behavioural Sciences, Withington Hospital, Manchester M20 8LR, U. K.): Lancet, 1999, *354*, 26–29.

Idős emberek különféle ellátó és szociális otthonaiban nagyon sok a viselkedési rendellenesség, amely elsősorban az idős emberek mentális (főleg kognitív) károsodásából fakad. Ezek a rendellenességek nagyon zavarják az otthonok életét, megterhelik a személyzetet és rontják az illető betegek életminőségét is. Kiabálás, indokolatlan követelőzés, az étkezés elutasítása, tisztálkodási zavarok, vizeléssel és székeléssel kapcsolatos zavarok, túlzott panaszkodás az egészségi állapotra stb. A szokott ellátási rendszerben a személyzet szinte tehetetlen ezekkel a problémákkal szemben.

Ugyanakkor a korszerű viselkedésterápiás technikák sokat segíthetnek. A közleményben leírt kísérlet ezt kívánta bizonyítani. Véletlenszerűen kiválasztottak Manchester területén 12 ilyen otthont, ezen belül 120 bennlakót, és ezeket ugyancsak randomizáltan két részre osztották. Az egyik fél kontrollcsoport maradt. Míg a másik, az intervenciós csoportot ellátó személyzet a kísérletet végző szakkórház munkatársaitól kiképzést kapott, majd fél éven át követték a kiválasztott eseteket. Igen gondosan, sok instrumentummal, főleg standardizált tünetlistákkal és skálákkal (geriatric mental state schedule, Christon Royal behavioural rating skale, Barthel-index stb.) mérték a kiválasztott idős és beteg emberek mentális (kognitív) állapotát, funkcionális képességeit, depresszióját stb., és ugyanezeket a méréseket elvégezték fél év múlva is. Az alkalmazott beavatkozási technikák főleg abból álltak, hogy az ellátó szakemberek megtanulták a problémák viselkedéstudományi elemzését és leírását, ezen belül a reális változási célok megjelölését (a „goal planning" módszere egy speciális brit technika a magatartási problémák megváltoztatásának tervezésére, főleg idült pszichiátriai betegek körében) és az ezek megvalósításához szükséges módszereket.

Fél év után az eredmények magasan szignifikánsak voltak, az idős ápoltak kognitív és viselkedési szintje lényegesen jobb lett, a megjelölt problémák (például az ápoltak agresszív megnyilvánulásai) jelentősen csökkentek. Mindez időgazdaságos módon és etikailag ellenőrzötten történt, vagyis nem a tüneti jelenségek elfojtása révén.

A szerzők ezzel azt kívánták bizonyítani, hogy megérett az idő a magatartási problémák korszerű, szakszerű, humánus kezelésére az idősek otthonaiban is, ez aránylag költséghatékony módon, oktatással és szupervízióval megvalósítható. Különösen a szupervízió fontosságát emelik ki (a kísérletet irányító kórház szakemberei hetenként meglátogatták az otthonokat és röviden megbeszélték az intervenciókat és a problémákat az ottani szakemberekkel).

[Ref.: Nagy-Britanniában nagy hagyománya van a kognitív-behaviorális módszerek alkalmazásának az egészségügyben általában és a pszichiátriában különösen. Főleg ápolónőket szoktak erre kiképezni. Az utóbbi kb. másfél évtizedben a hagyományos viselkedés-, illetve magatartástudományi módszerek kiegészültek az egészséglélektan (health psychology) és az egészségpromóció (health promotion) technikáival és módszereivel. Így igen hatékony fejlesztő, szinten tartó, viselkedés-módosító eljárások jöttek létre, ezek főleg a prevenció és az egészségvédelem területén használatosak, de – mint ezt a referált közlemény is mutatja – alkalmasak a klinikai alkalmazásra is.]

Buda Béla dr.

Diagnosztikai kérdések

A futószalag-terhelés: mikor állítsuk le, és hogyan értelmezzük? Ramamurthy, G. és mtsai (Indiana Univ.): Chest, 1999, *115*, 1166.

A terheléses próbát a coronaria-betegség diagnózisára használják: ha az érintett személy elér egy bizonyos terheléses szintet, és nincs tünete: aritmia, ST-abnormalitás, hátrányos hemodinamikai reakció, akkor a próba negatívnak tekinthető, s ily módon a kis és nagy rizikójú személyek elkülöníthetők. Az 1997-es ajánlás (JACC, 1997, *30*, 260–311.) a terheléses kapacitást nevezi a legnagyobb súlyú prognosztikus jelnek az élés szempontjából. A maximális pulzusszám, a szisztolés vérnyomás és pulzus szorzata és az oxigénfelvétel (a nyugalmi anyagcsere x-szeresében kifejezve) vagy az elért teljesítmény jellemzi a maximális terhelhetőséget. A nők terhelés alatti EKG-eltérései észlelése esetén – ha elegendően nagy a munkakapacitás – nem érdemes további vizsgálatokat végezni (Circulation, 1993, *88*, 1999–2009.). Ezek az ajánlások azonban nem tesznek különbséget a fenti mutatók között, holott a terheléses kapacitást az elért maximális terhelés jelzi legjobban, és kisebb a jelentősége a kettős szorzatnak, még kisebb az elért pulzusszámnak. Az elért terhelésből a MET-re átszámítás (pl. Braunwald E. [Ed.]: Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Saunders, Philadelphia, 1997.) közismert. A 14 ezer alatti kettősszorzat alatt jelentkező ischaemiás tünetek igen szűk coronariatartalék-kapacitásra utalnak. Ha a pulzusszám lassan és nem a várt mértékben emelkedik, vagy nagyon jól edzett a személy, vagy kronotróp inkompetencia áll fenn, melynek patomechanizmusa kevéssé ismert, de rossz prognosztikai jelnek tekintik. A magas maximális pulzusszám nem jó prognosztikai jel, csak ha igen alacsony terhelést kísér. A 10 feletti MET igen alacsony halálozással jár, de nem zárja ki a szívesemény bekövetkezését.

A Duke treadmill score több faktort használ a prognózisra (New Engl. J. Med., 1991, *325*, 849–853.): Dscore = MET mínusz 5 × (ST süllyedés mm-ben) mínusz 4 × (angina index). Ez utóbbi 0, ha nem volt angina, 1, ha nem volt a terhelés abbahagyását kikényszerítő, 2, ha meg kellett állni miatta. Az 5 vagy e feletti index jó prognózist jelez (99%-os 4 éves túlélés). A legalább 7 MET-et tünetmentesen elért személyek is idetartoznak. Kár, hogy a Duke kórházon kívül mások nem vizsgáltak nőket, és nem vizsgálták a nem fatális események bekövetkeztét. Újabb közlések nem támogatják osztatlanul e score-t (Am. Heart J., 1996, *131*, 582–590.).

A terheléses teszt negatív volta nem zárja ki a coronaria-betegséget, 147 tanulmány metaanalízise szerint az érzékenysége 23 és 100% között van, azonban a 10 MET-et elérő coronaria-betegek túlélési esélye is kitűnő, még ha háromérbetegségük van is. Az angiogram mást mutat a szív funkcióiból, mint a terheléses EKG.

A megfelelő terhelési protokoll nem a kijelölt pulzusszámig történik,

hanem a tünet megjelenéséig, illetve a valódi maximumig. Mekkora az a MET, amely prognosztikailag kezdvező helyzetet tükröz? A 6 alatti MET rossz, a 10 feletti jó jel – azonban ez a terület további kutatásokat igényel. A 7–10 közötti MET teljesítőképesség tünetek híján jó prognózist jósol, még ha beteg is a coronaria.

Apor Péter dr.

A klinikus és laboratórium

Reticulocyta hemoglobintartalom a gyermekkori vashiányos anaemia diagnózisában. Brugnara, C. és mtsai (Deptartment of Laboratory Medicine, The Children's Hospital, Boston, USA): JAMA, 1999, *281*, 2225.

A vashiány az egyik leggyakoribb táplálkozási elégtelenség, és vezető szerepet játszik a gyermekek, felnőtt nők vérszegénységében. A legújabb tanulmány szerint az USA-ban 700 000 1–2 éves gyermek vérszegény, és ebből 240 000 a vashiányos anaemia. Bár az anaemia megszüntethető vas adásával, a gyermekek szellemi teljesítményének változása nem mindig állítható helyre teljesen. Ezért nagyon fontos az anaemia kifejlődése előtt felismerni a vashiányt, mivel így megelőzhetőek a szisztémás rendellenességek.

A korai diagnózis laboratóriumi vizsgálatokon alapul, amelyek drágák, és tele vannak hibalehetőségekkel. A vashiány felismerését hagyományosan a vasanyagcsere olyan biokémiai jelzői teszik lehetővé, mint a szérum- vagy plazmavas, transzferrin, transzferrintelítés és a ferritin. Ezeken kívül a vashiányt jelzi az anaemia jelenléte vashiányos vörösvérsejtekkel (microcytosis, hypocromia, emelkedett cink-protoporfirin-tartalom). Sok közlemény jelent már meg ezen paraméterek hiányosságairól. Legújabban a szérum keringő transzferrin receptor (Tfr) mérésével és a reticulocyta-jelzőkkel egészült ki a vashiány felismerése.

Számos tanulmány mutatta, hogy a szérum keringő Tfr hasznos az enyhe vashiány korai diagnózisában és a krónikus betegségekhez társuló anaemia elkülönítésében. A szerzők bemutatták, hogy a reticulocyta hemoglobintartalom (CHr) a vasfüggő erythropoiesis korai indikátora rekombináns humán erythropoietinnel kezelt egészséges egyénekben. Már megjelent néhány újabb közlemény a CHr használatáról funkcionális vashiányban és dializált betegek intravénás vas- és rekombináns humán erythropoietin-kezelésének monitorozásában.

Nincs olyan átfogó tanulmány, amely értékelné a régi és az új markerek hatékonyságát gyermekkori vashiányban. A szerzők ezen jelzők használhatóságáról adnak képet véletlenszerűen kiválasztott gyermekcsoportokban. A mintavétel és a statisztikai feldolgozás részletesen megtalálható a közleményben. A következő paraméterek kerültek meghatározásra: a vér alakos elemeinek (vörösvérsejt, fehérvérsejt, thrombocyta) száma, plazmaólomszint, a minták kb. 40%-ából vörösvérsejt cink-protoporfirin-tartalom, vörösvérsejt jelzők (átlagos térfogat [MCV], átlagos hemoglobintartalom [MCH] és koncentráció [MCHC], a vörösvérsejt-térfogat eloszlási szélessége [RDW], CHr, szérumvas, transzferrin, ferritin, keringő Tfr.

Eredmények: A 210 alany átlagéletkora 2,9 év volt. 90 egyén kislány volt (átlagéletkoruk 2,7 év) és 120 minta származott kisfiúktól (átlagéletkoruk 3,1 év). 20%-os transzferrin szaturációs cutoff értéket használva 43 egyén (20,5%) volt vashiányos. Ezek közül 24-en voltak anaemiásak (hemoglobin kisebb mint 110 g/l). A 210 alany közül 41 (19,5%) volt anaemiás, miközben transzferrin telítési értékük nagyobb volt, mint 20%. A vashiányos csoport jelentősen alacsonyabb hemoglobin-, MCV-, MCH- és magasabb RDW-értékekkel bírt, mint az egészséges. Érdekes módon nem volt szignifikáns különbség a plazmaferritin-koncentrációk között. Jelentős eltérés volt megfigyelhető a Chr-értékekben, amelyek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a vashiányos csoportban. A logisztikai regresszió azt mutatta, hogy a Chr szignifikáns előrejelzője a vashiánynak. A plazmavas diurnalis változása miatt 94, 11 óra előtt levett minta külön statisztikai feldolgozásra került. Ezen csoportban a keringő Tfr és a ferritin is szignifikáns prediktornak bizonyult vashiányos anaemiában. A többszörös logisztikai regressziós analízis szerint csak a Chr és a hemoglobin volt szignifikáns többváltozós előrejelzője a vashiánynak. A cink-protoporfirint kizárták az értékelésből, mivel a populáció kb. 60%-ában nem mérték a kutatók. A Chr és a ferritin ROC (receiver operating characteristic) görbéjét összehasonlítva kiderült, hogy a Chr-görbe alatti terület szignifikánsan nagyobb volt vashiányos anaemiában. A Chr 26 pg-s cutoff értékénél az érzékenység 70, a fajlagosság 78% volt vashiányban, míg vashiányos anaemiában 83 és 75%. Magasabb cutoff értékeknél nőtt a szenzitivitás, de csökkent a specificitás.

Magyarázat: A kísérletekben a szerzők a vashiány két, viszonylag új paraméterét értékelték kisgyermekekben. A keringő Tfr és a CHr hasznos paraméternek bizonyult a vashiány felismerésében vagy a rekombináns humán erythropoietinnel kezelt betegek funkcionális vashiányában. A kutatók adatai szerint a Chr a gyermekkori vashiány és vashiányos anaemia legerősebb előrejelzője. A hagyományosan a felnőttek vasraktárainak becslésére használt ferritinnek gyermekekben nincs vagy kicsi a diagnosztikus értéke. A Tfr és a cink-protoporfirin nem olyan informatív gyermekekben, mint a CHr. A szérumvas, transzferrin-szaturáció használatát nagymértékben korlátozza biológiai változatosságuk. Így a teljes vérképből és a Chr-ből megbecsülhető a vasanyagcsere, miközben csökkennek a költségek. *(Ref.: Ezen paramétereket két mérésből ugyanazon hematológiai automata is mérheti pl. Technicon H3).* Viszonylag kevés állapot eredményez csökkent CHr-t. Alfa és béta thalassaemiában is kicsik és hypochromok mind a vörösvérsejtek, mind a retikulociták. A heterozigóta béta thalassaemia és a vashiány elkülönítésében 92,4%-os hatékonysággal alkalmazható a microcyták és a hypochrom vörösvérsejtek hányadosa. A hányados béta thalassaemiában nagyobb mint 0,9 (ami szignifikáns micocytosist és enyhe hypochromiát jelez), míg vashiányban kisebb (ami erős hypochromiát és enyhe microcytosist mutat). Ha a hányados magas értékével kizártuk a thalassaemiát, akkor a csökkent CHr vashiányra utal. Összetettebb esetekben (vashiánnyal kombinált krónikus betegség) még nem állapították meg a CHr diagnosztikus értékét. Tapasz-

talati tény, hogy vashiányos anaemiában a vasterápiára adott választ korán jelzi a CHr. A klasszikus kritérium szerint 1 hónapos vasterápia után a hemoglobin legkevesebb 10 g/l-es emelkedése jelzi a választ. A CHr 1–2 hét után képes jelezni a hatást. Gyermekek esetében újabb kísérletek szükségesek, hogy megállapítható legyen a Chr értéke a vasterápiára adott válaszban.

A szerzők közvetlenül nem hasonlították össze a teljes vérkép és Chr panelt a hagyományos biokémiai panellel. Szükséges egy ilyen tanulmányt elvégezni, hogy ez az alternatív módszer értékelhető legyen. Ha ezen vizsgálatok értékét egy ilyen kísérlet megerősíti, akkor ez a költségek jelentős csökkenéséhez vezethet. A jelenlegi diagnosztikus panel (teljes vérkép, vas, transzferrin, ferritin, cink-protoporfirin) ára 154,33 dollár, míg az egyszerűsített esetben (teljes vérkép, CHr) 40,26. Az USA-ban forgalmazott 4 fő hematológiai automata közül napjainkban csak 1 képes mérni a Chr-t és a mycrocyta/hypochrom arányt. Szükséges lenne, hogy minden gyártó beépítse ezen vizsgálati lehetőségeket. A mérések 1–1,5 mL EDTA-s vérből elvégezhetőek, így jelentősen csökken a vérszükséglet.

A szerzők tanulmánya kevés számú alanyon és egy bizonyos korosztályon alapult, ezért nehéz kiterjeszteni az egész gyermekpopulációra. Nem válogatott gyermeknépességben újabb kísérletek elvégzése szükséges. A cink-protoporfirin szegényes értéke a kevés vizsgált eseten is alapulhat ($^{80}/_{210}$). Megelőző vizsgálatok azt mutatták, hogy ezen analit segítséget nyújt a vasterápiára adott válasz megítélésében gyermekekben. A szerzők vizsgálati stratégiája a hagyományos hematológiai és biokémiai mérések alternatívája lehet a vashiány és a vashiányos anaemia gyermekkori diagnózisában.

Kovács Ferenc dr.

Háziorvostan

Alapellátó orvosok felfogása a hatékony egészségügyi ellátásról. Tomlin, Z., Humphrey, C. és mtsai (Dept. of Primary Care and Pop. Sci. Royal Free Univ. College Med. School London NW3 2PF): BMJ, 1999, *318*, 1532–1535.

A cikk bevezetésében a szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy az egészségügyi (alap)ellátás hatékonyságának koncepciója vita tárgyát képezi. A bizonyítékok bizonyos változékonysága szintén vitát provokált a praxisokban, melyet a klinikai hatékonysággal kapcsolatos kétségek kísértek, mindenekelőtt a klinikai döntések meghozatalának terén. Ma a bizonyítékokon alapuló orvoslás (BAO) mint új működési eszmerendszer (paradigma) merül fel. A BAO a legújabb eredmények és bizonyítékok tudatos, egyértelmű és megfontolt használata a betegek ellátása során hozott döntésekben. A legfrissebb tudományos eredmények ismeretének és kritikus értékelésének, valamint a bizonyítékok használhatóságának lehetőségei fontos komponensek, viszont az általános orvosi gyakorlatban sokszor hiányoznak.

1997 nyarán a szerzők 8 csoportos praxist vizsgáltak régiójukban, amelyeket előző BAO-projektekben való részvételük alapján választottak ki. Az itt közölt adatokat 24 orvostól gyűjtötték be. Megkérdezték a vizsgálatban részt vevő orvosoktól: 1. hogyan határoznák meg az ellátás hatékonyságát, 2. megítélésük szerint mindig hatékonyan dolgoznak-e, és ha nem, miért?

Az orvosok válaszait három széles kategóriába sorolták: klinikai, betegszempontú, és forrásszempontú. A válaszadók több mint fele többféle definíciót is megadott.

1. *Klinikai definíciók:* A válaszok a megfelelő vizsgálatra, kezelésre, beutalásra és követésre összpontosultak, kívánatosnak tartották javítani a morbiditási és mortalitási adatokat, illetve betegségmegelőzést, gyógyítást végeztek. E kategórián belül további két csoport különült el: 1. szigorúan a betegségre vonatkozott, 2. figyelembe vette a beteg szubjektumát is.

2. *Betegszempontú definíciók:* A válaszadók csaknem fele adott ilyen típusú válaszokat. Elsősorban a páciensek nevelésének fontosságát hangsúlyozták, ez lehetővé teszi, hogy maguk is részt vehessenek a döntéshozatalban. Három válaszadó a hatékonyság ismérveként jelezte a betegek elégedettségét.

3. *Forrásközpontú definíciók:* Nyolcan adtak ilyen típusú válaszokat, azaz a költség-hatékonyságot helyezték előtérbe. Ezen belül mind a beteg egyénre, mind az ellátott népességre kitértek, előtérbe helyezve az utóbbi szempontot is.

A hatékony működés hiányának okait vizsgálva csak egy válaszadó vélte magáról, hogy hatékonyan dolgozik. A többiek nem tartották hatékonynak napi munkájukat. Az okok négy kategóriába voltak sorolhatók:

a) Az ok az orvosban van. 14-en említették ezt a faktort, mind szakmai, mind egyéni okokból. Kilencen utaltak a tudásuk, tapasztalataik és készségeik hiányosságaira, többen a fáradtságot, az elszenvedett stresszeket és a motiváció hiányát említették.

b) Betegekkel kapcsolatos okok. Heten arra utaltak, hogy ha a beteg többféle problémával jelentkezik, prioritásokat kell alkalmazni. Példaként említették a kövér, dohányos, infarktusos esetét, ahol elsőként a dohányzásról kell leszoktatni a beteget. Másodsorban az került szóba, hogy az egyik panaszra adott gyógyszer rontja a másik betegséget. Ketten a betegek együttműködésének hiányát is említették.

c) Az ok együttes: a betegben és az orvosban van. 18-an utaltak az orvos–beteg közötti együttműködésre. Többen hangsúlyozták, hogy a betegekben (kultúráltságuk, életmódjuk vagy épp hiedelmeik szerint) bizonyos elvárások élnek. Gyakori példaként hozták fel a betegek antibiotikum-követelését vírusfertőzésnél. Hasonló a bonyolult vizsgálatok követelése, amikor a negatív eredmény egyértelműen várható. Az orvosok ezirányú engedelmességüknek többféle okát adták: egyrészt el akarták kerülni betegeikkel a konfliktusokat, másrészt túlzottan elismerték a betegek jogosultságait az ellátásra. Harmadrészben elfogadták a betegek nézeteit, még ha azoknak nem is volt tudományos alapja. Említették a placeboeffektust is, amely hatástalanságában is javít a gyógyulási folyamat egészén. Végül a betegekkel való együttérzésükre hivatkoztak: „mi lenne, ha az én gyermekem lenne, mit tennék, ha az én gyerekem lenne ott?".

d) Környezeti okok. 19-en említettek ilyen külső faktorokat. Legtöbben az időhiányt, amely szinte mindent befolyásol: az anamnézisfelvételt, a beteg megismerését, a kölcsönös tisztelet kialakítását, a kezelési lehetőségek megtárgyalását, a pontos fizikális vizsgálatot. Ez szintén sokszor veze-

tett engedékenységhez: péntek délután, mikor az orvos rohanni akar. „Inkább felírtam antibiotikumot, minthogy szombat délután hívogasson." A forráshiányt hatan említették, ennek során az orvos–beteg kapcsolatot, az ismételt gyógyszerírásokat, a körzeti nővérszolgálatot, a kórházi beutalásokat és a műtéteket is. Egy válaszoló felhívta a figyelmet a szürkehályog-műtétekre: ezekre több mint egy évet kell várni(!): ha a beteg elesik, összetöri magát – nem beszélve arról, hogy ez a várólista következménye is lehet.

Az orvosokat a továbbiakban megkérdezték, kihez fordulnak szakmai kérdésekben. Mind a 24-en praxisbeli partnerüket vagy kórházi kollégát, illetve mindkettőt említették. Tízen irodalomból, négyen járóbeteg-szakkonzultációval, ketten internet bevonásával vagy más adatbázissal kerestek segítséget.

Arra a kérdésre, éreznek-e változást az utóbbi években gyakorlatukban, 17-en 39 változást említettek. A skála a gyógyszervizsgálati tesztek változásától a menedzsmentmódszer bevezetéséig terjed. Változó okkal, számosan kórházi látogatás, kórházi dokumentumok tanulmányozása, ilyen kollégákkal történt konzultáció után, mások folyóiratcikkek kapcsán változtattak gyakorlatukon. Az okok erősen kombinálódtak.

A tanulmány eredményei alapján a szerzők megállapították, hogy a BAO paradigmáját sok általános orvos nem fogadja el, ami problematikussá teszi alkalmazását az általános praxisban. Az orvosokról szólva pozitívumként értékelik, hogy ők igyekeznek megfelelni a betegek elvárásainak és hajlandók gyakorlatukat megítélni nemcsak a klinikai eredmények, hanem a betegcentrikus minőség szempontjából is. Ez összhangban áll a holisztikus gyakorlat eszméjével, amelyben biológiai, személyes és más befolyás alá eső szempontok kerülnek össze a döntéshozatal folyamatában. A BAO által kezdeményezett, egyenes irányú döntéshozatalba sokszor nehezen illeszkednek a klinikai hatékonyság normatív standardjai. Az általános praxisban az orvos–beteg-találkozás, a kapcsolat fenntartása kihat a gyógyulás folyamatára, amely fontosabb az orvosok számára, mint a statisztikailag megalapozott hatékonysági tanulmányok szerinti gyógyítás.

Kitérnek az orvosok szakmai segítségkérési szokásaira is. Arra következtetnek, hogy az orvosok a mindennapokban több hasznát veszik a kollégáikkal és a kórházi orvosokkal történő konzultációknak, mint a tudományos irodalomnak. Többnyire az előbbiek hatására változtatnak klinikai gyakorlatukon is, tehát az irodalom használata sokkal kisebb arányban idéz elő változást. E tényt előző irodalmi adatokkal is bizonyították.

Végül a BAO gyakorlatának korlátaira tértek ki. Idézik, hogy az irodalmi adatok szerint a BAO modelljének mind a hatáskör, mind a hozzáférhető bizonyítékok terén hátrányai vannak az általános praxisban: 1. az általános orvosok a BAO-n túl jobban érzékenyek a betegek elégedettségére és az idő jobb kihasználására, 2. a klinikai hatékonyság terén a tudásbeli hiányosságokat az orvosok inkább humán, mint írott forrásokból pótolják, 3. még ha a forrásokat és információkat meg is szerzik, nem szívesen alkalmazzák a gyakorlatban, kiváltképp, ha az a betegek számára elfogadhatatlan vagy más érdeket sért. Végül az ex juvantibus diagnózisok gyakoriságát említik az általános praxis körében.

A javaslatok, hogy az általános praxisban a BAO szerint dolgozzanak, hogy időt takarítsanak meg, hogy ennek kritikus változatát használják a beteggel való találkozás esetén, hogy bizonyíték alapú adatbázisokat és protokollokat alkalmazzanak, nehezen fogadható el az általános praxis komplexitásában. Kétségtelenül szükséges a klinikai munka minőségét javítani az általános praxisban és a kórházi gyakorlatban is, de a politikai törekvések figyelembe kell hogy vegyék az orvosok szempontjait, és meg kell hogy feleljenek a munkájuk természetének. Nekik tapasztalati alapra kell építeniük, amely néha távol áll a racionalista ideáltól.

Végül a szerzők összefoglalják a vizsgálat fő következtetéseit:

1. A BAO egy működési eszmerendszer (paradigma), melynek célkitűzése, hogy megakadályozza a klinikai gyakorlat helytelen elhajlásait.

2. A tanulmány feltárta a BAO súlyát a klinikai hatékonyságra, önelemzést végzett és bizonyította, hogy az orvosok gondolkodása és magatartása összhangban van információ-keresésük módjával.

3. Az orvosok vélekedése a hatékony ellátásokról három kategóriába sorolható: klinikai, betegközpontú és forrásközpontú. A hatékony működés hátráltató tényezői a betegek, az időhiány, az ismeretek és készségek hiánya, a forráshiány és az emberi gyengeségek voltak. A fő információforrások szakmai probléma esetén az orvosok számára saját vagy kórházi kollégáik voltak.

4. A BAO középpontba állítását sok orvos nem fogadja el, ami nehézzé teszi bevezetésüket a gyakorlatba.

5. A hatékony általános orvosi ellátás szélesebb látókört és gyakorlatiasabb megközelítést igényel, amely tekintetbe kell hogy vegye a gyakorló orvosok szempontjait, és összeegyeztethető munkájuk komplex voltával.

[Ref.: A BAO követelményei és az alapellátó praxisok működésének számos vonása több területen ad lehetőséget – valódi vagy vélt – konfliktushelyzet kialakulására. Az ellátó működés hatékonysága a minőségbiztosítás területe, mely az alapellátás sajátosságait figyelembe véve szintén nem könnyen ítélhető meg. A szerzők vállalása azért is nagyra becsülendő, mert nem a külső szemlélő (vagy auditor) korlátozott adatgyűjtési lehetőségeire hagyatkozik hatékonysági vizsgálat alkalmával, hanem a legautentikusabbtól, magától a szolgáltatótól szerzi meg az információkat. Ez mindenképp a bizalom légkörét idézi, amellyel a válaszadók láthatóan nem éltek vissza, nem szépítettek vagy hallgattak el dolgokat. Az eredmények (kapott vélemények) alapján levont következtetésekkel maradéktalanul egyet lehet érteni, és egyéni véleményem szerint hazai hasonló vizsgálat nagyon hasonló eredményekre vezetne és következtetésekre adna lehetőséget – azzal a különbséggel, hogy a magyar családorvos-réteg még sokkal kevésbé ismeri és alkalmazza a BAO eszmerendszerét és gyakorlatát. Ez utóbbi körülmény mindenképpen figyelmeztető jelzés lehet minden, az alapellátás szakembereinek képzéséért és továbbképzéséért felelős oktató és/vagy intézmény számára. Enélkül, azaz a BAO megismertetése és ismeretanyagának, elveinek szisztematikus terjesztése nélkül – korlátozó tényezőit figyelembe véve is – nincs lehetőség valóban hatékony, európai színvonalú egészségügyi alapellátásra.]

Hajnal Ferenc dr.

Flugalin®

ERŐ ÉS BIZTONSÁG

- **Fájdalomcsillapítás**
- **Klasszikus arthritises betegségek**
- **Musculosceletalis betegségek és sérülések kezelésére**

Részletes tájékoztatásért forduljon magyarországi képviseletünkhöz.

knoll

Minőséggel az egészségért

BASF Pharma

Knoll Hungária Kereskedelmi Képviselet
1036 Budapest, Galagonya u. 5.
Telefon: 436 0820, Fax: 436 0830
Internet: http://www.datanet.hu/basfknoll
E-mail: BASF.Knoll@mail.datanet.hu

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

Vese oncocytoma – citogenetikai vizsgálat?

T. Szerkesztőség! Csata Sándor dr. és mtsai: Vese oncocytoma c. cikkének (Orv. Hetil., 1998, *139,* 2719–2721.) olvasása során két megállapítás okozott meglepetést. A 2721. oldal bal oldali hasáb utolsó előtti bekezdésében írják a szerzők, hogy „Mindhárom esetben citogenetikai vizsgálat történt a POTE, valamint a Heidelbergi Egyetem Patológiai Intézetében". Ugyanezen oldal utolsó bekezdésében írják: „Első betegünk diagnózisát citogenetikai vizsgálatokkal is megerősítettük." A két mondat nem fedi egymást. Ennél sokkal rosszabb, hogy a valóságot sem. Sem Heidelbergben, sem a POTE Patológiai Intézetében nem történt meg a három tumor citogenetikai vizsgálata. Az ilyen jellegű közleményt a fentebb nevezett országokban scientific misconductnak minősítik, és legtöbb esetben a cikk visszavonására kerül sor.

Kovács Gyula dr.

T. Szerkesztőség! Dr. Kovács Gyula professzor úrnak (Heidelberg) a „Vese onkocytoma" c. közleményünk kapcsán a szerkesztőséghez írott levelére a következő választ adjuk. Eseteink kórszövettani diagnózisát fénymikroszkópos vizsgálattal a Szent István Kórház Kórszövettani Osztálya és a POTE Patológiai Intézete egyaránt megállapította, s ugyanerre az eredményre jutott a SOTE Patológiai Intézetben történt elektromikroszkópos vizsgálata is. A POTE Patológiai Intézettől kiegészítésként citogenetikai vizsgálatot is kértünk, melyről az utólag szóban, ill. írásban kapott tájékoztatás azt a benyomást keltette – mint később kiderült tévesen –, hogy ezen vizsgálatok megtörténtek, ill. konzultáltak Kovács professzor úrral. Így került a közleménybe a kifogásolt állítás, amely a dolgozat érdemi mondanivalóján nem változtat, tehát a munka visszavonására okot nem látunk. A feltevésen alapuló jóhiszemű tévedésért Kovács professzor úrtól és az olvasóktól szíves elnézést kérünk.

Csata Sándor dr. és mtsai

Lehetőség a herediter nem polyposisos colorectalis carcinomás betegek és a betegség várományosainak ingyenes géndiagnosztikájára (EU-CAPP-2 program)

T. Szerkesztőség! Magyarországon 1990 és 1996 között évente átlagosan 4472 személy halt meg colorectalis carcinoma (CRC) következtében, így a rák miatt meghaltak 13,7%-át tették ki. 1980-ban részesedésük az összes rosszindulatú daganat okozta halálozáson belül 12,7% volt. Növekvő arányuk miatt jelenleg a CRC-k a 2. leggyakoribb rákcsoportot jelentik.

A CRC-k mintegy 10%-a genetikai eredetű, és ezek három csoportra különíthetők el:

1. Familiaris adenomatosus polyposis (FAP), amelybe a korábban familiaris colon polyposisnak, Gardner-kórnak és Turcot-kórnak (többségük) nevezett kórképek tartoznak.

2. Familiaris hamartomatosus polyposis, amely heterogén eredetű kórképeket (Peuzt–Jeghers-kór, juvenilis polyposis, Cowden-kór, neurofibromatosis, Ruvalba–Myhre–Smith-szindróma, bazalsejtes-nevus carcinoma) foglal magába.

3. Herediter nem polyposisos carcinomák (HNPC), amelyek klinikailag három csoportba bonthatók.

Az I. típusban csak CRC fordul elő. 60%-ukat a hMSH2, 30%-ukat a hMLH1 gének mutációja okozza, a maradékért több génmutáció a felelős.

A II. típusban a CRC endometrium, ovarium, gyomor, vékonybél, máj és epeút és/vagy emlő carcinomával társul és létrejöttéért – meglepő módon – ugyanazon a gének felelősek, mint az I. típusért.

Szokás a HNPC említett két típusát – leírójukról – Lynch I. és II. típusnak is nevezni.

A harmadik csoportba Muir–Torekór is tartozik, amely lényegében megfelel a II. típusnak, de sebaceous eredetű tumorok is jelentkeznek, továbbá gyakoriak a laryngealis daganatok. Ennek az oka is a hMSH2 gén mutációja.

A HNPC átlagos jelentkezési ideje 40 év körül van, a CRC az esetek 70%-ában a colon jobb oldali felszálló ágában vagy a transvers részén, tehát a „lépkanyar" előtt helyezkedik el, és jelentkezésére a többszörös lokalizáció a jellemző.

A HNPC-s betegek felismerése nem könnyű, pedig a diagnózis a prognózis szempontjából nem lényegtelen, az utódok ismétlődési kockázatának becslése miatt pedig meghatározó. A beteg vagy hibásgénhordozó szülő gyermekeinek 50%-ában várható ugyanis a HNPC ismételt jelentkezése. A legújabb kutatások szerint az acetilszalicilsav (ismert nevén aspirin) és a nem emészthető keményítő képes lehet e génmutációk következményeinek, vagyis a CRC kivédésére. A magyarázat az apoptosis serkentése, a sejtproliferáció gátlása és az ún. mikroszattelita instabilitás szupresszió ja. Éppen ezért az Európai Unió tudományos programja keretében 1999-ben egy nagyszabású nemzetközi együttműködés (ún. CAPP-2 program) indult, és ebben – annak ellenére, hogy egyelőre nem vagyunk tagjai az EU-nak – Magyarország is részt vehet. A program célja:

1. A HNPC gentikai vagyis kóreredeti diagnózisa.

2. A rokonok között a HNPC várományosainak korai felismerése.

3. Körükben olyan tudományos vizsgálat végzése, amely alkalmas az acetilszalicilsav és/vagy az emészthetetlen keményítő védőhatásának, illetve ennek mértékének a megállapítására.

A HNPC-s betegek és a CRC e típusának várományosainak genetikai diagnózisára (és ezáltal a hatékony genetikai tanácsadásra) hazánkban nincs mód, ezért részvételünk e programban a betegellátás színvonalát jelentősen javíthatja. Ráadásul mindezek költségeit az EU fedezi.

Érdemes lenne a téma iránt érdeklődő fiatalabb sebész kollégának a HNPC-t Ph. D. témájául választani, mivel az EU biztosította molekuláris genetikai vizsgálatokkal leírható lenne a magyar népesség e génmutációinak a spektruma.

A HNPC-s betegek kórismézése azonban a jelenleg klinikai gyakorlatban nem könnyű. Korábban ezt a célt szolgálták az ún. Amszterdam-kritériumok, eszerint HPPC-je lehet annak a CRC-s betegnek, akinek

1. a családjában 3 CRC-s beteg fordult elő, és

2. közülük az egyik elsőfokú rokon.

3. A CRC legalább két generációt érint és

4. legalább egy betegben a CRC 50 év alatt kezdődött.

5. A FAP kizárható.

Újabban módosították e kritériumokat, így pl. a Mount Sinai Hospital kritériumai a következők.

1. Az említett 3 eset közül csak egy betegnek kell szenvednie CRC-ban, a másik kettőnek lehet endometrium, ovarium, gyomor, uroepithelialis vagy bazalsejtes-naevus carcinomája is.

2. Legalább 2 generáció érintett.

3. Egy betegben a CRC 35 év alatt kezdődött.

4. FAP kizárva.

Az EU-CAPP-2 programban részt vehetnek, akiknek:

1. korán (35–50 év alatt) kezdődő CRC-je és/vagy

2. CRC-hez társuló carcinomája van (elsősorban endometrium, de a korábban említettek közül bármelyik),

3. az elsőfokú rokonaiban (elsősorban szüleiben) már előfordult CRC és

4. a FAP kizárható.

Természetesen a HNPC-s esetek elsősorban a sebészek révén érhetők el, és a CRC-vel foglalkozó hazai szakemberekkel már felvettük a kapcsolatot. Mégis, szükségesnek tartjuk, hogy a HNPC-s betegek és e kór várományosainak ingyenes molekuláris genetikai diagnosztikai lehetőségéről minden orvos tudjon.

Az EU-CAPP-2 programban történő részvétellel kapcsolatos kérdésekre az (1)-363-52-72 vagy az (1)-363-22-29-es telefonszámon lehet további információt kapni, illetve így tudható meg a magyarországi programkoordinátor (Tomcsik Mariann) elérhetősége.

Czeizel Endre dr.
Ritter László dr.

BESZÁMOLÓK

Xerox Corporation sajtókonferencia
Lausane 1999. június 7.

A sajtókonferencia célja az volt, hogy ismertesse a konferencián jelenlévő orvostudományi és gyógyszerész szakemberekkel e vállalkozás gyógyszerkutatási, gyógyszerfejlesztési és gyógyszermarketingre vonatkozó szolgáltatásait. A bemutatást *Dirc Collin* a Xerox vezérigazgatója, *Pierre Danon* a Xerox európai régiójának elnöke, valamint *Monica Bertranetti* alelnöknő ismertette.

A gyógyszerkifejlesztés hosszú folyamat, melyben döntő szerepe van a tudományos előkészítésnek, a preklinikai és a klinikofarmakológiai vizsgálatok magas szintű elvégzésének. A gyógyszergyárak igyekeznek termékeiknek piacra kerülését minél gyorsabbá tenni, s hogy ezzel is jelentős mértékű költséghatékonyságot érjenek el. Mindehhez szükség van a tudományos ismeretek magas szintű megszerzésére és a dokument-centrikus folyamatok jobb alkalmazására.

A Xerox Corporation nyilvánvalóvá tette hajlandóságát e konferencián arra vonatkozóan, hogy mind írott, mind elektronikus formában segíti az ismeretek megszerzését és terjesztését. Ez a szolgáltatás csökkentheti azt az időtartamot, amely szükséges mindazon vizsgálatok elvégzéséhez, amelyet a Food and Drug Administration előír. Az időtartam csökkentése a szükséges dokumentumok pontos és gyors elkészítése által, melyhez a Xerox Corporation a segítséget adja, dollármilliók takaríthatók meg.

A Xerox a gyógyszergyárak számára számos szolgáltatást fejlesztett ki. Ezáltal a dokumentáció rugalmassá, könnyebbé vált. Nyomtatásra csak annyi adag kerül, amennyi szükséges. Kifejlesztettek direkt elektronikus kapcsolatokat a felhasználók és az üzleti folyamatok között, csökkentették a költségeket a dokumentáció még inkább adekváttá és relevánssá vált.

A Xerox Pharmaceutical Insert lehetségessé teszi a gyárak számára a szinkronizált dokumentációt. E dokumentumok egyaránt elérhetők akár digitális formában, akár az adott dokumentumok lekérdezésével. Mindezek után a dokumentumokat elektronikus bankban, vagy digitális könyvtárban tárolják. A legújabb verzió mindig alkalmas korrekciókra, naprakész felhasználásra. Kérésre a Xerox nyomtatott formában is megfelelő minőségben biztosítja a dokumentumokat. Lehetőség van a hozzájutásra internet és web szolgáltatással is.

A Xerox Knowledge Shering a tudományos munkához nyújt kiváló segítséget. A portfolióban a legújabb ismeretek megtalálhatók és a szolgáltatás multilingualis. Egyaránt használhatják kutatók és informatikában dolgozók.

A többnyelvű szolgáltatás kérésre hagyományos fordítást is biztosít, automatikusan építi fel az adatbázist, általános módon kezeli a terminológiát, segít a szerzőknek a standard terminológia biztosításában, biztosítja a referenciákban a helyes terminus technikus alkalmazását.

A Xerox Corporation által biztosított szolgáltatások kutatók és felhasználók számára egyaránt elérhető, sőt külön segítséget tudnak biztosítani Ph. D. értekezésüket készítő fiatal kutatók számára is.

A Xerox Corporation által biztosított szolgáltatásokról bővebb információt az Mmd Marketing Kommunikációs Iroda (1132 Budapest, Váci út 6. tel.: 329-3901; fax: 320-4329) biztosít.

Fehér János dr.

V. Magyar Orvosnap

A Magyar Orvostudományi Társaságok és Egyesületek Szövetsége (MOTESZ) ötödik alkalommal rendezte meg a *Magyar Orvosnapot 1999. szeptember 10-én 9.30 és 16.30* között a MTESZ Székház 135-ös termében, amelyben aktuális egészségpolitikai kérdések megvitatására került sor. A rendezvény elnöke *Ihász Mihály dr.* akadémikus a MOTESZ elnöke. Az Orvosnap kiemelt jelentőségű, mert a döntéshozók és az érintettek közösen fejthetik ki véleményüket. Ez az esemény egyedülálló, mert a MOTESZ mellett a Magyar Orvosi Kamara, az öt orvos, ill. egészségtudományi egyetem és az Egyetemi Klinikák Szövetsége rendezi. A MOTESZ célkitűzése, hogy a vidéki egyetemek részvételével megszűnjön a Budapest-centrikusság, valamint lehetőség nyíljon az orvostanhallgatók számára, hogy a szakmai közéletbe bekapcsolódhassanak.

Az V. Magyar Orvosnap két aktuális témája a bizonyítékokon alapuló orvoslás és a szakképzés, továbbképzés.

A bizonyítékokon alapuló orvoslás témakör moderátora *Kosztolányi György dr.* egyetemi tanár, rektorhelyettes (PÓTE). Az igényes orvosi ellátás és a társadalom véges anyagi lehetőségei között húzódó feszültség feloldása érdekében szükséges a magas színvonalú szakmai tevékenység és a rentábilis egészségpolitika összehangolása, a fogalmak tisztázása és a téma sokoldalú elemzése. Fontos az egyeztetés abban a tekintetben is, hogy megvitassák az új és sokszor nagyon költséges diagnosztikai készítmények szükségességét, felválthatóságát más vizsgálati módszerekkel vagy eldöntsék nélkülözhetőségét. Szem előtt tartva, hogy senki sem szenvedheti kárát a kezelés jogosságának bizonyítékok hiánya miatti elvetése miatt. A másik fontos program a szakképzés és továbbképzés. A téma moderátora *Bodosi Mihály dr.* egyetemi tanár, az Egészségügyi Szakképzési és Továbbképzési Tanács elnöke.

1999. augusztus közepétől kormányrendelet rögzíti az új, eurokonform szabályozást, amelynek végrehajtása számos kérdést vet fel. Az V. Magyar Orvosnap volt az első olyan fórum, amelyen az orvostanhallgatók is választ kaphattak kérdéseikre. Az ősszel bevezetendő új szakképzési rend mind tematikájában, mind tartalmában megfelel az európai elvárásoknak. A központi finanszírozású törzsképzéssel induló programban szerepet kap a sürgősségi betegellátás és a specialitás megalapozásához szükséges ismeretek elsajátítása. A szakképzésben csak akkreditált intézmények vehetnek részt és mindenben meg kell, hogy feleljenek az UEMS (Szakorvosok Európai Uniója) elvárásainak. A minőségbiztosítás elveinek érvényesítése és a folyamatos kontroll biztosítja a korszerű képzést. *Varga Tibor dr.* egyetemi tanár (az ESZTT Szakmapolitikai és Minőségbiztosítási Bizottságának elnöke) adott áttekintést az új képzési rendszer rendjéről, szempontjairól, jelentőségéről *Lonovics János dr.* (szakorvosképzés), *Hajnal Ferenc dr.* (családorvosképzés), *Fazekas András dr.* (fogszakorvosképzés) *Erős István dr.* (szakgyógyszerész) egyetemi tanárok tartottak előadásokat.

Blázovics Anna dr.

Ő TÚLSÚLYOS, MERT SZÜKSÉGE VAN RÁ. ÉS ÖNNEK?

A szumó Japánban sport és egyben életfilozófia is. A szumósok kisgyermekkoruktól kezdve elkülönítve, különleges körülmények között élnek. Táplálkozásuk is különleges, igen nagy mennyiségű és rendkívül kalóriadús annak érdekében, hogy kellően nagy testsúlyt érjenek el.

A hatalmas testsúly számukra, a sikert és gazdagságot jelenti, ezért szükségük van rá.

A sikernek azonban nagy ára van. Gondolná, hogy a szumósok átlagéletkora mindössze 38 év?

Ennek az az oka, hogy a megnövekedett testsúly következtében számos betegség jóval gyakoribb, mint a normál súlyú emberekben.

A túlsúly jelentős többlet terhet ró a szív- és érrendszerre, megemelkedik a vérnyomás, a vérzsírok szintje, és fokozódik az érelmeszesedés kialakulásának veszélye. A szívbetegségek előfordulása két-háromszorosára nő.

Kiemelkedően magas a cukorbetegség aránya is. Gyakoribbá válnak a mozgásszervi, különösen az ízületi panaszok. 70%-kal nő bizonyos ráktípusok előfordulása.

A túlsúly és elhízás az Egészségügyi Világszervezet adatai alapján a dohányzást követő második leggyakoribb halálok. Ezek alapján nem túlzás azt állítani, hogy a túlsúly és elhízás súlyosan károsítja az egészséget.

Mindez azonban megelőzhető!

Már a testsúly 5–10%-ának csökkentésével a fent említett súlyos szövődmények 90%-a kivédhető, így az egészség megóvható.

Legyen az egészség életfilozófia!

VÁLTSON ALACSONYABB SÚLYCSOPORTRA!

knoll **Minőséggel az egészségért**

BASF Pharma

Reductil
szibutramin

HÍREK

Pszichoanalízis és analitikus pszichoterápiák
A Magyar Pszichoanalitikus Egyesület 6. őszi Analitikus Konferenciája
1999. október 29–30.
Helyszín: Budapest, Kossuth Klub
1088 Múzeum u. 7.

Október 29.
8.30 Regisztráció
9.45 Megnyitó *(Bokor László)*
Plenáris ülés
10.00 *Flaskay Gábor:* Pszichoanalízis és pszichoanalitikus pszichoterápiák
10.30 Vita
10.45 *Harmatta János:* Pszichoanalitikus rövidterápia lehetőségei és korlátai
11.15 Vita
Üléselnök: *Halász Anna*
11.30–13.00 Ebédszünet
13.00–14.00 Könyvbemutató (Szerdahelyi Edit)
Plenáris ülés
14.00 Kerekasztal:
Pszichoanalízis és pszichoanalitikusan orientált pszichoterápiák
(Halász Anna, Harmatta János, Lőrincz Zsuzsa, Mészáros Judit, Szőnyi Gábor)
Moderátor: *Lust Iván*
15.30–16.00 Kávészünet
(A) *Kihívások a pszichoanalízis technikájában*
16.00 *Szőnyi Gábor:* A standard analízis kihívása
16.30 Vita
16.45 *Harrach Andor:* Technika, tartás és identitás a pszichoanalízisben és az analitikus pszichoterápiában
17.15 Vita
17.30 Blümel Ferenc: pszichikum, csoport, szervezet – a pszichoanalízis kihívása és integráció
18.00 Vita
Üléselnök: *Hidas György*
(B) *Pszichoanalízis a klinikumban*
16.00 *Pető Katalin:* Interpretálhatóak-e a pszichózisok?
16.30 Vita
16.45 *Gerevich József:* Egy lány a szekrényben – adalék az analitikus pszichoterápia kérdéséhez
17.15 Vita
17.30 *Keresztes Zoltán:* Tapasztalatok egy homoszexuális nőbeteg analízise során
18.00 Vita
Üléselnök: *Vikár György*
18.30 Fogadás

Október 30.
(A) *Szemléleti egyezések és ütközések*
10.00 *Győri Miklós:* Freudi kognitivizmus és kognitív freudizmus
10.30 Vita
10.45 *Ormay Tom:* Közös terápiás tényezők
11.15 Vita
11.30 *Bokor László:* Szelf-pszichológia és a klinikai gyakorlat – pszichoanalízis és analitikus pszichoterápiák
12.00 Vita
Üléselnök: *Virág Teréz*
(B) *Gyermekterápia és analitikus folyamat*
10.00 *Klaniczay Sára:* Gyermekanalízis, gyermekanalitikus pszichoterápia
10.30 Vita
10.45 *Mohácsy Ildikó:* Összeolvadás és szorongás. A gyermekrajzok és a reneszánsz művészet
11.15 Vita
11.30 *Hámori Eszter:* „Idegen test" a terápiás térben – szeparációs szorongás háttere és feldolgozása rövidterápiában
12.00 Vita
Üléselnök: *Ajkay Klára*
12.15–14.00 Ebédszünet – kávé
(A) *A veszteség analitikus pszichoterápiája*
14.00 *Riskó Ágnes:* Tapasztalatok gyászolók pszichoanalitikusan orientált egyéni pszichoterápiával
14.30 Vita
14.45 *Tari Annamária:* Analitikus pszichoterápia csontvelő transzplantáltakkal
15.15 Vita
Üléselnök: *Klaniczay Sára*
(B) *Változások folyamata és folyamatok változása*
14.00 *Bakó Tihamér:* Fordulópontok az analízisben
14.30 Vita
14.45 *Danics Zoltán:* Identitás változások
15.15 Vita
Üléselnök: *Pető Katalin*
15.30–16.00 Kávészünet
(A) *Iskolákon innen, iskolákon túl*
16.00 *Nemes Lívia:* A Budapesti Pszichoanalitikus Iskola
16.30 Vita
16.45 *Haynal André:* iskolákon túl: mi a pszichoanalitikus a pszichoanalitikus terápiákban?
17.15 Vita
Üléselnök: *Pfitzner Rudolf*
(B) *Tiltás és trauma pszichoanalitikus megközelítése*
16.00 *Erdélyi Ildikó:* Az „Apa-Neve" a pszichoanalitikus folymatban – Lacan neve a pszichoanalízisben
16.30 Vita
16.45 *Virág Teréz:* Társadalmi traumatizáltak Rorschach mutatói
17.15 Vita
Üléselnök: *Lukács Dénes*
17.30 Zárómegbeszélés – Búcsúital
18.30 MPE közgyűlés

Részvételi díjak:
1999. október 1-től,
illetve a helyszínen fizetve: 7000,– Ft
Napijegy: 4000,– Ft
Kedvezmények:
Nappali tagozatos egyetemi hallgatók 3000,– Ft
(Tudományos ösztöndíjasokra, másoddiplomát szerzőkre nem érvényes a kedvezmény.)
Csoportos résztvevők 2 napos díja 5000,– Ft/fő
(Valamely pszichoterápiás kiképzőhely hallgatóiból szervezett legalább 8 fő képezhet csoportot.)
A szomszédos országokból érkező kollégák az egyetemi hallgatók díjtételeit fizetik.
ÁFÁ-s számlát a regisztrációnál állítunk ki.
További információt és befizetési csekket Móricz Évától lehet kérni.
(Telefon: 282-6044; 1194 Budapest, Vas Gereben u. 144.)

A **Gyermekkardiológiai Szekció** *1999. november 27-én, szombaton 10 órakor* tudományos ülést tart a Svábhegyi Gyermekgyógyintézetben, (Bp. XII., Eötvös u. 2.) *„Gyermekkardiológia és szívsebészet az új évrezred küszöbén"* címmel. Az előadások összefoglalóját *október 27-ig* kell beküldeni dr. Kiss András, Heim Pál Gyermekkórház 1089 Budapest, Üllői út 86. címére.

Az 5 éves **Magyar Addiktológiai Társaság** Jubileumi Kongresszust szervez Balatonfüreden, amely ezúttal az I. Egységesített Országos Addiktológiai Találkozó (EOAT) lesz.
A kongresszus ideje: *1999. október 14–16.*
Helye: a Hotel Füred előadói és tanácstermei.
Tel.: 275-8502; Fax: 397-4199
Rendelő: Tel.: 06-23-451-552 hétfő, szerda, péntek de., kedd du., csütörtök Országos Addiktológiai Intézet: Tel./Fax: 200-2530.

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvosi rendszer egyben. Az összes jelentést automatikusan elkészíti (50 000 Ft). Karbantartással csak 30 000 Ft!
Kérje ingyenes, postai demoverziónkat.
(1) 256-7076, (20) 9686-373, (1) 418-0270, (20) 9524-536

Egyéves, kiváló állapotban lévő AGA típusú nőgyógyászati vizsgálószék eladó.
Érdeklődni: 06-30-9323-800 telefonon munkanapokon: 9–17 óra között.

Az Orvosi Hetilap 1999, *140,* 2032. oldalán megjelent OH-Quiz-re (XC. sorozat) helyes megfejtés nem érkezett.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Móri Városi Kórház-Rendelőintézet** igazgató főorvosa pályázatot hirdet *szülészet-nőgyógyászati osztály főorvosi állására, sebész, belgyógyász szakorvosi,* illetve *szakvizsga előtt álló orvosi állásra.* Pályázatot hirdet továbbá *2 fő műtősnői,* és *2 fő műtőssegédi álláshra.*
Lakás és munkabér megbeszélés tárgyát képezi. Részletes pályázati feltételek az aktuális Egészségügyi Közlönyben megtalálhatók.

A **Szent Rókus Kórház és Intézményei Budagyöngye Kórháza** (1021 Budapest, Tárogató út 84/90.) *V. Belgyógyászati Osztálya* pályázatot hirdet *osztályos orvosi* állásra.
Pályázati feltételek: orvosi diploma, MOK tagság, diabetológia iránti érdeklődés (pályakezdőknek vagy szakvizsga előtt állóknak).
Érdeklődni lehet dr. Drahos Ilona mb. osztályvezető főorvosnál telefonon vagy személyesen. Tel.: 06-1-394-5720, 394-5722.

A **Fővárosi Önkormányzat Visegrádi Rehabilitációs Szakkórháza** főigazgatója (2026 Visegrád, Gizella-telep) pályázatot hirdet *rehabilitációs osztályaira belgyógyász szakorvos* (gastroenterologiai vagy geriátriai érdeklődésűeknek) *reumatológus szakorvosi* állások betöltésére.
A pályázatokat (végzettséget igazoló oklevelek másolatával és szakmai önéletrajzzal felszerelve) kérjük dr. Radnai Zoltán főigazgatóhoz az intézet címére küldeni. Bérezés megegyezés szerint. Szolgálati lakáslehetőség is számításba jöhet, ill. munkába járáshoz Budapestről intézeti mikrobuszjárat biztosított. Telefon: 06-26-397-012

A **Fővárosi Szent István Kórház** főigazgatója pályázatot hirdet *Központi Anaesthesiologiai és Intenzív Osztályára szakorvosi* munkakörbe.
Pályázati feltételek: orvosi működéshez szükséges dokumentumok. Több éves gyakorlattal rendelkező segédorvos is jelentkezhet.
Bérezés megegyezés szerint.
A pályázatokat az intézmény címére (1096 Budapest IX., Nagyvárad tér 1.) kérjük benyújtani az Egészségügyi Közlönyben történt megjelenés után 30 nappal.

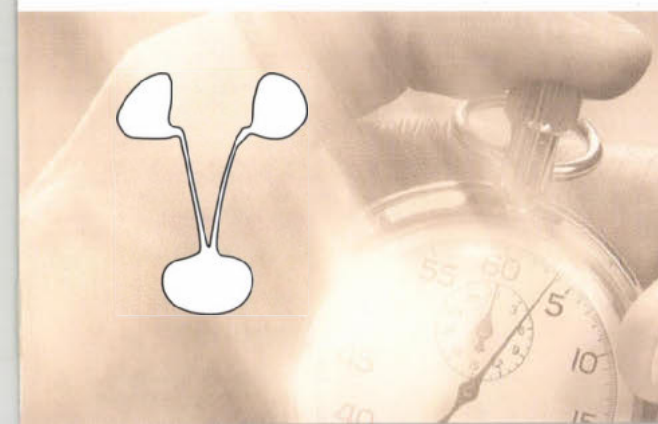
A gyors megoldás

Ciprobay

a turbo-kinolon

Előny az orvos és beteg számára:

- gyors tünetmentesség
- rövid terápiás idő
- alacsony recidiva arány



További részletes információkért kérjük olvassa el az alkalmazási előiratot, vagy forduljon irodánkhoz: Bayer Hungaria Kft. 1012 Budapest, Pálya utca 4-6. Telefon: 212 - 1540

Bayer

Hoechst Marion Roussel

®TRITACE

ramipril

protektív, szöveti ACE-gátló

Tritace 1,25 mg, ill. **2,5 mg,** ill. **5 mg** tabletta ATC: C09A A05

Hatóanyag: 1,25 mg, ill. 2,5 mg, ill. 5 mg ramiprilum tablettánként. **Javallatok: Hypertonia**: monoterápiaként vagy egyéb antihypertensiv szerekkel (pl. diureticumok, kalciumcsatorna-blockolók) kombinálva. **Cardialis decompensatio** (a diuretikus kezelés, ill. a diuretikus és szívglikozid kezelés kiegészítésére). **Acut myocardialis infarctust követően**, stabil haemodinamikai állapot mellett, klinikai tünetekkel járó **szívelégtelenség** esetén. **Ellenjavallatok:** Ramiprillel vagy a készítmény egyéb összetevőivel szembeni túlérzékenység. Anamnézisben szereplő angioneurotikus oedema. Bilaterális, egy vese esetén unilaterális, haemodinamikailag jelentős arteria renalis stenosis. Haemodinamikailag jelentős balkamrai beáramlási vagy kiáramlási nehezítettség (pl. az aorta- vagy a mitrális billentyű stenosisa). Hypotonia, instabil haemodinamikai állapot. Terhesség, szoptatás. Primer hyperaldosteronismusból eredő hypertonia. Gyors átáramlású membránokkal (pl. poliakrilonitril membrán) végzett dialysis vagy haemofiltratio valamint dextrán szulfáttal történő LDL (low density lipoprotein) apheresis (életveszélyes anaphylactoid túlérzékenységi reakciók veszélye). Gyermekeknek, súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknek (kreatinin clearance <20 ml/perc) és dializált betegeknek történő adásával kapcsolatban nincs elegendő tapasztalat. **Adagolás:** Ld. részletes alkalmazási előírás. **Mellékhatások:** *A következő tünetek jelentkezhetnek:* vérnyomásesés következtében feledékenység, csökkent reakciókészség, fáradékonyság, gyengeség és szédülés valamint tachycardia, palpitatio, az orthostatikus reguláció zavara, hányinger, verejtékezés, tinnitus, hallászavarok, látászavarok, fejfájás, szorongás, álmosság és somnolentia, syncope, ritkán arrhythmiák (jelentős vérnyomásesés esetén, (ld. még Figyelmeztetés) elsősorban ischaemiás szívbetegségben vagy haemodinamikailag releváns agyi érszűkületben szenvedő betegek esetén myocardialis ischaemia (angina pectoris, myocardialis infarctus) és cerebralis ischaemia (mely átmeneti ischaemiás attack-hoz vagy stroke-hoz vezethet), főként igen nagymértékű vérnyomásesést követően a vesefunkció romolhat, bizonyos körülmények között az életet is veszélyeztető veseelégtelenségbe torkollva (különösen renovascularis betegségekben -pl. haemodinamikailag relevans arteria renalis stenosisban-, vesetranszplantáción átesett betegekben; kifejezettebb vérnyomáseséssel járó állapotokban, elsősorban cardialis decompensatioban is szenvedő betegekben) az előzetesen már fennálló proteinuria fokozódhat, azonban a renalis fehérjekiválasztás csökkenhet is, elsősorban a diabeteses nephropathiában; ritkán angioneurotikus oedema, anaphylaxiás és anaphylactoid reakciók valamint bőr- és nyálkahártyareakciók, gyakran száraz ingerköhögés, ritkábban rhinitis, sinusitis, bronchitis és különösen ingerköhögés mellett bronchospasmus szájszárazság, a szájnyálkahártya érzékenysége vagy gyulladása, emésztési zavarok, székrekedés, diarrhoea, hányinger és hányás, gastritis-szerű gyomorfájdalom, a has felső részére lokalizálódó diszkomfort érzés (néha a pancreas enzimek emelkedett szintjével együtt), pancreatitis, a májenzimek szérumszintjének és/vagy a szérum bilirubinszintjének emelkedése, cholestatikus icterus, a májműködés károsodásának egyéb formái (egyes esetekben az életet veszélyeztető hepatitis formájában); a vörösvértestszám és a haemoglobin koncentráció csökkenése, egyes esetekben haemolyticus anaemia következményeként; a thrombocyta- és fehérvérsejtszám (akár neutropéniaként jelentkező) csökkenése, egyensúlyzavarok, fejfájás, idegesség, nyugtalanság, tremor, alvászavarok, zavartság, étvágytalanság, hangulatzavarok, szorongásérzés, paraesthesiák, ízlelési zavarok (pl. fémes íz érzése), ízérzéscsökkenés és néha az ízérzés teljes elvesztése, izomgörcsök, valamint impotencia és csökkent libido, vasculitis, myalgia és arthralgia, láz vagy eosinophilia. **Gyógyszerkölcsönhatások:** Ld. részletes alkalmazási előírás. **Figyelmeztetés:** A dehidrációt, hypovolaemiát vagy a sóhiányt lehetőség szerint a kezelés megkezdése előtt korrigálni kell (szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén azonban a volumenterhelés kockázatára ügyelni kell!). Ha a fenti elváltozások jelentősek, a Tritace kezelést csak abban az esetben lehet megkezdeni vagy folytatni, ha megfelelő intézkedések történtek az erős vérnyomásesés és veseműködési zavar megelőzésére. *Fokozott ellenőrzés szükséges:* súlyos, malignus hypertonia esetén, ha a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése különös veszélyt jelent, szívelégtelenségben (különösen az egyidejű egyéb vérnyomáscsökkentő kezelés esetén), előzetes diureticum kezelés, fenyegető vagy manifeszt folyadék- és sóhiány, haemodinamikailag releváns arteria renalis stenosis, vese károsodás és vese transplantaáció esetén, mert a nemkívánatos vérnyomásesés és az esetleges következményes veseműködési zavar kialakulásának valószínűsége nagyobb. Elsősorban a kezelés első heteiben a vesefunkciót gondosan ellenőrizni kell. A szérum káliumszintjét és nátriumszintjét (egyidejű diureticum kezelés esetén) rendszeresen ellenőrizni kell. A fehérvérsejtszámot ellenőrizni kell. A Tritace gyermekeknek, súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknek (kreatinin clearance <20 ml/perc 1,73 m^2 testfelszínre) és dializált betegeknek történő adásával kapcsolatban nincs elegendő tapasztalat. ***Eltartása:*** szobahőmérsékleten. **Csomagolás:** 28 db. (Hoechst Marion Roussel GmbH) Kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előírást. (OGYI eng.száma: 5986/41/98)

TR05/1999.Ápr.

További információért forduljon irodánkhoz:
Hoechst Marion Roussel
1036 Budapest, Lajos u. 48-66.
Tel.: 250-8320
Fax: 250-8325

Hoechst

Hoechst Marion Roussel
a Hoechst gyógyszervállalata

1999. október 17.
140. évfolyam 42. szám

295 Ft

Orvosi Hetilap

42

99

Az intraoperatív gamma-próba által vezérelt őrszem nyirokcsomó-biopszia jelentősége a melanoma malignum és az emlőrák kezelésében
Péley Gábor dr., Sinkovics István dr., Liszkay Gabriella dr., Tóth József dr., Péter Ilona dr., Farkas Emil dr., Téglás Melinda dr., Hrívó Árpád dr., Füzy Márton dr., Gilde Katalin dr., Köves István dr. 2331

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az acetilszalicilsav nonreszponderek gyakorisága akut coronaria-szindróma miatt kórházba felvett, megelőzően acetilszalicilsav szekunder preventív kezelésben részesült betegek körében
Tarján Jenő dr., Salamon Andrea dr., Jáger Rita dr., Poór Ferenc dr., Barczi Viola dr., Dinnyés József dr., Hamvas József dr., Kinczel Ágota dr., Pál András dr., Blaskó György dr. 2339

KUTATÁS ÉS KLINIKUM

Az inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje-3 helye az acromegalia aktivitásának megítélésében
Hubina Erika dr., Góth Miklós dr., Kovács László dr., Szabolcs István dr., Rimanóczy Éva dr., Ferencz Antal dr., Czirják Sándor dr., Szilágyi Géza dr. 2345

ÚJABB DIAGNOSZTIKAI ELJÁRÁSOK

Az inzulinszerű növekedési faktorokat kötő fehérjék
Góth Miklós dr. 2349

HORUS

Mihalkovics Géza halálának centenáriuma
Szállási Árpád dr. 2353

IN MEMORIAM

Dr. Osváth Pál professzor halálára
Endre László dr. 2357

ORVOSI SZAVAINK MITOLÓGIÁJA

Sors és Mítosz
Lozsádi Károly dr. 2359

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2361

BESZÁMOLÓ ÉS KÖNYVISMERTETÉS 2374

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2375

HÍREK 2376

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2376

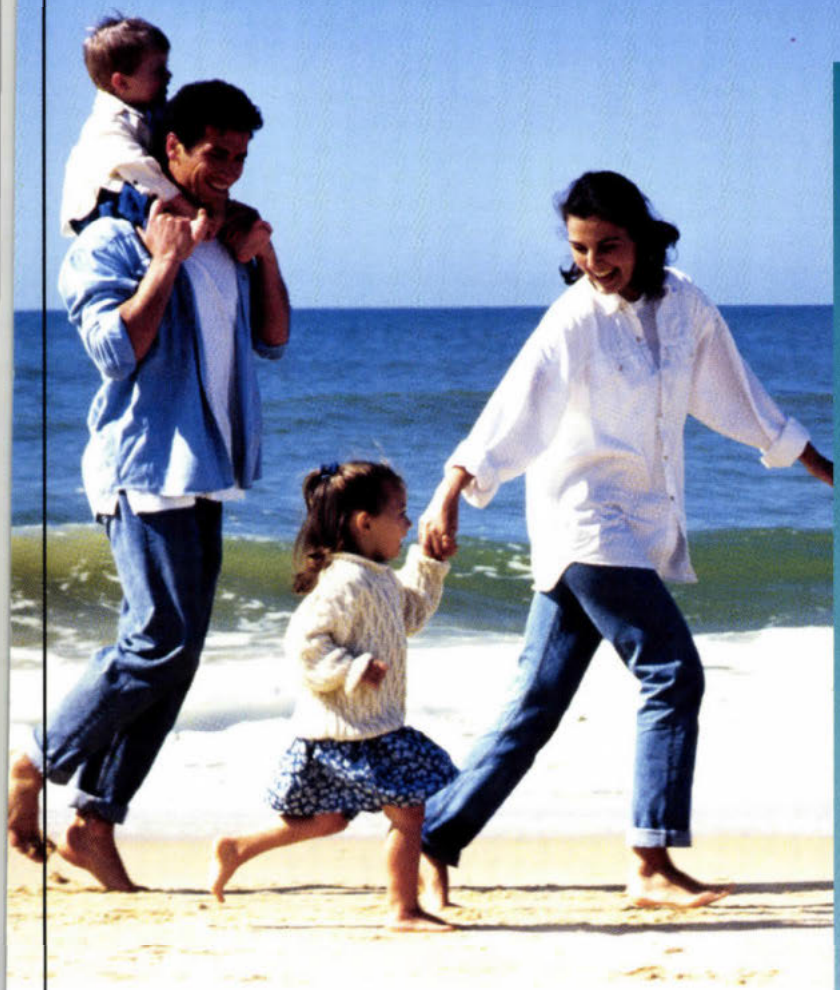
Springer

Markusovszky Alapítvány

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA

ORV. HETIL. HU ISSN 0030–6002 140 (1999) 42 • 2329–2376 • Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica

SCHERING



ÚJ MÓDSZER A FOGAMZÁS-GÁTLÁSBAN

Nagyon megbízható kontraceptív hatás

•

Használata kényelmes: „Helyezd fel és felejtsd el!"

•

Jobb közérzet: a havi vérzés rövidebb fájdalmatlanabb, kevesebb vérveszteséggel jár

Ön milyen fogamzásgátló módszert ajánlana ennek a hölgynek, aki aktív életet él, és most egy jódarabig nem akar újabb gyermeket? A legkorszerűbb választást mostantól az egész világon egy forradalmian új módszer jelenti: **a Mirena hormontartalmú méhen belüli rendszer.** A Mirena lelke egy, a méhbe helyezett apró henger, amelyből egyenletesen levonorgestrel hormon szabadul fel, 5 évig tartó védettséget biztosítva. A Mirena megbízhatósága egészen kimagasló, a sterilizálással egyenértékű. Eltávolítása után a fogamzóképesség rövid időn belül visszaáll. A hormon helyben hat, a hormonális mellékhatások a tablettákhoz képest elenyészőek. A spirálokkal ellentétben csökkenti a menstruációs vérzés mennyiségét, és a „nehéz napokat" rövidebbé és fájdalmatlanabbá teszi, a hölgyeknek ezért sokkal nagyobb kényelmet nyújt. A Mirena felhelyezése egyszerű, nem tart tovább 5 percnél.

További információval készséggel állunk rendelkezésére: Schering Kft.
1122 Budapest, Maros u. 19-21.
Tel.: 224-0630 Fax: 224-0640

Mirena®

a 21. század fogamzásgátlása

Hungarian Medical Journal

October 17., 1999. Volume 140. No. 42.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

The role of intraoperative gamma-probe guided sentinel lymph node biopsy in the treatment of malignant melanoma and breast cancer
Péley, G., Sinkovics, I., Liszkay, G., Tóth, J., Péter, I., Farkas, E., Téglás, M., Hrívó, Á., Füzy, M., Gilde, K., Köves, I. 2331

ORIGINAL ARTICLES

The rate of acetylsalicylic acid non-responders among patients hospitalized with acute coronary syndrome, previously received secondary acetylsalicylic acid prophylaxis
Tarján, J., Salamon, A., Jáger, R., Poór, F., Barczi, V., Dinnyés, J., Hamvas, J., Kinczel, Á., Pál, A., Blaskó, Gy. 2339

RESEARCH AND CLINICS

Diagnostic value of insulin-like growth factor binding protein-3 in activity of acromegaly
Hubina, E., Góth, M., Kovács, L., Szabolcs, I., Rimanóczy, É., Ferencz, A., Czirják, S., Szilágyi, G. 2345

NEWER DIAGNOSTIC METHODS

Insulin-like growth hormone binding proteins
Góth, M. 2349

HORUS

On the Centennary of Géza Mihálkovics's Death
Szállási, Á. 2353

IN MEMORIAM

Professor Osváth Pál
Endre, L. 2357

MYTHOLOGY OF OUR MEDICAL WORDS

Fate and Myth
Lozsádi, K. 2359

FROM THE LITERATURE 2361

CONGRESS REPORT AND BOOK REVIEW 2374

CONGRESS CALENDAR 2375

NEWS 2376

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Orvosi Kiadó Kft.
Előfizethető a kiadónál (1088 Budapest, Múzeum utca 9., telefon: 266-0958, telefax: 266-4775), postautalványon vagy átutalással a kiadó 11704007-20179269 sz. OTP-nél vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 12 750,– Ft,
félévre 6375,– Ft,
negyedévre 3190,– Ft.
Egyes szám ára 295,– Ft
Subscription with postage and handling: DEM 300 per vol.

Orvosi Hetilap

140. évfolyam 42. szám – 1999. október 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
Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc 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.

Szerkesztőségi főmunkatársak – Senior editors
Papp Miklós dr. és Regöly–Mérei János dr.

Szerkesztők – Editors
Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Hagymási Krisztina dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board
Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr. és Sótonyi Péter dr.

Elnök – President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

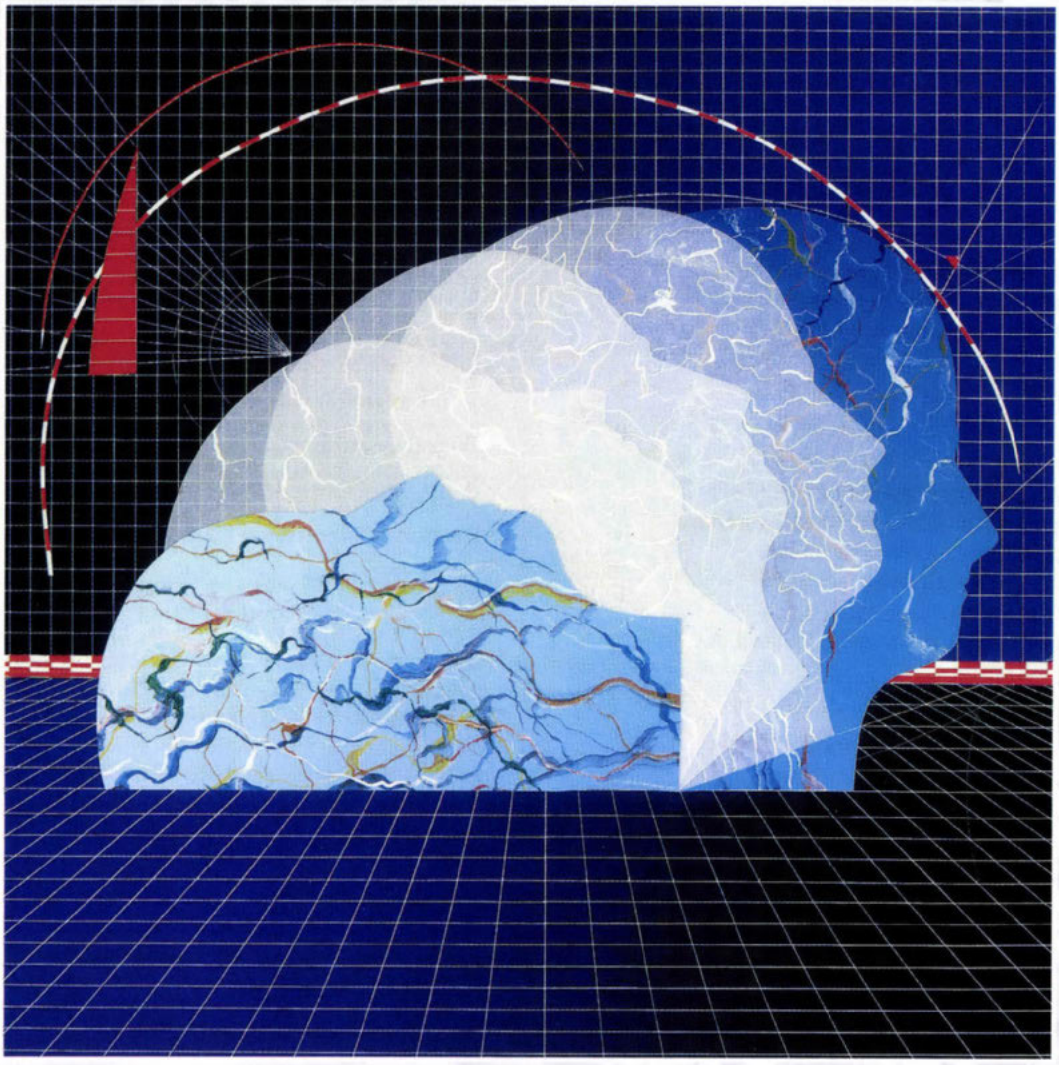
G. Ács dr. (New York), R. Berensmann dr. (Stuttgart), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sidney), L. Okolicsanyi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

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.
A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: http: // www. pro-patiente. hu
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 99. 5983
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 – ISSN 0030–6002

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA

CAVINTON®

TABLETTA 5 MG, INJEKCIÓ 10 MG • (VINPOCETIN)



JAVALLATOK:

Különböző eredetű cerebrovaszkuláris, és vaszkuláris eredetű szemészeti és fülészeti kórképek

KOMPLEX HATÁSMÓDJA:

- *neuroprotektív hatás*
- *agyi metabolizmus serkentése*
- *az agyszövet mikrocirkulációjának javítása*

KÉRJÜK, OLVASSA EL AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁST!

RICHTER GEDEON RT.

ORVOSLÁTOGATÓ HÁLÓZAT 431-4010 • ORVOSTUDOMÁNYI FŐOSZTÁLY 431-5780

Az intraoperatív gamma-próba által vezérelt őrszem nyirokcsomó-biopszia jelentősége a melanoma malignum és az emlőrák kezelésében

Péley Gábor dr.[1], Sinkovics István dr.[2], Liszkay Gabriella dr.[3], Tóth József dr.[4], Péter Ilona dr.[4], Farkas Emil dr.[1], Téglás Melinda dr.[2], Hrívó Árpád dr.[1], Füzy Márton dr.[2], Gilde Katalin dr.[3] és Köves István dr.[1]

Országos Onkológiai Intézet, Budapest, Általános- és Mellkassebészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Köves István dr.)[1]
Nukleáris Medicina Osztály (osztályvezető főorvos: Füzy Márton dr.)[2]
Bőrgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Gilde Katalin dr.)[3]
Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Tóth József dr.)[4]

A rosszindulatú daganatok kezelésében a regionális nyirokcsomók eltávolítása kettős célt szolgál. Egyrészről biztosítja a régió daganatos érintettségének szövettani meghatározását, ami az egyik legfontosabb prognosztikai, illetve utókezelést meghatározó faktor. Másrészről a betegség regionális kontrolljának egyik lehetősége. A daganatmentes nyirokcsomók eltávolítása regionális blokkdisszekció formájában jelen biológiai ismereteink szerint felesleges, viszont a nem invazív vizsgálatok elégtelen érzékenysége és fajlagossága miatt a nyirokcsomók szövettani vizsgálatáról nem mondhatunk le. Egy új, minimálisan invazív sebészi módszer, a daganatos nyirokelvezetés első állomásának, az úgynevezett őrszem nyirokcsomónak a feltérképezése és eltávolítása lehetőséget biztosít a patológiai nyirokcsomó-status meghatározására a formális blokkdisszekció elvégzése nélkül. Az őrszem nyirokcsomó műtéti meghatározása történhet radioizotóp és intraoperatív, kézi sugárészlelő berendezés (röviden gamma-próba), vitális kék festék, illetve a két módszer együttes alkalmazásával. A szerzők ez utóbbi eljárást alkalmazták 73 betegnél (25 melanoma malignum, 48 emlőrák). Az őrszem nyirokcsomó-biopszia a melanomás betegek 92%-ánál, illetve az emlőrákos betegek 90%-ánál sikeresen elvégezhető volt. Emlőrák esetén három betegben az őrszem nyirokcsomó tévesen negatívnak jelezte a beteg nyirokcsomó-statusát, 93%-ban azonban pontosnak bizonyult a hónalji nyirokcsomó a metasztázisok előrejelzésében. Saját kezdeti tapasztalataik alapján az intraoperatív gamma-próba által vezérelt őrszem nyirokcsomó-biopsziát egyformán sikeresen alkalmazhatónak tartják melanoma malignumban és emlőrákban. Az eljárásnak a klinikai gyakorlatba való bevezetéséig további tanulmányok és tapasztalatok szükségesek.

Kulcsszavak: limfoszcintigráfia, őrszem nyirokcsomó-biopszia, emlőrák, melanoma malignum, gamma-próba

The role of intraoperative gamma-probe guided sentinel lymph node biopsy in the treatment of malignant melanoma and breast cancer. In the treatment of malignant tumors regional lymphadenectomy is used for two purposes. It is used partly for staging the regional lymph nodes which is a significant and independent prognostic factor and determines the need for adjuvant oncologic treatment and partly for achieving locoregional disease control. Removal of tumor-free lymph nodes by regional lymph node clearance is unnecessary according to our current knowledge. Since the sensitivity and specificity of non-invasive clinical examinations are insufficient in predicting the nodal status the histological study of the regional lymph nodes cannot be abandoned. A new and minimally invasive surgical procedure, the mapping and removal of the first tumor draining lymph node, the sentinel node provides the possibility of pathological nodal staging without performing formal lymphadenectomy. Mapping of the sentinel node can be performed by the use of a radioisotope and intraoperative hand-held gamma-probe or a vital blue dye or a combination of these two. This latter method was used by the authors in 73 patients (25 with malignant melanoma and 48 with breast cancer). Sentinel lymph node biopsy was performed successfully in 92% of patients with melanoma and 90% of patients with breast cancer. In three breast cancer patients the sentinel node inaccurately predicted the axillary status as negative, but is was in 93% accurate in predicting the histologic nodal state. According to our preliminary experiences intraoperative gamma-probe guided sentinel lymph node biopsy is considered a feasible procedure in both malignant melanoma and breast cancer. More experiences are needed before introducing this method in the routine clinical practice.

Key words: lymphoscintigraphy, sentinel lymph node biopsy, gamma-probe, malignant melanoma, breast cancer

A klinikailag negatív nyirokcsomók eltávolításának szükségessége, illetve a disszekció mértékének meghatározása a daganatsebészet egyik legvitatottabb kérdése. A probléma szinte minden hámeredetű rosszindulatú daganattípus esetén felmerül. A regionális nyirokcsomók daganatos érintettségének ismerete az egyik legfontosabb prognosztikai tényező, illetve az onkológiai utókezelés megválasztásában is döntő jelentőségű (7, 8, 18, 25, 30, 31). Tumorosan érintett nyirokcsomók esetén a regionális nyirokcsomó blokkdisszekció terápiás jelentőségű is, a betegség lokálisregionális kontrolljának leghatékonyabb lehetősége, még akkor is ha az egyes klinikai tanulmányok szerint a túlélést nem befolyásolja (8, 25, 30, 31). Jelenlegi biológiai ismereteink szerint azonban a daganatmentes regionális nyirokcsomók eltávolítása, leszámítva az előbb már említett, és döntő fontosságú prognosztikai és utókezelést meghatározó szerepét, a betegség kimenetele szempontjából nem lenne feltétlenül szükséges (7, 8). Másrészről viszont a regionális nyirokcsomók eltávolítása a beteg szempontjából nem közömbös, a műtétnek különböző súlyosságú korai, illetve késői szövődményei vannak, és ez utóbbiak döntően hat-

nak a kezelés utáni életminőségre (30). A fizikális és képalkotó vizsgálatok, valamint a primer tumor patológiai jellemzői alapján készített úgynevezett prediktív modellek érzékenysége és fajlagossága jelenleg nem kielégítő ahhoz, hogy lemondhassunk a regionális nyirokcsomók szövettani vizsgálatáról (29, 36).

Az utóbbi évtizedben kidolgozott módszer, az őrszem (sentinel) nyirokcsomó-biopszia egy olyan minimálisan invazív sebészi eljárás, amely az elektív nyirokcsomóblokkdisszekció hátrányos következményeinek kiküszöbölése mellett biztosíthatja a regionális daganatos status meghatározását, és azon betegek kiválasztását, akiknél a regionális blokkdisszekció elvégzése terápiás szempontból indokolt (3, 37, 38). A módszer lényege, hogy radioizotóppal vagy vitális kék festék alkalmazásával feltérképezzük az érintett nyirokrégiót (lymphatic mapping), és meghatározzuk a daganatos nyirokelvezetés első állomását, az úgynevezett őrszem nyirokcsomót, amely a regionális metasztázisképződés első és legvalószínűbb helye (2, 26). Ezt a nyirokcsomót vagy nyirokcsomókat részletes szövettani vizsgálat céljából eltávolítjuk. Amennyiben ez a nyirokcsomó daganatmentes, akkor az egyre kiterjedtebb irodalmi adatok szerint az egész régió daganatmentesnek tekinthető, és a formális blokkdisszekció elhagyhatónak tűnik. Az eljárás különösképpen alkalmazhatónak és jelentősnek tűnik két felszíni nyirokrégióba elvezető daganattípus, a cutan melanoma malignum és az emlőrák esetén (3, 12, 38).

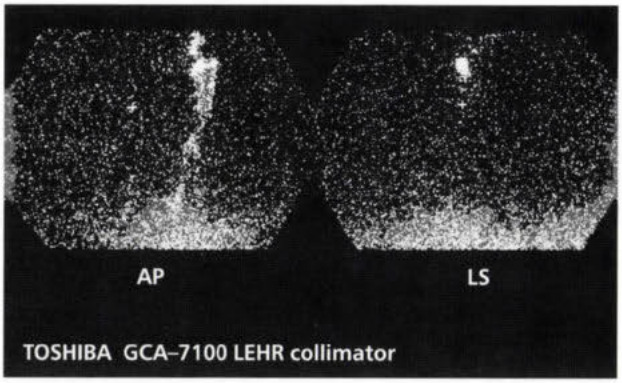
Közleményünkben ismertetjük a limfoszcintigráfia, illetve az intraoperatív gamma-próba (gamma-szonda) által vezérelt őrszem nyirokcsomó-biopszia általunk alkalmazott technikáját melanoma malignumban és emlőrákban, beszámolunk kezdeti eredményeinkről és tapasztalatainkról, valamint áttekintjük a kérdés nemzetközi irodalmát.

Betegek és módszer

Az Országos Onkológiai Intézet Sebészeti Osztályán 1997 decembere óta végzünk intraoperatív gamma-próba által vezérelt őrszem nyirokcsomó-biopsziát melanoma malignumos és emlőrákos betegeknél. 1999. január 31-ig 25 melanomás és 48 emlőrákos betegen végeztük el a beavatkozást.

Melanoma malignumos betegeknél intézetünkben – több nagy nemzetközi melanomacentrum gyakorlatához hasonlóan – nem végzünk elektív regionális blokkdisszekciót. Az őrszem nyirokcsomó-biopsziát átmeneti vastagságú (1–4 mm) és vastagabb elváltozások esetén is alkalmazzuk előzetes felvilágosítás után, ha a regionális nyirokcsomó-status fizikálisan negatív. Kezdetben végtagon elhelyezkedő festékes daganatok esetén végeztük a műtétet, majd tapasztalataink gyarapodásával a törzsi lokalizációra is kiterjesztettük az indikációt. Nem végzünk őrszem nyirokcsomó-biopsziát a fejen és a nyakon elhelyezkedő elváltozásoknál.

Az emlőrák műtéti kezelésének intézetünkben is része az elektív hónalji blokkdisszekció az általános nemzetközi gyakorlatnak megfelelően. Az őrszem nyirokcsomó-biopszia tanulmányba előzetes felvilágosítás után azokat a betegeket vontuk be, akiknek egygócú primer daganata tapintható és 5 cm-nél kisebb (klinikai T1 és T2 kategória) volt, illetve a hónalji nyirokcsomók állapotát fizikális vizsgálattal negatívnak ítéltük meg (klinikai N0 kategória).



1. ábra: Melanoma malignum inguinalis őrszem nyirokcsomó limfoszcintigráfiás képe. Az AP-felvételen jól látható a két őrszem nyirokcsomóhoz vezető nyirokút is
(AP = anteroposterior, LS = oldalirányú)

Melanomás betegeknél a műtét napján reggel dinamikus limfoszcintigráfiát végzünk ^{99m}Technécium-pertechnetáttal jelölt kolloidális humán albuminnal. A vizsgálathoz Nanoalbumont (Frédéric Joliot-Curie Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet, Budapest) használunk, amely 90%-ban 30–80 nm közötti nagyságú részecskéket tartalmaz. Az anyagból 20–40 MBq-nyi aktivitást fecskendezünk a bőrbe 0,6 ml-nél nem nagyobb térfogatban a festékes daganat vagy az előzetes excisio hege köré. A vizsgálat dinamikus, az izotóp beadása már a gamma-kamera (TOSHIBA GCA-7100A) alatt történik. A nyirokút vagy nyirokutak néhány perc alatt láthatóvá válnak, és 20 percen belül az esetek 95%-ában már észlelhető az őrszem nyirokcsomó is, amely az izotópot dúsító első nyirokcsomó *(1. ábra)*. A beadás után két órával a digitális gamma-kamera segítségével, LEHR (low energy high resolution) kollimátort használva kétirányú statikus felvételt készítünk, amelyen igen jól ábrázolódnak az őrszem nyirokcsomók. Ezeket a kamera oszcilloszkópképének segítségével több irányú felvételek alapján a bőrön megjelöljük. A műtétet a vizsgálat után néhány órán belül el kell végezni, mert a kisméretű kolloid viszonylag gyorsan átjut az őrszem nyirokcsomón, ami az intraoperatív lokalizálást megnehezíti és bizonytalanná teheti. Melanomában mindig dinamikus vizsgálatot kell végezni, hogy láthatóvá tegyük a nyirokutakat és az esetleges útközbeni (in-transit) őrszem nyirokcsomókat is.

2. ábra: Emlődaganatos beteg hónalji őrszem nyirokcsomójának limfoszcintigráfiás felvétele
Mindkét irányból jól látható az őrszem nyirokcsomó (nyíl)
(AP = anteroposterior, LD = oldalirányú, IS = a primer tumor)

Emlőrák esetén dinamikus vizsgálatra nincs szükség, az izotóp beadása után két órával kétirányú felvételt készítünk *(2. ábra)*, és az őrszem nyirokcsomó(k) vetületét a bőrön megjelöljük.

Kezdetben emlőrákban is Nanoalbumont használtunk 40–100 MBq aktivitásban a tumor köré adva, 2–4 depót képezve 0,6 ml térfogatból. A műtétet a vizsgálat napján el kellett végezni. A módszert 32 beteg után módosítottuk. A beadott kolloid aktivitását és térfogatát 30 MBq-re, illetve 0,4 ml-re csökkentettük. Kolloidként a 90%-ban 220–600 nm nagyságú részecskéket tartalmazó humán szérumalbumint, a Senti-Scint-M-et (Frédéric Joliot-Curie Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet) használjuk. A szcintigráfiás mérést a beadás után két órával és 18–20 órával végezzük el a korábban ismertetett módon. A műtétre az izotóp beadása után 20–24 óra múlva kerül sor.

A műtőben ^{99m}Tc-ra kalibrált kézi sugárdetektorral (Neoprobe 1001, Neoprobe Corp. Dublin, Ohio, Egyesült Államok) a bőrön keresztül meghatározzuk az őrszem nyirokcsomó helyzetét. A műtéti terület fertőtlenítése és izolálása után 0,5–2 ml patent-kéket (Patentblau V 2,5%, Byk Gulden Konstanz, Németország) adunk melanomás betegeknél intracutan a tumor, illetve az excisio hege köré, emlőrákos betegeknél kezdetben szintén intracutan periareolarisan, vagy az utóbbi időben peritumorálisan. A műtétet a patent-kék beadása után 10 perccel kezdjük. A gamma-próba észlelőfejét steril gumikesztyűvel izoláljuk, így az műtét alatt is használható. A gamma-próba segítségével ismét meghatározzuk az őrszem nyirokcsomó helyzetét. A meghatározást jelentősen megnehezíti, ha a tumor (az izotóp beadásának helye) közel van a vizsgált nyirokcsomó-régióhoz (például külső-felső negyedben elhelyezkedő emlődaganat esetén). Az emelkedett szórt háttérsugárzás zavaró hatása miatt ilyenkor a lokalizálás sokszor nagy türelmet igényel. Az őrszem nyirokcsomó helyzetének meghatározása után a bőrön kis metszést ejtünk, ügyelve, hogy az belekerüljön a formális regionális blokkdisszekció tervezett bőrmetszésébe. Az őrszem nyirokcsomó felkeresése és eltávolítása a gamma-próba segítségével történik. A patent-kék által láthatóvá tett nyirokrendszer jelentősen megkönnyíti a műtétet, de az ennek hiányában is elvégezhető. Sajnos a patent-kék vándorlását nem minden esetben észleljük, aminek pontos limfodinamikai okát nem ismerjük. Minden eltávolított nyirokcsomó aktivitását a gamma-próba segítségével ex vivo is megmérjük. Ezután a régiót ismét áttekintjük a műszerrel, és további kiugró aktivitás észlelése esetén a lokalizálást és a nyirokcsomók eltávolítását addig folytatjuk, amíg a régióban a háttéraktivitás egyenletessé válik. Melanomás betegeknél ezután a sebet általában vékony drén felett zárjuk, majd eltávolítjuk a primer tumort két cm-es ép széllel, ha az korábban még nem történt meg, és a keletkezett defektust általában szintén drén felett zárjuk. Emlődaganatos betegeknél az őrszem nyirokcsomó-biopszia után a primer tumort távolítjuk el ablatio vagy emlőmegtartó műtét formájában, végül elvégezzük a hónalji blokkdisszekciót. A sebeket drének felett zárjuk. Műtét után a betegek vizelete egy-két napig kékesen elszíneződik, amire előre felhívjuk a figyelmet. A műtét napján néhány betegnél észlelhető, néha ijesztő kékes bőr- és nyálkahártya-elszíneződésre az ügyelet és az ápolószemélyzet figyelmét is fel kell hívni. A patent-kék intracutan beadás esetén néha hónapokig megmaradó kékes elszíneződést okoz.

Az eltávolított őrszem nyirokcsomókat egyenként, külön jelzéssel ellátva küldjük szövettani vizsgálatra. Az őrszem nyirokcsomók feldolgozása sorozatmetszetekben (nyirokcsomóként legalább 5 szintet vizsgálva) rutin hematoxilin-eozin festéssel történt.

Eredmények

Az őrszem nyirokcsomó-biopsziával elért eredményeinket a két betegcsoportban külön-külön ismertetjük.

Melanoma malignum

A 25 beteg átlagéletkora 55,8 év volt. A betegek 56%-a (14 beteg) volt nő. A festékes daganatot széles excisióval 3 betegnél távolították el átlagosan két héttel az őrszem nyirokcsomó-biopszia előtt. A betegek 48%-át (12 beteg) helyi érzéstelenítésben operáltuk. Az őrszem nyirokcsomó-biopsziának jelentősebb szövődményét nem észleltük, mindössze a betegek egynegyedénél fordult elő seromaképződés, ami egy-két alkalommal a folyadék aspirációját igényelte.

A limfoszcintigráfiás vizsgálattal 19 betegnél egy, 5 betegnél kettő és 1 betegnél három elvezető nyirokcsomó-régiót találtunk. Egy betegnél, a háton elhelyezkedő primer tumor hónalji nyirokelvezetése mellett direkt retroperitonealis, paraaorticus elvezetést és őrszem nyirokcsomót is találtunk, amelynek biopsziáját, tekintettel az aránytalanul nagynak ítélt műtéti beavatkozásra, nem kíséreltük meg. Eredményeinket az egyes régiókra vonatkozóan az *1. táblázat*ban foglaltuk össze. Mind a három sikertelen eset a hónalji régióban fordult elő, és a legalacsonyabb patent-kék vándorlási arányt is itt észleltük. Meg kell jegyeznünk azonban, hogy ebben a régióban három esetben a biopsziát a primer tumor széles excisiója után kíséreltük meg, két betegben sikertelenül; a fennmaradó betegeknél a tumor eltávolítása az őrszem nyirokcsomó biopsziájával egy ülésben történt.

A 25 betegből 23 esetben sikerült az őrszem nyirokcsomó-biopszia legalább egy régióban. Öt betegnél (22%) találtunk legalább egy régióban szövettanilag pozitív nyirokcsomót (egy betegnél volt két régióban is metasztázis). Eredményeinket a primer tumor lokalizációja és szövettani jellemzői szerint a *2. táblázat*ban foglaltuk össze.

Az öt betegből, akiknél szövettanilag daganatos őrszem nyirokcsomót igazoltunk, háromnál végeztük el második ülésben a korai terápiás blokkdisszekciót. Az érintett régiók többi nyirokcsomója mindhárom esetben daganatmentesnek bizonyult a patológiai feldolgozás során. Egy további betegnél két régióban (jobb oldali hónalj és bal oldali mellkasfal „in-transit") is pozitív nyirokcsomót találtunk, míg az ötödiknél a paraaorticus őrszem nyirokcsomó eltávolítására nem tettünk kísérletet, a hónaljban talált 4 egymás feletti nyirokcsomóból a primer tumorhoz legközelebbi bizonyult áttétesnek. Az utóbbi két betegnél az őrszem nyirokcsomó-biopszia nyújtotta információt (staging) az onkológiai utókezelés megválasztásában használtuk fel.

1. táblázat: Az őrszem nyirokcsomó-biopszia (melanoma malignum) eredményei a nyirokrégiók szerint

Régió	Összes	Sikeres (%)	Festődés (%)	Pozitív (%)	Nyirokcsomók száma (átlag régiónként) [minimum–maximum]
Axillaris	16	13 (81)	10 (77)	3 (23)	22 (1,7) [1–4]
Inguinalis	12	12 (100)	11 (92)	2 (17)	21 (1,75) [1–4]
Supraclavicularis	1	1 (100)	1 (100)	0	1 (1)
In-transit	2	2 (100)	2 (100)	1 (50)	3 (1,5) [1–2]
Összesen	31	28 (90,3)	24 (86)	6 (21)	47 (1,7) [1–4]

2. táblázat: Az őrszem nyirokcsomó-biopszia (melanoma malignum) eredményei a primer tumor lokalizációja és patológiai jellemzői szerint

	Összes beteg (%)	Sikeres (%)	Pozitív (%)
Törzs	10 (40)	9 (90)	3 (33,3)
Felső végtag	3 (12)	2 (66,6)	0
Alsó végtag	12 (48)	12 (100)	2 (17)
Szuperficialis	16 (64)	14 (87,5)	1 (7)
Nodularis	9 (36)	9 (100)	4 (44)
Exulceratió			
van	8 (32)	8 (100)	1 (12,5)
nincs	17 (68)	15 (88)	4 (27)
Vastagság			
vékony (< 1 mm)	2 (8)	1 (50)	0
közepes (1–4 mm)	16 (64)	15 (94)	3 (20)
vastag (> 4 mm)	7 (28)	7 (100)	2 (29)
Clark szerinti szintek			
II.	2 (8)	1 (50)	0
III.	10 (40)	10 (100)	1 (10)
IV.	12 (48)	11 (92)	3 (27)
V.	1 (4)	1 (100)	1 (100)
Összes beteg	25 (100)	23 (92)	5 (21,7)

Emlőrák

A 48 beteg átlagéletkora 61 év (34–79 év) volt. Emlőmegtartó műtétet 34 betegnél (70,8%), míg mastectomiát 14 betegnél (29,2%) végeztünk. Egy betegnél történt előzetes excisiós biopszia. A limfoszcintigráfia során csak hónalji nyirokelvezetést észleltünk, ezért biopsziát is csak ebben a régióban végeztünk.

Sikeres őrszem nyirokcsomó-biopsziát 43 betegnél végeztünk, ami 89,6%-os sikerességi arányt jelent. Mind az öt sikertelen esetben a hónalji nyirokcsomó-status szövettanilag negatívnak bizonyult. A 43 sikeres eset közül 33 betegnél (76,7%) észleltük a patent-kék festék vándorlását. Összesen 78 darab őrszem (1–6, átlag 1,8) és 386 nem őrszem nyirokcsomót (4–18, átlag 9) távolítottunk el, így betegenként átlagosan 10,8 nyirokcsomó került szövettani feldolgozásra. Áttét 23 (betegenként átlagosan 1,4) őrszem nyirokcsomóban és 53 (betegenként átlagosan 4,4) nyirokcsomóban mutatkozott. Az őrszem nyirokcsomók és az axillaris nyirokcsomó-status összefüggését a 3. *táblázat*ban tüntettük fel. A táblázat adatai alapján kiszámíthatóak a módszer megbízhatóságára vonatkozó jellemzők. Az őrszem nyirokcsomó-biopszia specificitása 100%. A szenzitivitás 84,2%, a negatív prediktív érték pedig 88,8%. A téves negatív arány 15,8%, a téves negatív prediktív érték pedig 11,1%. Összességében a módszer pontossága a hónalji nyirokcsomó-metasztázisok észlelésében 93%-nak adódik.

3. táblázat: Az őrszem nyirokcsomó-biopszia (emlőrák) szövettani eredményei

Őrszem nyirokcsomó	Axillaris nyirokcsomók (őrszem és nem őrszem együtt)		
	pozitív	negatív	összes
Pozitív	16	0	16
Negatív	3	24	27
Összes	19	24	43

A *4. táblázat*ban eredményeinket ismertetjük a primer tumor néhány klinikai és patológiai jellemzőjének függvényében. Bár a vizsgált betegcsoport még viszonylag kis számú, néhány összefüggést szeretnénk megemlíteni. A nyirokcsomó-pozitív esetek aránya, ahogy az várható, magasabb a pT2, mint a pT1 stádiumú betegek között. A belső emlőnegyedben elhelyezkedő daganatok esetén alacsonyabb volt a hónalji nyirokcsomó-áttétes esetek aránya, ami nem lenne meglepő, ha ebben a betegcsoportban egyidejű parasternalis nyirokelvezetést is észleltünk volna. A sikerességi, illetve téves negatív arány alapján úgy tűnik azonban, hogy a módszer T1 és T2 tumornagyság esetén is egyformán sikeresen alkalmazható bármely daganat lokalizációjában.

4. táblázat: Az őrszem nyirokcsomó-biopszia (emlőrák) eredményei a primer tumor elhelyezkedése, szövettani típusa és T katagóriája szerint

	Összes beteg (%)	Sikeres (%)	Axilla pozitív (%)	Téves negatív (%)
Jobb	23 (47,9)	20 (87)	9 (45)	2 (22,2)
Bal	25 (52,1)	23 (92)	10 (43,5)	1 (10)
Centralis	8 (16,7)	7 (87,5)	4 (57,1)	0
Külső összes	29 (60,4)	26 (89,7)	12 (46,2)	2 (16,7)
felső	23 (47,9)	21 (91,3)	9 (42,9)	1 (11,1)
alsó	6 (12,5)	5 (83,3)	3 (60)	1 (33,3)
Belső összes	11 (22,9)	10 (90,9)	3 (30)	1 (33,3)
felső	7 (14,6)	6 (85,7)	1 (16,7)	0
alsó	4 (8,3)	4 (100)	2 (50)	1 (50)
Ductalis invazív	37 (77,1)	33 (89,2)	14 (42,4)	3 (21,4)
Lobularis invazív	7 (14,9)	6 (85,7)	5 (83,3)	0
Medullaris	2 (4,2)	2 (100)	0	0
pTis (DCIS)*	2 (4,2)	2 (100)	0	0
pT1b**	2 (4,2)	1 (50)	0	0
pT1c***	23 (47,9)	21 (91,3)	7 (33,3)	1 (14,3)
pT2****	21 (43,7)	19 (90,5)	12 (63,2)	2 (16,7)
Összesen	48 (100)	43 (89,6)	19 (44,2)	3 (15,8)

* ductus carcinoma in situ;
** 7–9 mm, átlag: 8 mm;
*** 11–18 mm, átlag: 14,5 mm;
**** 21–35 mm, átlag: 26,6 mm.

Megbeszélés

Az őrszem nyirokcsomó-biopszia egy új sebészi eljárás, amely lehetőséget biztosít a regionális nyirokcsomók daganatos állapotának minimálisan invazív vizsgálatára. A módszer elvi alapjait *Cabanas* írta le 1977-ben peniscarcinomák nyirokelvezetésének vizsgálata kapcsán (6). Őrszem nyirokcsomónak nevezzük a daganatos nyirokelvezetés első állomását, amely egyben a regionális metasztázisképződés első és legvalószínűbb helye. Az őrszem nyirokcsomó-biopszia klinikai gyakorlatban alkalmazható technikáját *Morton* dolgozta ki, aki melanomás betegeknél vitális kék festéket (izoszulfán-kék) használt a nyirokrendszer feltérképezésére (26). A tanulmányban 223 beteg adatait elemzik. A sikerességi arány 61 és 96% között változott a tanulási folyamat függvényében, átlagosan 82% volt. A téves negatív arány 5%-nak adódott.

A következő lépés a nyirokrendszer vizsgálatában a radioizotópok alkalmazása volt (2). A módszer lényege, hogy a daganat köré sugárzó izotóppal (ami ebben az esetben kizárólag a ^{99m}Technéciumot jelenti) jelölt kolloidot fecskendezünk, amely a nyirokutakon keresztül vándorol, és eljut az első, az őrszem nyirokcsomóba, ahol rövidebb-hosszabb ideig tárolódik. A kolloid lehet humán szérumalbumin vagy egyéb, például kénkolloid. Döntő jelentőségű a kolloid részecskenagysága, kisebb nagyságú részecskéket tartalmazó oldat gyorsabban vándorol, de általában rövidebb ideig tárolódik az őrszem nyirokcsomóban, így annak lokalizálása körülbelül 12 órával a beadás után már bizonytalanná válik (3, 38). A műtétet tehát még aznap el kell végezni. A kis részecskenagyságú anyag optimális olyan esetekben, ahol a primer elváltozásból elvezető nyirokutakat is észlelni kell, például melanomában. Ez az úgynevezett dinamikus vizsgálat, aminek lényege, hogy az első nyirokcsomó vagy nyirokcsomók megjelenéséig folyamatosan figyeljük az izotóp vándorlását. Ez lehetőséget biztosít a melanomáknál nem ritka útközbeni nyirokcsomók, illetve több régiós elvezetés kimutatására (9, 15, 17, 20). Emlődaganatok esetén is kis részecskenagyságú kolloiddal kezdtük az eljárás alkalmazhatóságának vizsgálatát, később azonban, mások tapasztalatait felhasználva, a beadott izotóp aktivitásának csökkentésével párhuzamosan, nagyobb részecskenagyságú kolloidot alkalmaztunk. Emlőrákban statikus vizsgálatot végzünk, ezért a lassabb vándorlás nem jelent hátrányt, a hosszabb tárolási idő viszont lehetővé teszi, hogy a betegek az izotóp beadását követő napon (20–24 óra után) kerüljenek műtétre, ami a műtő programjának szervezése szempontjából kedvezőbb. A fenti előnyön kívül megfigyeltük, hogy nagyobb részecskenagyságú kolloid használata és másnapi műtét esetén az őrszem nyirokcsomó és a primer tumor közötti aktivitás aránya az őrszem nyirokcsomó javára változik, ami kifejezetten kedvező a lokalizálás és a biopszia szempontjából. A műtét előtti limfoszcintigráfiás vizsgálatot egyes szerzők feleslegesnek tartják (17, 20). Ezt a véleményt mi nem osztjuk, sőt melanoma esetén a dinamikus vizsgálatot a fenti okok miatt elengedhetetlennek tartjuk (27, 32, 33, 39). Emlődaganatos betegeknél is előfordul a parasternalis, infra- vagy supraclavicularis, ellenoldali axillaris, sőt nyaki nyirokelvezetés, valamint az is, hogy egy régióban több őrszem nyirokcsomó található. Ezek kimutatása csak limfoszcintigráfiás vizsgálattal képzelhető el maradéktalanul (41, 42). Ha az elvezető nyirokrégiók pontos feltérképezésének lehetőségéről lemondunk, akkor egyben lemondunk a módszer egyik legfontosabb hasznáról, a rutin eljárásnál sokkal pontosabb regionális stádium meghatározás lehetőségéről is. Másik előnye a preoperatív limfoszcintigráfiának, hogy az őrszem nyirokcsomók vetülete a bőrön két irányból megjelölhető, ami a műtéti beavatkozáshoz nyújt segítséget (41).

Az őrszem nyirokcsomó intraoperatív meghatározása a radioizotópos eljárás esetén úgynevezett kézi, gammasugárzást észlelő berendezés (röviden gamma-próba vagy szonda) segítségével történik (2).

A műszert használat előtt a ^{99m}Tc izotóp gammasugárzási energiájának (140 keV) megfelelően kalibrálni kell. Mi is az általánosan javasolt 10%-os ablakra (126–154 keV) kalibráljuk a berendezést (3), bár az alsó ablak szűkítésével próbálkozunk olyan esetekben, amikor a régió közel van a primer tumorhoz (az izotóp beadásának helye). A műszer az aktuális másodpercenkénti beütésszámot digitálisan, valamint a hátérsugárzásból kiemelkedő aktivitást sípoló hanggal jelzi. A legújabb készülékek az aktivitás változásának irányát és mértékét is képesek jelezni a sípoló hang frekvenciájának változtatásával. Az akusztikus funkció használata nem feltétele a műtét sikerének, vannak, akik szívesebben tájékozódnak a számok, mint a hangjelzés alapján. A berendezés alkalmas még egy adott terület vagy az eltávolított őrszem nyirokcsomó 10 másodperces kumulatív aktivitásának mérésére is. A készülék fontos része az észlelőfej. Az észlelés folyamata szcintillációs kristály vagy félvezető szilánk (chip) használatával történik, a készülék típusától és gyártójától függően (3). Az észlelőfejhez kollimátorok állnak rendelkezésre, azonban ezek használata szintén a műtétet végző sebésztől, illetve az adott helyzettől függ, és nem minden esetben jelent előnyt. Az észlelőfej sterilen izolálható, így műtét közben is használható.

A radioizotópos őrszem nyirokcsomó-biopszia esetén nem feltétlenül szükséges a vitális kék festék (patentvagy izoszulfán-kék) műtét előtti beadása a primer tumor köré (13, 20, 42), de több szerző véleményével egyetértve, mi is azt tapasztaltuk, hogy a nyirokrendszer láthatóvá tétele jelentősen megkönnyíti és gyorsabbá teszi az őrszem nyirokcsomó meghatározását és eltávolítását (1, 9, 19, 21, 28, 34). A kombinált módszer alkalmazása egyben lehetőséget nyújt a kék festékes és az izotópos módszer sikerességi arányának összehasonlítására.

Meg kell jegyezni, hogy a kék festékes módszer tanulási folyamata lényegesen elhúzódóbb, mint az izotópos módszeré. Kizárólagosan kék festék használata esetén soha nem lehetünk biztosak abban, hogy az összes őrszem nyirokcsomót eltávolítottuk a műtét során, erre csak a preoperatív limfoszcintigráfia és intraoperatív gamma-próba által vezérelt módszer nyújt lehetőséget. Festékes eljárás esetén abban sem lehetünk mindig biztosak, hogy az eltávolított kék nyirokcsomó valóban őrszem nyirokcsomó, ugyanis a kék festék viszonylag gyorsan túlfolyik az őrszem nyirokcsomón, és eljut a következő nem őrszem nyirokcsomókba. Így, mivel a feltárás lényegében vakon, a tapasztalat alapján történik, előfordulhat, hogy az észlelt, és anterográd irányban követett nyirokút már egy elsődleges (őrszem) nyirokcsomóból elvezető nyirokút, ami egy másodlagos (passzázs) nyirokcsomóba vezet, és tévesen ezt azonosítjuk őrszem nyirokcsomóként. Ez a hibalehetőség csak akkor küszöbölhető ki, ha a műtétnél talált nyirokutat retrográd irányban is követjük. Az izotópos módszer esetén természetesen kisebb feltárásra van szükség, mivel az őrszem nyirokcsomó vetületét már a műtét előtt meghatározzuk. A radioizotóp alkalmazásával kapcsolatban azonban hátrányként vetődhet fel a sugárterhelés kérdése. Az általunk jelenleg alkalmazott, maximálisan 40 MBq sugárdózis még akkor is jelentősen alatta marad a megengedett és biztonságosnak tartott teljes test sugárterhelésnek (1100 MBq), ha az izotóp hatórás fizikai és még ennél is rövidebb biológiai felezési idejét nem vesszük figyelembe.

Anyagunk még kicsi ahhoz, hogy messzemenő következtetéseket vonjunk le az őrszem nyirokcsomóbiopszia sikerességét és pontosságát befolyásoló tényezőkről, azonban melanomás eseteink kapcsán úgy tűnik, hogy az előzetes széles excisio kedvezőtlen körülmény, de nem teszi teljesen lehetetlenné a módszer alkalmazását. Bizonytalan preoperatív diagnózis esetén célszerűbb excisionalis biopsziát végezni, és a szövettani eredmény birtokában az őrszem nyirokcsomó-biopsziával egy ülésben elvégezni a heg széles kimetszését. A fentiek az emlőrákra is vonatkoznak (4), ezzel kapcsolatban azonban saját tapasztalataink még nincsenek.

Az *5.* és *6. táblázat*ban az irodalomban közöltekkel együtt ismertetjük saját eredményeinket is. A felsorolás természetesen nem teljes, a nagyobb esetszámú anyagot ismertető közleményeken kívül az eddig közölt két hazai beteganyagot is megemlítjük (5, 40). Eredményeink a kisszámú beteganyag miatt elmaradnak az irodalomban közölt nagyobb esetszámú anyagok eredményeitől. A tanulási folyamat jelentőségét természetesen mi is tapasztaltuk. Melanoma esetén az utolsó 12 eset, emlőrák esetén pedig az utóbbi 26 eset mindegyike sikeres volt. Téves negatív eset is csak egy fordult elő ebben a későbbi időszakban.

A módszer másik sarkalatos pontja az eltávolított őrszem nyirokcsomók patológiai feldolgozásának kérdése (10, 24). Ismert irodalmi adat – főleg emlődaganatok esetén vizsgálták –, hogy a nyirokcsomók rutin szövettani feldolgozása során a nyirokcsomó-pozitív esetek egy része tévesen a nyirokcsomó-negatívak közé kerül (11). Ez elérheti akár a nyirokcsomó-negatív esetek 33%-át is, de minden vizsgált anyagban 10% fölött van. A jelenség (understaging) egyik oka a rutin vizsgálat során nem kimutatható, úgynevezett mikrometasztázisok (≤ 2 mm) jelenléte (11). A mikrometasztázisok klinikai jelentősége még nem teljesen ismert, de az utóbbi évtizedben megjelent közlemények szerint kedvezőtlen prognózist jeleznek, és az adjuváns kezelés szempontjából nyirokcsomó-pozitív betegeknek tekintendők (11). A rutin patológiai vizsgálat során negatív axillaris preparátumok nyirokcsomóinak feldolgozása sorozatmetszetekkel esetleg immunhisztokémiával rendkívül munka- és költségigényes, egyszóval nem járható út. (Ez a probléma melanoma esetében, ahol nem végzünk elektív blokkdisszekciót, ebben a formában nem merül fel.) Az őrszem nyirokcsomó-biopszia biztosítja a patológus számára azt a nyirokcsomót (vagy nyirokcsomókat), amely a regionális metasztázis kialakulásának legvalószínűbb helye. Ennek a nyirokcsomónak a részletes feldolgozása jelentősen javíthatja a daganat stádiumának meghatározását (10, 24). *Giuliano* összehasonlította emlődaganatok esetén a formális blokkdisszekció és hagyományos szövettani vizsgálat, valamint az őrszem nyirokcsomó-biopszia és részletes szövettani vizsgálat érzékenységét (16). Az utóbbi csoportban a nyirokcsomó pozitív esetek aránya 13%-kal magasabb volt, és a mikrometasztázisok aránya is 13%-kal nőtt. Ez a tanulmány igazolja az őrszem nyirokcsomó-biopszia jelentőségét a daganat stádiumának pontosabb meghatározásában. Molekuláris módszerek például az RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction), melanoma esetén a tirozináz mRNS, emlőrák esetén pedig a keratin 19 mRNS kimutatásával és a teljes nyirokcsomó feldolgozásával tovább fokozhatja az őrszem nyirokcsomó-biopszia érzékenységét, ráadásul költségkihatásai is kedvezőbbek mint az immunhisztokémiai vizsgálaté (22, 35, 43). A molekuláris patológiai módszerekkel kimutatott áttétek klinikai jelentősége azonban még teljesen ismeretlen.

5. táblázat: Az őrszem nyirokcsomó-biopszia eredményei melanoma malignumban (irodalmi áttekintés)

Szerző (évszám) (hivatkozás)	Betegek vagy régiók száma	Sikeres biopszia %-ban	Pozitív esetek %-ban	Téves negatív esetek %-ban*	Pontosság %-ban*	Módszer
Morton, D. L. (1992) (26)	237	82	20	5	99	festék
Krag, D. N. (1995) (19)	121	98	13	–	–	izotóp + festék
Albertini, J. J. (1996) (1)	129	96	15	–	–	izotóp + festék
Karakousis, C. P. (1996) (17)	55	93	24	–	–	festék
Leong, S. P. L. (1997) (21)	163	98	18	–	–	izotóp + festék
Pijpers, R. (1997) (28)	150	100	20	–	–	izotóp + festék
Ross, M. I. (1998) (34)	612	95	15	–	–	izotóp + festék
Török L. (1998) (40)	15	93	36	17	93	festék
Saját anyag	25	92	22	–	–	izotóp + festék

* Csak azoknál a szerzőknél adható meg, akik az őrszem nyirokcsomó-biopszia után elvégezték az elektív blokkdisszekciót

6. táblázat: Az őrszem nyirokcsomó-biopszia eredményei emlőrákban (irodalmi áttekintés)

Szerző (évszám) (hivatkozás)	Betegek vagy régiók száma	Sikeres biopszia %-ban	Téves negatív esetek %-ban	Pontosság %-ban	Módszer
Giuliano, A. E. (1994) (15)	174	66	8	95,6	festék
Borgstein, P. J. (1998) (4)	130	94	2,2	99	izotóp
Galimberti, V. (1998) (13)	241	99	5,2	97,5	izotóp
Cox, C. E. (1998) (9)	466	94,4	1	99,8	izotóp + festék
Krag, D. (1999) (20)	443	91	11	96,8	izotóp
Cserni G. (1999) (10)	50	78	4	97,4	festék
Saját anyag	48	89,6	15,8	93	izotóp + festék

Az emlőrák esetén végzett őrszem nyirokcsomó-biopsziával kapcsolatban egy alapvető fontosságú problémáról, a téves negatív esetek arányáról említést kell még tenni. Ha utókezelési döntéseinket az eddigi rutin eljárás, a hónalji blokkdisszekció helyett az őrszem nyirokcsomó-biopszia eredménye alapján hoznánk meg, akkor a téves negatív esetekben hibásan döntenénk. Másrészről viszont az előbb ismertetett részletes szövettani vizsgálat során jelentősen nő a felismert mikrometasztázisok száma és a nyirokcsomó-pozitív esetek aránya (16). Az eddigi tapasztalatok szerint úgy tűnik, hogy az érzékenység növekedése felülmúlja a téves negatív esetek arányát, így összességében fokozódik a regionális status meghatározásának pontossága, csökken a betegeknek okozott kellemetlenség mértéke, valamint remények szerint a költségek nagysága is. Saját anyagunkban három tévesen negatív eset fordult elő. Mindhárom esetben a hónalji preparátumban egy-egy tumorosan szinte teljesen átépült szerkezetű, ép nyirokszövetet már alig tartalmazó nyirokcsomót találtunk. Az őrszem nyirokcsomó és a többi hónalji nyirokcsomó tumormentes volt. Technikai hiba nagy valószínűséggel kizárható, mivel az axillaris preparátumot a műtét végén ellenőrizzük. Egyik esetben sem találtunk bennük maradék aktivitást vagy kékre festődött nyirokcsomót. Az eltávolított őrszem nyirokcsomó viszont mindhárom esetben aktivitást halmozott, és kékre festődött. Feltételezésünk szerint a tumorosan átépült nyirokcsomók, amelyek kezdetben az őrszem nyirokcsomók voltak, a nyirokkeringés számára lezáródtak, ami megmagyarázza, hogy sem az izotóp sem a kék festék nem volt bennük kimutatható. A distalis nyirokcsomó occlusio hatásaként a *Gilchrist* (14) által leírt jelenség játszódott le, azaz a nyirokutakban a nyomás megnőtt, a billentyűk tönkrementek, a preformált nyirokút kollaterálisokon keresztül a nyirok egy másik nyirokcsomó irányába vándorolt, amelyet mi őrszem nyirokcsomóként azonosítottunk (4). Érdekes ellentmondás, hogy a daganatosan masszívan infiltrált, de nem tapintható, klinikailag nem manifeszt nyirokcsomók jelentik a módszer legveszélyesebb hibalehetőségét. A fentiek alapján téves negatív eseteinket nem tekintjük technikai elégtelenségnek, hanem csak az őrszem nyirokcsomó-biopszia biológiai, limfodinamikai korlátjának.

Közleményünkben nem foglalkoztunk további fontos kérdésekkel, például az intraoperatív szövettani vizsgálat, a műtétek sorrendjének és az érzéstelenítés módszerének problémájával, valamint azzal, hogy mi a teendő, ha emlődaganat esetén az axillaris régión kívül találunk pozitív őrszem nyirokcsomót. Nem foglalkoztunk azzal sem, hogy melanoma esetén feltétlenül szükséges-e elvégezni a blokkdisszekciót, ha az őrszem nyi-

rokcsomó pozitívnak bizonyul. Ezeknek a problémáknak a megbeszélése meghaladná jelen tanulmány kereteit.

Saját kezdeti eredményeink és az irodalomban közölt adatok alapján, az intraoperatív gamma-próba által vezérelt őrszem nyirokcsomó-biopsziát alkalmas módszernek tartjuk mind melanomában, mind emlőrákban a klinikailag nyirokcsomó-negatív betegek szövettani nyirokcsomó-statusának meghatározására. Melanoma esetén – több szerzővel egyetértve – úgy véljük, hogy a módszer feloldotta az elektív regionális blokkdisszekció szükségessége körüli vitát, és javasoljuk bevezetését a mindennapi rutin klinikai gyakorlatba (12, 23, 31). Emlőrák esetén viszont úgy gondoljuk, hogy további tapasztalatok szükségesek, így jelenleg az eljárást csak klinikai tanulmányok keretében javasoljuk alkalmazni (23).

Köszönetnyilvánítás: Ezúton mondunk köszönetet a Neoprobe-ot forgalmazó USSC (Auto Suture Company) cégnek, hogy a vizsgálat kezdeti két hónapjára a rendelkezésünkre bocsátotta a készüléket, amelyet később az Országos Onkológiai Intézet megvásárolt; Besznyák István dr. és Kásler Miklós dr. professzor, valamint Molnár László dr. főorvos uraknak, akik munkánkat kezdettől fogva támogatták, és lehetővé tették a készülék beszerzését.

Megjegyzés: A kézirat benyújtása óta az őrszem nyirokcsomó-biopsziás esetszámunk 99-re nőtt (63 emlőrák, 36 melanoma). Emlőrák esetén a beavatkozás 57 esetben (90,5%) sikeres volt, a téves negatív arány 13,6%-nak, a pontosság pedig 94,7%-nak adódott. Melanománál 34 esetben (94,4%) volt sikeres a biopszia, és 9 betegnél (26,5%) találtunk áttétet az őrszem nyirokcsomóban.

IRODALOM: 1. *Albertini, J. J., Wayne Cruse, C., Rapaport, D. és mtsai:* Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. Ann. Surg., 1996, *223,* 217–224. – 2. *Alex, J. C., Krag, D. N.:* Gamma-probe-guided localization of lymph nodes. Surg. Oncol., 1993, *2,* 137–147. – 3. *Beechey-Newman, N.:* Sentinel node biopsy: a revolution in the surgical management of breast cancer? Cancer. Treat. Rev., 1998, *24,* 185–203. – 4. *Borgstein, P. J., Pijpers, R., Comans, E. F. és mtsai:* Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma-probe detection. J. Am. Coll. Surg., 1998, *186,* 275–283. – 5. *Boross G., Cserni G., Baltás B.:* A sentinel nyirokcsomó sebészeti jelentősége emlőrákban. Első tapasztalatok. Magyar Sebészet, 1999, *52,* 4–6. – 6. *Cabanas, R. M.:* An approach for the treatment of penile cancer. Cancer, 1977, *39,* 456–466. – 7. *Cady, B.:* Case against axillary lymphadenectomy for most patients with infiltrating breast cancer. J. Surg. Oncol., 1997, *66,* 7–10. – 8. *Cascinelli, N., Morabito, A., Santinami, M. és mtsai:* Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. Lancet, 1998, *351,* 793–796. – 9. *Cox, C. E., Pendas, S., Cox, J. M. és mtsai:* Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. Ann. Surg., 1998, *227,* 645–653. – 10. *Cserni G., Boross G., Baltás B.:* Az őrszem (sentinel) nyirokcsomó szövettani vizsgálatának jelentősége emlőrákban. Első tapasztalatok. Orv. Hetil., 1998, *139,* 1899–1903. – 11. *Dowlatshahi, K., Fan, M., Snider, H. C. és mtsa:* Lymph node micrometastases from breast carcinoma. Reviewing the dilemma. Cancer, 1997, *80,* 1188–1197. – 12. *Emilia, J. C. D., Lawrence, W.:* Sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma: The standard of care? J. Surg. Oncol., 1997, *65,* 153–154. – 13. *Galimberti, V., Zurrida, S., Zucali, P. és mtsa:* Can sentinel node biopsy avoid axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients? Breast, 1998, *7,* 8–10. – 14. *Gilchrist, R. K.:* Fundamental factors governing lymphatic spread of carcinoma. Ann. Surg., 1940, *111,* 630–639. – 15. *Giuliano, A. E., Kirgan, D. M., Guenther, J. M. és mtsa:* Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann. Surg., 1994, *220,* 391–401. – 16. *Giuliano, A. E., Dale, P. S., Turner, R. R. és mtsai:* Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. Ann. Surg., 1995, *222,* 394–401. – 17. – *Karakousis, C. P., Velez, A. F., Spellman, J. E. és mtsa:* The technique of sentinel node biopsy. Eur. J. Surg. Oncol., 1996, *22,* 271–275. – 18. *Kirkwood, J. M., Hunt Strawderman, M., Ernstoff, M. S. és mtsai:* Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J. Clin. Oncol., 1996, *14,* 7–17. – 19. *Krag, D. N., Meijer, S. J., Weaver, D. L. és mtsai:* Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. Arch. Surg., 1995, *130,* 654–658. – 20. *Krag, D., Weaver, D., Ashikaga, T. és mtsai:* The sentinel node in breast cancer. A multicentric validation study. N. Engl. J. Med., 1998, *339,* 941–946. – 21. *Leong, S. P. L., Steinmetz, I., Habib, F. A. és mtsai:* Optimal selective sentinel lymph node dissection in primary malignant melanoma. Arch. Surg., 1997, *132,* 666–673. – 22. *Lockett, M. A., Metcalf, J. S., Baron, P. L. és mtsai:* Efficacy of reverse transciptase-polymerase chain reaction screening for micrometastatic disease in axillary lymph nodes of breast cancer patients. Am. Surg., 1998, *64,* 539–543. – 23. *McMasters, K. M., Giuliano, A. E., Ross, M. I. és mtsai:* Sentinel lymph node biopsy for breast cancer-not yet the standard of care. N. Engl. J. Med., 1998, *339,* 990–995. – 24. *Meyer, J. S.:* Sentinel lymph node biopsy: Strategies for pathologic examination of the specimen. J. Surg. Oncol., 1998, *69,* 212–218. – 25. *Moore, M. P., Kinne, D. W.:* Axillary lymphadenectomy: A diagnostic and therapeutic procedure. J. Surg. Oncol., 1997, *66,* 2–6. – 26. *Morton, D. L., Wen, D. R., Wong, J. H. és mtsai:* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch. Surg., 1992, *127,* 392–399. – 27. *Morton, D. L.:* Introduction: Sentinel lymphadenectomy for patients with clinical stage I melanoma. J. Surg. Oncol., 1997, *66,* 267–269. – 28. *Pijpers, R., Borgstein, P. J., Meijer, S. és mtsai:* Sentinel node biopsy in melanoma patients: Dynamic lymphoscintigraphy followed by intraoperative gamma probe and vital dye guidance. World. J. Surg., 1997, *21,* 788–793. – 29. *Ravdin, P. M., De Laurentiis, M., Vendely, T. és mtsa:* Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. J. Natl. Cancer. Inst., 1994, *86,* 1771–1775. – 30. *Recht, A., Houlihan, M. J.:* Axillary lymph nodes and breast cancer. A review. Cancer, 1995, *76,* 1491–1512. – 31. *Reintgen, D., Balch, C. M., Kirkwood, J. és mtsa:* Recent advances in the care of the patient with malignant melanoma. Ann. Surg., 1997, *225,* 1–14. – 32. *Reintgen, D.:* Lymphatic mapping and sentinel node harvest for malignant melanoma. J. Surg. Oncol., 1997, *66,* 277–281. – 33. *Ross, M. I.:* Lymphatic mapping and sentinel node biopsy for early stage melanoma: How we do it at the M. D. Anderson Cancer Center. J. Surg. Oncol., 1997, *66,* 273–276. – 34. *Ross, M. I., Reintgen, D. S.:* Role of lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the detection of melanoma nodal metastases. Eur. J. Cancer., 1998, *34,* S7–S11. – 35. *Schoenfeld, A., Luqmani, Y., Sinnett, H. D. és mtsai:* Keratin 19 mRNA measurement to detect micrometastases in lymph nodes in breast cancer patients. Br. J. Cancer, 1996, *74,* 1639–1642. – 36. *Smith, I. C., Ogston, K. N., Whitford, P.:* Staging of the axilla in breast cancer. Accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-d-glucose. Ann. Surg., 1998, *228,* 220–227. – 37. *Statman, R., Giuliano, A. E.:* The role of the sentinel lymph node in the management of patients with breast cancer. Adv. Surg., 1997, *30,* 209–221. – 38. *Tanabe, K. K., Reintgen, D.:* The role of sentinel lymph node mapping for melanoma. Adv. Surg., 1998, *31,* 79–103. – 39. *Thompson, J. F.:* Sentinel node biopsy. J. Surg. Oncol., 1997, *66,* 270–272. – 40. *Török L., Mari B., Fórizs A. és mtsai:* A szentinel nyirokcsomó vizsgálatának jelentősége melanoma malignumban. Orv. Hetil., 1998, *139,* 1339–1341. – 41. *Uren, R. F., Howman-Giles, R. B., Thompson, J. F.:* The value of pre-operative lymphoscintigraphy in breast cancer treatment. Eur. J. Cancer., 1998, *34,* 203–204. – 42. *Veronesi, U., Paganelli, G., Galimberti, V. és mtsai:* Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. Lancet, 1997, *349,* 1864–1867. – 43. *Wang, X., Heller, R., Van Voorhis, N. és mtsai:* Detection of submicroscopic lymph node metastases with polymerase chain reaction in patients with malignant melanoma. Ann. Surg., 1994, *220,* 768–774.

(Péley Gábor dr., *Budapest,* Ráth Gy. u. 7–9. 1122)

Az acetilszalicilsav nonreszponderek gyakorisága akut coronaria-szindróma miatt kórházba felvett, megelőzően acetilszalicilsav szekunder preventív kezelésben részesült betegek körében

Tarján Jenő dr.[1], Salamon Andrea dr.[1], Jáger Rita dr.[2], Poór Ferenc dr.[3], Barczi Viola dr.[4], Dinnyés József dr.[5], Hamvas József dr.[5], Kinczel Ágota dr.[6], Pál András dr.[7] és Blaskó György dr.[7]

Megyei Markusovszky Kórház, Szombathely, III. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Tarján Jenő dr.)[1]
Vértranszfúziós Állomás (osztályvezető főorvos: Jáger Rita dr.)[2]
Karolina Kórház és Rendelőintézet, Mosonmagyaróvár, Kardiológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Poór Ferenc dr.)[3]
Haemostaseologiai Laboratórium (osztályvezető főorvos: Barczi Viola dr.)[4]
Komárom-Esztergom Megyei Önkormányzat Vaszary Kolos Kórház, Esztergom, I. Belgyógyászat (osztályvezető főorvos: Szontagh Csaba dr.)[5]
Központi Laboratórium (osztályvezető főorvos: Kinczel Ágota dr.)[6]
Chinoin Rt., Budapest[7]

A szerzők thromboemboliás betegség miatt acetilszalicilsav szekunder prevencióban részesülő betegek körében vizsgálták az acetilszalicilsav nonreszponderek arányát az akut coronaria-szindróma fellépése idején. Acetilszalicilsav nonreszponder betegnek azt tekintették, akik akut coronaria-szindróma miatti ellátásuk során acetilszalicilsav-kezelésben részesültek, de az ezt követően elvégzett thrombocytaaggregációs vizsgálattal megfelelő mértékű aggregációgátlást kimutatni nem lehetett. A 75 vizsgált beteg (44 férfi, 31 nő, átlagéletkoruk: 61,3 év) közül 21 akut myocardialis infarctus, 54 instabil angina miatt került felvételre. Az alkalmazott ASA napi dózisa 200–325 mg volt. A thrombocytaaggregációs vizsgálat a felvételt követő 24 órán belül megtörtént. A vizsgálat során 4 különböző induktor (adenozin-difoszfát, arachidonsav, adrenalin, kollagén) emelkedő koncentrációjával dózis-hatás görbéket vettek fel. Ex vivo hatástalannak tekintették az ASA-kezelést, ha a típusos aggregáció a következő induktor-koncentráció küszöbértékek felett következett be: adenozin-difoszfát > 5 μM, adrenalin > 5 μM, arachidonsav > 250 μM, kollagén > 2 μg/ml. Az induktor-koncentrációk küszöbértékének meghatározása egészséges önkéntesek, gyógyszermentes aggregációs vizsgálatain alapult. A 75 beteg közül 26 (34%) bizonyult nonreszpondernek. 49 esetben a hatásos aggregációgátlás igazolható volt. Nem találtak különbséget a férfi és nőbetegek között a nonreszponderek arányában. A betegek kórházi felvételt megelőző otthoni ASA-szedését a felvételt követően nyert vizeletminta acetilszalicilsav-metabolit tartalmának nagy nyomású folyadékkromatográfiával történt meghatározásával igazolták. 7 beteg (10,9%) esetében a felvételt megelőző, otthoni ASA-kezelést igazolni nem lehetett. Felhívják a figyelmet arra, hogy a profilaktikus ASA-kezelés hatékonyságát laboratóriumi módszerrel kell ellenőrizni, és az így kiszűrt nonreszponderek kezelését hatékony aggregációgátlókkal folytatni.

Kulcsszavak: acetilszalicilsav, preventív terápia, myocardialis infarctus, instabil angina

The rate of acetylsalicylic acid non-responders among patients hospitalized with acute coronary syndrome, previously received secondary acetylsalicylic acid prophylaxis. The authors determined the rate of acetylsalicylic acid (ASA) non-responders among patients receiving secondary prevention due to cardiovascular diseases at the appearance of acute coronary events. The non-responders were defined as: patients who have been treated with ASA because of acute coronary syndrome, but the subsequently performed platelet aggregation study did not confirmed an appropriate platelet inhibition. Among the 75 patients being investigated (44 male, 31 female, average age: 61.3 ys) 21 were hospitalized due to acute myocardial infarction and 54 for unstable angina, respectively. The daily doses of ASA were 200–325 mg. The aggregation of platelets was measured within 24 h after the admission. The investigations were performed with different amounts of 4 different inducers (ADP, arachidonic acid, epinephrine and collagen) taking dose-response curves. The antiaggregatory treatment with ASA was considered to be ineffective if the typical aggregation curves were obtained above the following final concentrations of the inducers: ADP: > 5 μM, epinephrine: > 5 μM, arachidonic acid: > 250 μM, collagen: > 2 μg/ml. These upper-threshold concentrations of the inducers were determined with the help of the data of healthy drug free volunteers. Twenty-six of the 75 patients (34%) were found to be non-responder to ASA, whereas the antiaggregatory effect of ASA was proven in 49 cases. No differences were found in gender. The compliance was proven with the HPLC-determination of urinary metabolites of ASA performed immediately after the upon admission. Seven patients (10.9%) showed a non-compliance, not showing any traces of ASA-metabolites in their urine. The authors emphasizing the importance of the laboratory control even of the prophylactic ASA treatment in order to continue the effective antiaggregatory therapy with other effective drugs.

Key words: acetylsalicylic acid, prevention, myocardial infarction, unstable angina, non-responders

Több mint 180 klinikai vizsgálat metaanalízise igazolta, hogy az acetilszalicilsav (ASA) terápiás és preventív alkalmazása jelentősen, összességében 25%-kal csökkenti a myocardialis infarctus, a stroke és az egyéb vascularis halálozás kockázatát a cardiovascularis betegségben szenvedők között (1, 26).

Craven első közlése óta sem zárult le a vita az artériás vascularis betegségek szekunder prevenciójában, illetve akut terápiájában alkalmazandó ASA-dózisának nagyságáról. Az alkalmazott dózisok nagysága a napi 100 mg alatti „mini" dózistól a 2–3 ezer mg-ig terjedt (6, 8, 14, 17, 20, 27, 30).

Napjaink kardiológiai gyakorlatában az akut coronaria-szindrómában (akut myocardialis infarctus, instabil angina) kötelezően alkalmazandó ASA-dózisa az úgynevezett „közepes" dózis, mely napi 160–325 mg adását jelenti. Szekunder prevencióban ennél alacsonyabb, napi 80–125 mg ASA adása a legelfogadottabb (13, 28). Ezeket a dózishatárokat a kezelés és a prevenció klinikai sikeressége és a mellékhatások még elfogadhatóan alacsony gyakorisága alakította ki. A kezdetben elsősorban stroke-os betegeken történt megfigyelések alapján, a különböző ASA-dózissal végzett preventív kezelés mellett ismételten bekövetkező artériás események – a klinikai értelemben ineffektív prevenció – irányították a figyelmet arra, hogy az egész betegpopulációban statisztikailag egyértelműen kimutatható ASA-prevenció hatékonyság mellett, az egyes betegek számára hatásos ASA thrombocytaaggregáció-gátló dózisa egyénenként változhat, és ez különböző típusú thrombocytafunkciós vizsgálatokkal, laboratóriumi módszerekkel is igazolható (2, 7, 9–12, 16, 18, 21–24, 29). Az irodalomban többféle elnevezéssel illetik ezt a betegcsoportot és alcsoportjait. A legelterjedtebb a nonreszponder elnevezés, ezt azonban a különböző munkacsoportok nem teljesen azonos értelemben használják. *Grotemeyer* stroke-ban szenvedő betegeket vizsgált, és definíciója szerint primer nonreszponder az a beteg, akinél az ASA bevétele után két órával növekedett thrombocytareaktivitást lehet mérni, szekunder nonreszponder esetében a kezdetben csökkent thrombocytareaktivitás az ASA bevétele után tizenkét órával mérve ismét növekedést mutat (9, 10).

Helgason munkacsoportja ASA nonreszponder beteg alatt azt érti, aki az általuk alkalmazott ASA-dózisra nem megfelelő aggregációgátlást mutatott, és dózisemelésre volt szükség a laboratóriumi módszerrel is igazolható aggregációgátló hatás eléréséhez. Azokat a betegeket, akik kezdetben megfelelően reagáltak és néhány hónap múlva ez a hatás már nem volt mérhető, aspirinrezisztens betegeknek nevezték (11, 12). A különböző munkacsoportok a különböző típusú ASA nonreszponder betegek arányát a kezelt populáción belül 9–40% között adják meg. A jelenség biokémiai mechanizmusa jelenleg nem ismert.

Jelen vizsgálatban célunk az volt, hogy meghatározzuk az akut coronaria-szindróma miatt kórházi felvételre került, korábban cardio- vagy cerebrovascularis betegség miatt ASA profilaxisban részesülő betegek között az ASA nonreszponderek arányát. ASA nonreszponder betegnek azt tekintettük, aki a kórházi ellátása részeként, kontrollált körülmények között ASA-kezelésben részesült, de az ezt követően elvégzett thrombocytaaggregációs vizsgálattal megfelelő mértékű aggregációgátlás nem igazolódott.

Betegek és módszer

Betegek

Kardiológiai Intenzív Egységbe akutan felvett 75 beteget vizsgáltunk, akik közül 21-nek akut myocardialis infarctusa, 54-nek instabil anginája volt, és írásban beleegyeztek a vizsgálatukba. A 44 férfi és 31 nőbeteg átlagéletkora 61,3 (min.: 38, max.: 78) év volt.

Az akut myocardialis infarctus diagnózisa a típusos panaszokon, EKG- és enzimeltéréseken alapult. Igazoltnak tekintettük, ha az alábbiak közül egy vagy több körülmény fennállt: a kezelés első 24 órájában új, patológiás Q hullám jelenik meg legalább két konszekutív elvezetésben, vagy ha az EKG-vizsgálat alapján non Q infarctusnak diagnosztizált esetben a kezelés első 24 órájában a CKMB a helyi laboratóriumi normál érték felső határát meghaladja, és a teljes CK érték 10%-a vagy annál nagyobb. Az instabil angina diagnózisát akkor tekintettük igazoltnak, ha a betegnek az elmúlt 48 órában ismétlődő, maximálisan 20 percig tartó, nitrátra vagy spontán múló nyugalmi anginája volt, és az angina pectoris alatt készített EKG-felvételen ST depressio, vagy T inversio, vagy 30 percnél rövidebb ideig tartó ST eleváció volt dokumentálható, melyek spontán vagy nitrát és/vagy szokásos szupportív kezelés és/vagy invazív beavatkozás mellett elmúltak, és nem követte 24 órán belül CKMB emelkedés.

A vizsgálatokba csak olyan betegeket vontunk be, akik valamilyen cardio- vagy cerebrovascularis betegség miatt, jelen kórházi felvételüket megelőzően tartós, legalább egy hónapos időtartamú ASA-kezelésben részesültek. Az egyes betegek az auto- vagy heteroanamnézis szerint az ASA-készítményt az *1. táblázat*ban összefoglalt dózisokban szedték.

1. táblázat: A kórházi felvételt megelőzően alkalmazott profilaktikus ASA dózisok

ASA-dózis	100 mg	125 mg	200 mg	250 mg	300 mg	325 mg
Betegek száma*	22	26	1	18	1	4

* 3 beteg esetében az előzetesen szedett ASA dózisát nem sikerült kideríteni

ASA és metabolitjainak meghatározása

A betegek felvétel előtti ASA-készítmény-szedését úgy ellenőriztük, hogy felvételükkor nyert vizeletmintából HPLC módszerrel meghatároztuk az ASA-t és/vagy metabolitjait. A meghatározásig a vizeletmintákat –20 °C-on tároltuk.

– HPLC módszer: Izokratikus HPLC készülék (Waters 510), pumpa: Rheodyne 7125 injektor 50 µl loop-pal, UV detektor (Waters 486), detektálás 313 nm-en. Oszlop: 125 mm × 4 mm Altech cartridge oszlop, 10 mm előoszloppal; töltet 3 µm, illetve 5 µm szemcseátmérőjű Hypersil ODS. Eluens: 20% acetonitril, 2% ecetsav, 78% víz. Áramlási sebesség 1,3 µl/perc volt. A kiértékelést Waters Maxima software-rel végeztük.

– A metabolitok azonosítása: A szükséges standardok: gentizinsav, szalicilursav, szalicilsav (Sigma), referenciaanyagként (retenciós idő standardként) orto-ánizssavat használtunk (Merck). A standardokból készült törzsoldatokból (szalicilsav, szalicilursav, 24 mg/100 ml; gentizinsav 12 mg/100 ml; orto-ánizssav 10 mg/100 ml) automata pipettával mértük össze a kalibrációhoz használt oldatokat.

– Mintaelőkészítés: a felolvasztott vizeletmintákat 1000 g-n 10 percig centrifugáltuk, a felülúszót dekantáltuk és ennek 1,00 ml-éhez 0,200 ml orto-ánizssav törzsoldatot adtunk és alaposan összeráztuk.

– Kromatográfia: 50 µl oldatot injektáltunk és a szokásos módon értékeltük ki a koncentrációkat.

Az ASA-szedés bizonyítását célzó értékelésnél irodalmi adatok (15) és saját előkísérleteink alapján a következőket vettük figyelembe: az ASA metabolitjai közül legnagyobb mennyiségben (50–90%) a szalicilursav keletkezik. Koncentrációja 125 mg bevétele után 0,4 mg/ml fölé is emelkedhet. A legnagyobb koncentrációt a bevétel után 3–12 óra alatt éri el. Előkísérleteink tanúsága szerint a szalicilursav csúcsa helyének közelében esetlegesen megjelenő szennyező csúcsok mérete igen kicsi, nem haladják meg a 0,004 mg/ml koncentrációjú szalicilursavcsúcs méretét. Ezért a szedés ellenőrzése szempontjából ezt a csúcsméretet vettük „0"-nak. (A gentizinsavcsúcs közelében több, egyéb anyag csúcsa is megjelenik, és ezért annak azonosítása kevésbé biztonságos, ha a gentizinsavcsúcs már nem elég nagy.) Természetesen a szalicilsav csúcsának megjelenése ugyancsak bizonyítja a szedést. Bizonyítottnak tekintettük tehát azt, hogy a beteg felvétele előtt bevette az előírt ASA-készítményt, ha a felvételét követően a lehető leghamarabb levett vizeletmintájában a szalicilursav-koncentráció nagyobb volt, mint 0,004 mg/ml, vagy a mintában szalicilsavcsúcsot lehetett azonosítani.

Thrombocytaaggregációs vizsgálatok

A beteg klinikai ellátásának részeként a diagnózis felállítása és a vizeletminta levételét követően az egyes centrumok és az egyes vizsgálóorvosok egyéni gyógyszerelési gyakorlatától függően 200–325 mg ASA-t tartalmazó készítményt (Colfarit 500 mg, EGIS; Astrix 100 mg, Biogal; HUMA-ASA 325 mg, Humapharma Novopharm) kapott per os. Az ASA-készítmény kontrollált beadásától számított 12. és 24. óra között, a thrombocytaaggregabilitás diurnalis váltakozása miatt reggel 9 és 12 óra közötti időpontban végeztük el a vizsgálatot *Born* módszere szerint (5).

A vénás vérvétel pangatás nélkül történt, a mintát 1 : 9 térfogatarányú Na-citráttal alvadásgátoltuk. Szobahőmérsékleten, 1000 g-vel 15 percig centrifugáltuk. A thrombocytadús plazmának (PRP) mikroliterenként minimálisan 330 000 thrombocytát kellett tartalmaznia. 500 000 thrombocytaszám/ml feletti érték esetén thrombocytaszegény plazmával történt hígítással állítottuk be a kívánt thrombocytaszámot. A PRP-ből a méréseket az első centrifugálástól számított 4 órán belül elvégeztük. Az aggregométer küvettájába 0,5 ml végtérfogat eléréséhez: 0,45 ml PRP-hez 0,04 ml foszfát puffert pipettáztunk (0,1 M TRIS-0,15 M NaCl, pH 7,4, HCl-lel beállítva), majd 2 perc 37 °C hőmérsékletű inkubálás után 0,01 ml különböző koncentrációjú induktor hozzáadásával indítottuk a mérést. Minden betegnél elsőként a spontán aggregáció vizsgálata történt (a mérést 0,01 ml, induktort nem tartalmazó foszfát pufferral indítottuk). Ha spontán aggregáció nem volt, betegenként négy különböző induktorral, minimálisan 4–4 koncentrációval dózis-hatás görbét vettünk fel. Az alkalmazott induktor végkoncentrációhatárok; ADP (SIGMA) 0,2–10 µM között, desztillált vízben oldva; adrenalin (Richter Gedeon Rt.) 0,5–10 µM között, desztillált vízben oldva; arachidonsav Na-sója (SIGMA) 125 µM–2 mM között, desztillált vízben oldva; kollagén (HORMS Chemie) 0,1 M glicin pufferben oldva (pH 2,0), 0,25 µg/ml–5 µg/ml között.

A mérést alacsony induktorkoncentrációval kezdtük, majd úgy emeltük, hogy típusos, az egyes induktorra jellemző egy- vagy kétfázisú, teljes aggregáció jöjjön létre. Megfelelő fokúnak – így a beteget ASA reszpondernek – tekintettük a beteg aggregációjának gátoltságát, ha a vizsgálat során a típusos aggregáció a következő induktorkoncentráció küszöbértékek alatt következett be: ADP > 5 µM, adrenalin > 5 µM, arachidonsav > 250 > µM, collagen > 2 µg/ml. Az induktorkoncentrációk küszöbértékének meghatározása egészséges önkéntesek gyógyszermentes aggregációs vizsgálatain alapul (25).

A statisztikai vizsgálatokat χ^2 próbával végeztük.

2. táblázat: A betegek aggregációs vizsgálatának összesített adatai

	Vizsgálat előtti ASA dózisa				Nonreszponder	Reszponder
	200 mg	250 mg	300 mg	325 mg		
Betegek száma	2	51	8	14	26 (34%)	49 (66%)

Eredmények

ASA-metabolit meghatározás

A 75 beteg közül 7 (10,9%) esetben a vizeletminta szalicilursav-koncentrációja alacsonyabb volt, mint 0,004 mg/ml, vagyis kizárható volt, hogy a beteg a vizeletmintavételt megelőző 48 órában ASA-tartalmú készítményt vett be – függetlenül attól, hogy anamnézisében szerepelt az, hogy ASA prevenciós kezelésben részesül – 64 esetben egyértelműen kimutatható volt az akut coronaria-esemény előtti ASA-készítmény bevétele. Három esetben a kromatogramok alapján nem lehetett egyértelműen sem igazolni, sem kizárni a korábbi ASA-kezelést és 1 betegnél technikai okból nem történt ASA-metabolit meghatározás.

Thrombocytaaggregációs vizsgálatok

A thrombocytaaggregációs vizsgálatok során mind a négy induktorral az előre megadott koncentrációkkal felvettük az aggregációs görbét. Akkor állapítottuk meg az ASA ex vivo hatástalanságát, ha az egyes induktorra jellemző egy-, illetve kétfázisú típusos aggregációs görbét kaptuk az előre meghatározott küszöbkoncentráció felett. A felvett dózis-hatás görbék megítélése alapján a 75 beteg közül 26 (34%) esetében nem lehetett igazolni a megfelelő thrombocytaaggregáció gátlás meglétét 12–24 órával a kontrollált körülmények között történt 200–325 mg dózisú ASA bevétele után. 49 betegnél (66%) a thrombocytaaggregáció gátlás igazolható volt. A betegek thrombocytaaggregációs vizsgálatait a *2. táblázat*ban foglaltuk össze.

Nemek szerint különválasztva is megvizsgáltuk a nonreszponderek gyakoriságát. Az aggregációs vizsgálat előtt szedett ASA dózisában lényeges eltérés nem volt a férfiak és nők között, és nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a nonreszponderek gyakoriságában sem (34% vs. 35%, $\chi^2 = 0{,}005$).

Megbeszélés

A cardiovascularis és cerebrovascularis betegségekben az ASA-kezelés és szekunder prevenció bevezetése mérföldkövet jelentett. Számos kontrollált, prospektív vizsgálat cáfolhatatlanul igazolta, hogy az ASA-val végzett szekunder prevenció összességében egynegyedével csökkenti a következő vascularis esemény kockázatát a teljes betegpopulációra vetítve. Mindemellett kiderült az is, hogy az egyes betegre nézve ez a protektív hatás nem ennyire egyértelmű. Az arteriosclerosis betegenként különböző fokú progressziójában kívül ennek egyik lehetséges oka az a viszonylag korán felismert tény, hogy az egyes betegek thrombocytái eltérően reagálnak azonos

ASA-dózisra, vagyis a thrombocytaaggregáció-gátló hatás és ezzel a profilaktikus és terápiás effektivitás egyénenként eltérő (21). A gyűjtőfogalommal ASA nonreszponziónak nevezett jelenség valódi gyakoriságáról, okáról az egyre szaporodó vizsgálatok ellenére keveset tudtunk. Az egyes munkacsoportok különböző módszerrel, eltérő betegcsoporton és más és más ASA-dózis mellett adják meg az általuk vizsgált betegpopuláció ASA nonreszpondereinek arányát. *Grotemeyer és munkacsoportja* stroke-betegeket vizsgált, 500 mg per os ASA adása mellett thrombocytareaktivitást (PR) mért, mely érték a vérvétel során keletkező thrombocyta-mikroaggregátumok és az intakt thrombocyták arányát adja meg. Ezzel a módszerrel 82 beteg közül 10% primer és 26% szekunder nonreszpondert talált (9). *Ti-Kai Lee és mtsai* stroke-os betegeken két különböző ASA-dózis mellett vizsgálták a jelenséget ADP-küszöbkoncentráció, keringő thrombocyta-mikroaggregátumok és thromboxan B_2 ($BTXB_2$) szint mérésével. A méréseket 22 betegben több hónapon keresztül ismételték, és azt találták, hogy 100 mg ASA szedése mellett a TXA_2 stabil metabolitjának, a TXB_2-nek plazmaszintje a kezelés megkezdése után lecsökkent, az ADP-küszöbkoncentráció változással kifejezett aggregációgátlás azonban 3 betegnél egy hónap múlva és 3 betegnél 6 hónap múlva már nem volt igazolható, ez a betegcsoport 28%-át jelenti. A másik 21 tagú, 300 mg ASA-t szedő betegcsoportban az eredmények hasonlóan alakultak, a betegek 27%-ánál alakult ki az általuk disszociációnak nevezett jelenség, vagyis az, hogy a plazma TXB_2-szint alacsony, de a thrombocyta-aggregáció-gátlás nem mutatható ki (29). *Helgason és munkacsoportja* szintén stroke-os betegcsoportban aggregometriás vizsgálattal 325–1300 mg ASA adása mellett 25% nonreszpondert talált (11).

Buchanan és mtsai a vérzési idő megnyúlását vizsgálták 325 mg ASA hatására. Ennek elmaradásával definiálták az ASA nonreszponder betegeiket és a 48 aortocoronariás bypass műtéten átesett beteg 58%-át találták nonreszpondernek. A nonreszponder betegek thrombocytáinak TXA_2-termelése a reszponderekéhez hasonló mértékben csökkent, ADP-indukált thrombocytaaggregációjuk szintén csökkent. Mérték a betegek thrombocytaadhezivitását és 12 hidroxieicosatetraensav (12-HETE) termelését is. Azt találták, hogy a reszpondereknél az adhezivitás és a 12-HETE termelés csökkent, a nonreszpondereknél viszont mindkettő nőtt az ASA-bevétel hatására (7). *Hurlen és mtsai* infarctuson átesett 143 beteg 9,7%-át diagnosztizálták nonreszpondernek 160 mg ASA p. o. adása mellett thrombocytaaggregációs ráta (PAR) vizsgálattal (16). *Mueller és munkacsoportja* 100 Fontaine IIa és IIb csoportba tartozó perifériás érbeteget vizsgált egy általuk korrigált, teljesvér-aggregometriának (CWBA) nevezett módszerrel arachidonsav-, ADP- és kollagén-indukcióval. Azt találták, hogy az arachidonsav-indukcióval valamennyi betegnél gátolt volt az aggregáció, de ADP- és kollagéninduktorral a betegek 40%-a nonreszpondernek bizonyult (22).

Magyarországi, hasonló vizsgálatokról viszonylag kevesebb adattal rendelkezünk. *Oláh és mtsai* 26 stroke-os betegen vizsgálták 100 mg ASA hatását a multiparametrikus aggregációs index (MAI) – amely a thrombocyták aggregabilitását fejezi ki –, a diszaggregációs érték, valamint kollagénindukált aggregációs mérés ismételt elvégzésével. A MAI értéke az ASA-kezelés hatására a 7. napra 22 beteg esetében szignifikánsan csökkent a kezelés előtti értékhez képest. 4 betegnél (15%) ez a csökkenés nem volt kimutatható, ennek alapján a szerzők a MAI meghatározását alkalmasnak találták az ASA-kezelés követésére és a nem reagálók felismerésére, valamint az egyéni terápiás dózis megállapítására (23). *Kerényi és Muszbek* egy, az eddigiektől teljesen eltérő elven működő (19) thrombocytafunkció-analizátorral szerzett előzetes tapasztalatai alapján a módszert alkalmasnak találja az 500 mg ASA-ra minimálisan reagáló egyének kiszűrésére (18).

A fenti, kiragadott vizsgálatok alapján látható, hogy az eltérő dózisok, mérési elvek, laboratóriumi módszerek, betegcsoportok miatt az ASA nonreszponderekneknek nevezett betegek aránya kizárólag csak a különböző vizsgálatok saját betegcsoportjaiban állapítható meg, az egyes munkacsoportok által megadott gyakoriságok összehasonlíthatatlanok, hiszen valójában szinte minden munkacsoport mást és mást mért. A jelenség ugyanakkor kétségtelenül létezik, jól megfogható mind klinikailag – a klinikailag ineffektív profilaxisok alapján –, mind valamely thrombocytafunkciót vizsgáló laboratóriumi módszerrel. Jelen munkánkban a klasszikus Born-féle aggregometriát választottuk laboratóriumi módszernek, két fő szempont alapján. Az egyik az, hogy ezzel a módszerrel négy különböző induktorral végzett aggregációs választ lehet vizsgálni. Mind a négy induktornak jelentős szerepe van az in vivo, akár fiziológiás, akár patológiás primer haemostasisban és egy gyógyszer – esetünkben az ASA – thrombocytaműködésre kifejtett hatásának megítélésében megalapozottabb képet kapunk, ha mind a négy induktorral dózis-hatás görbe analízist végzünk. A másik szempontunk az volt, hogy ezzel a módszerrel nagyszámú, egészséges, semmilyen gyógyszerhatás alatt nem álló, önkénteseken végzett thrombocytaaggregációs vizsgálati eredményekkel rendelkezünk korábbi munkáinkból, melyek megbízható referenciaként szolgáltak az egyes, kritikus induktorküszöbök meghatározásához (3, 4).

A szekunder ASA profilaxisban részesülő, majd újabb thrombocytadependens, cardialis esemény miatt akutan hospitalizált betegek között 34%-osnak találtuk az ASA nonreszponderek arányát. A fentiek miatt ez a gyakoriság objektív módon semmilyen más adathoz nem hasonlítható, de azzal összevethető és az is megállapítható, hogy betegeink ilyen arányban szedtek feleslegesen ASA-készítményt. Tekintettel arra, hogy betegcsoportunkban az ASA profilaxis klinikailag ineffektív volt, ez az arány valószínűleg alacsonyabb azoknál a betegeknél, akiknél az ASA szekunder prevenció klinikailag effektív, vagyis a betegnek nincs rekurráló vascularis eseménye. Az ilyen betegek gyakoriságának meghatározása, valamint annak kidolgozása, hogy ezekkel a betegekkel mi a teendő, a jövő feladata.

Jelen munkánk fő következtetése, hogy az ASA-kezelés hatékonyságát is ellenőrizni szükséges. Az újabb és újabb thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszerek megjelenése új alternatívát jelent, ezért a nonreszponder betegeket célszerű lenne kiszűrni és egyéb, hatékony, oralis thromboprofilaxisban részesíteni.

A szerzők köszönetüket fejezik ki Vajda Miklós dr.-nak (MÁV Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Budapest), az ASA-metabolitok HPLC-meghatározásáért és szakértő munkájáért.

IRODALOM: 1. *Antiplatelet Trialists Collaboration.* Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet treatment. I: prevention of vascular death. MI and stroke by prolonged antiplatelet therapy in different categories of patients. Br. Med. J., 1994, *308,* 235–246. – 2. *Beving, H., Eksborg, S., Malmgren, R. S. és mtsai:* Interindividual variations of the effect of low dose aspirin regime on platelet cyclooxygenase activity. Thromb. Res., 1994, *74,* 39–51. – 3. *Bédi, J., Blaskó, Gy., Pálos, L. Á.:* The effect of some pyrimido-pyrimidine derivatives on blood coagulation and platelet aggregation. Arzneim-Forsch/Drug. Res., 1979, *29(II),* 1405–1408. – 4. *Blaskó, Gy., Nemesánszky, E., Szabó, G. és mtsai:* The effect of PGI_2 and PGI_2 analogues with increased stability on platelet cAMP content and aggregation. Thromb. Res., 1980, *17,* 673–681. – 5. *Born, G. V. R., Cross, M.:* Effects of inorganic ions and of plasma proteins on the aggregation of platelets by adenosine diphosphate. Nature, 1965, *20,* 296–298. – 6. *Bornstein, N. M., Karepov, V. G., Aronovich, B. D. és mtsai:* Failure of aspirin treatment after stroke. Stroke, 1994, *25,* 275–277. – 7. *Buchanan, M. R., Brister, S. J.:* Individual variation in the effects of ASA on platelet function. Implications for the use of ASA clinically. Can. J. Cardiol., 1995, *11,* 221–227. – 8. *Craven, L. L.:* Acetylsalicylic acid, possible prevention of coronary thrombosis. Ann. West. Med. Surg., 1950, *4,* 95–96. – 9. *Grotemeyer, K. H.:* Effects of acetylsalicylic acid in stroke patients evidence of non responders in a subpopulation of treated patients. Thromb. Res., 1991, *63,* 587–593. – 10. *Grotemeyer, K. H., Scharafinski, H. W., Husstedt, I. W.:* Two year follow up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot study including 180 post stroke patients. Thromb. Res., 1993, *71,* 397–403. – 11. *Helgason, K. M., Bolin, K. M., Hoff, J. A. és mtsai:* Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. Stroke, 1994, *25,* 2331–2336. – 12. *Helgason, K. M., Tortorice, K. L., Winkler, S. M. és mtsai:* Aspirin response and failure in cerebral infarction. Stroke, 1993, *24,* 345–350. – 13. *Hennekens, C. H., Dyken, M. L., Fuster, V.:* Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. A Statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation, 1997, *96,* 2751–2753. – 14. *Hirsh, J., Dalen, J. E., Fuster, V. és mtsai:* Aspirin and other platelet active drugs. Chest, 1992, *102,* 327s–336s. – 15. *Hisham, Y. A., Mayersohn, M., Conrad, K. A.:* The influence of age on salicylate pharmacokinetics in humans. J. Clin. Pharmacol., 1991, *31,* 380–387. – 16. *Hurlen, M., Seljeflot, I., Arnesen, H.:* Platelet aggregability after myocardial infarction. Evidence of aspirin non-responsiveness in a subpopulation? Eur. Heart. J., 1996, *17* (Abstr. Suppl.), 262. – 17. *ISIS-2 Collaborative Group:* Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-2: Lancet, 1988, *318,* 349–360. – 18. *Kerényi A., Muszbek L.:* Az Aspirin hatás tesztelése PFA 100-al, egy új thrombocyta funkció analizátorral. Klin. Kísérl. Lab. Med., 1998, *25,* 4–9. – 19. *Kratzer, M. M. A., Born, G. V. R.:* Simulation of primary haemostasis in vitro. Haemostasis, 1985, *15,* 357–362. – 20. *Kudo, T., Osada, T., Chou, M. és mtsai:* Antiplatelet therapy following cardiac valve replacement a comparative study of aspirin and ticlopidine. Platelets, 1994, *5,* 332–335. – 21. *Mocci, N., Sbaizarini, G., Cantaluppi, P.:* Platelet aggregation inhibiting action and paradoxical effect of acetylsalicylic acid. Clin. Ter., 1985, *114,* 37–41. – 22. *Mueller, M. R., Salat, A., Strangl, P. és mtsai:* Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. Thromb. Haemost., 1997, *78,* 1003–1007. – 23. *Oláh L., Misz M., Bereczki D. és mtsai:* Kis dózisú acetil-szalicilát hatásosan gátolja a thrombocytaaggregatiót ischaemiás stroke után. Orv. Hetil., 1996, *137(9),* 455–459. – 24. *Pappas, J. M., Westengard, J. C., Bull, B. S.:* Population variability in the effect of aspirin on platelet function. Implications for clinical trials and therapy. Arch. Pathol. Lab. Med., 1994, *118,* 801–804. – 25. Platelet responses and metabolism. Szerk.: Holmsen, M. CRC Press, Inc. Boca Raton, Fl. USA. 1986. – 26. *Roux, S., Christeller, S., Ludin, E.:* Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischaemia after thrombolysis: A meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol., 1992, *19,* 671–676. – 27. *The RISC Group:* Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. Lancet, 1990, *336,* 827–830. – 28. *The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology:* Acute Myocardial infarction: prehospital and in hospital management. Eur. Heart J., 1996, *17,* 43–63. – 29. *Ti-Kai, L., Sien-Kiat Ng, Zei-Shung, H. és mtsa:* Dissociation of inhibitory effects of low dose ASA on thromboxane production and platelet aggregation in ischaemic stroke patients. J. Formosan Med. Assoc., 1992, *91,* 891–897. – 30. *Turpie, A. G. G., Gent, G., Laupacis, A. és mtsai:* Reduction in mortality by adding acetylsalycilic acid (100 mg) to oral anticoagulants in patients with heart valve replacement. Can. J. Cardiol., 1991, *7(suppl. A),* 95A.

(Tarján Jenő dr., *Szombathely,* Markusovszky u. 3. 9700)

„Az átmenet a tapasztalattól annak megítéléséig, a megfigyeléstől annak alkalmazásáig olyannyira veszélyes, mint áthaladni egy szoroson, ahol az emberre saját belső ellenségei leselkednek: a képzelet, a türelmetlenség, előítélet, merevség és önelégültség."

Goethe

Sinecod®

SINE CODEINO

Butamiratium dihydrogen-citricum

TABLETTA, CSEPP, SZIRUP

- **Kínzó, éjszakai köhögések**
- **Improduktív száraz ingerköhögés**
- **Bronchoszkópiánál, pre- és posztoperatív köhögés csillapítására**

Vannak pillanatok amikor igazán hatékony köhögéscsillapítóra van szükség.

NOVARTIS

Novartis Hungária Kft. • Consumer Health
1125 Budapest, Szilágyi E. fasor 22/a. • Tel: 275-2460
Bővebb információ az alkalmazási előiratban található.

SIN026/AUG98

Az inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje-3 helye az acromegalia aktivitásának megítélésében

Hubina Erika dr., Góth Miklós dr., Kovács László dr., Szabolcs István dr., Rimanóczy Éva dr.[1], Ferencz Antal dr.[1], Czirják Sándor dr.[2] és Szilágyi Géza dr.

Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Budapest, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Jákó János dr.)*
Klinikai és Kísérleti Laboratóriumi Intézet (igazgató: Ferencz Antal dr.)[1]
Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest (igazgató: Nyáry István dr.)[2]

A szerzők megvizsgálták az inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje-3 meghatározás diagnosztikus értékét az inzulinszerű növekedési faktor-1-hez viszonyítva aktív (n = 12; 8 nő, 4 férfi, 29–69 évesek) és inaktív (n = 14, 11 nő, 3 férfi, 28–58 évesek) acromegáliás betegekben. A betegséget aktívnak tekintették, ha 75 g orálisan adott glükóz bevétele után a szérum növekedési hormonszint nagyobb mint 2 ng/ml, inaktívnak, ha kisebb mint 2 ng/ml volt. Az abszolút szérum inzulinszerű növekedési faktor-1 szint (átlag ± SE) (526 ± 66 ng/ml vs. 272 ± 61 ng/ml, p = 0,015) és az inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje-3 a kort és nemet figyelembe vevő standard deviációs score-ja (3,23 ± 0,33 vs. 0,67 ± 0,58, p = 0,0013) szignifikánsan különböztek egymástól, míg az inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje-3 (7270 ± 1500 vs. 5430 ± 1050 ng/ml) tekintetében nem volt igazolható különbség. Mind az aktív (n = 12, r = 0,55, p < 0,05), mind az inaktív (n = 14, r = 0,61, p < 0,05) csoportban szignifikáns összefüggés volt az inzulinszerű növekedési faktor-1 és az inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje-3 között. A kor és az inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje-3 között szignifikáns negatív összefüggés csak az inaktív betegcsoportban volt igazolható (r = –0,58, n = 14, p < 0,05). Az inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje-3 diagnosztikus értéke valamennyi vizsgált jellemző vonatkozásában elmarad az inzulinszerű növekedési faktor-1-hez viszonyítva. Vizsgálataik alapján acromegaliában az inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje-3 meghatározása kevésbé alkalmas a betegség aktivitásának megítélésére, nyomon követésére, mint az inzulinszerű növekedési faktor-1 mérése.

Kulcsszavak: acromegalia, inzulinszerű növekedési faktor-1, inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje-3, diagnosztikus érték

Diagnostic value of insulin-like growth factor binding protein-3 in activity of acromegaly. Studied the diagnostic value of measurements of insulin-like growth factor binding protein-3 compared to insulin-like growth factor-1 as a parameter of disease activity in patients with active (n = 12, 8 females, 4 males, 29–69 years old) and inactive (n = 14, 11 females, 3 males, 28–58 years old) acromegaly. Patients were assigned to the active group if they had GH levels ≥ 2 ng/ml, to the inactive group if they had growth hormone levels < 2 ng/ml after 75 g glucose challenge. The absolute serum insulin-like growth factor-1 concentration (526 ± 66 ng/ml vs. 272 ± 61 ng/ml, p = 0.015; mean ± SE) and the insulin-like growth factor-1 standard deviation score (3.23 ± 0.33 vs. 0.67 ± 0.58, p = 0.0013) was higher in the active than in the inactive group, but no significant difference was seen between the corresponding insulin-like growth factor binding protein-3 values (7270 ± 1500 vs. 5340 ± 1050 ng/ml). Positive significant correlation was found between insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 both in the active (n = 12, r = 0.55, p < 0.05) and in the inactive (n = 14, r = 0.61, p < 0.05) group. A significant negative correlation existed between insulin-like growth factor binding protein-3 and age in the inactive (r = 0.58, n = 14; p < 0.05), but not in the active (r = 0.35, n = 12) group. The diagnostic value of insulin-like growth factor binding protein-3 is less than that of the insulin-like growth factor-1. Conclude that the insulin-like growth factor binding protein-3 has smaller suitability to determine the activity of acromegaly than the insulin like-growth factor-1 measurement.

Key words: acromegaly, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), IGF binding protein-3 diagnostic value

Az acromegalia klinikai diagnózisa, a betegség aktivitásának megítélése biokémiai vizsgálatokkal igazolható. A GH-szekréció cirkadián és pulzatilis jellegű, ezért a random egyes szérum GH-meghatározások kevés segítséget nyújtanak az acromegalia diagnosztikájában, mert egy „normális" érték lehet az acromegaliás beteg minimális hormonszintje, míg egy „magas" érték lehet egy egészséges személy vagy egy kezelt acromegáliás beteg „csúcs"-értéke. A betegség diagnózisa, aktivitásának jellemzése két biokémiai teszttel igazolható: 1. Az acromegalia kórisméje akkor állítható fel, illetve a betegség akkor tekinthető aktívnak, ha OGTT során a szérum GH nem csökken 2 ng/ml alá. 2. A GH májban lévő receptoraihoz való kötődését követően fokozódik az IGF-1 szintézise. A szérum IGF-1 szintje megbízhatóan tükrözi a megelőző 24 órás integrált GH-elválasztást (3–5), az IGF-1 tehát az integrált GH-aktivitás mértéke, korrelál a 24 órás GH-szekrécióval, diagnosztikus alkalmazása acromegaliában általánosan elfogadott, széles körben elterjedt (6).

Jelenlegi igazgató: Császár Albert dr.
Rövidítések: GH = growth hormone: növekedési hormon; OGTT = orális glükóztolerancia-teszt; IGF = insulin-like growth factor: inzulinszerű növekedési faktor; IGFBP = IGF binding protein; IGF-kötő fehérje; SDS = standard deviáció score

A keringő IGF-1 döntő hányadát, 75–95%-át a hatféle kötőfehérje közül az IGFBP-3 köti (1, 13–15). Az IGFBP-3 szintézisét a GH pozitívan szabályozza, féléletideje a GH-hoz képest prolongált, szekréciója nem pulzatilis, nincs cirkadián ritmusa, elméletileg tehát a somatotrop funkció stabil, specifikus, integrált markere (2, 3, 6, 12). Mindezek alapján joggal vetődött fel, hogy mérése használható biokémiai marker lehet az acromegalia diagnózisának felállításában, a gyógyítás eredményességének megítélésében (3, 6, 7, 11, 16).

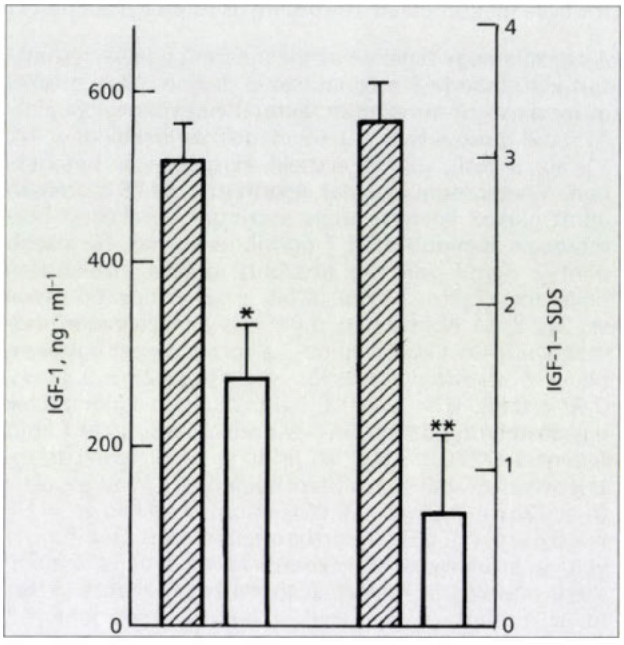
Vizsgálatainkban értékelni kívántuk acromegaliás betegeken a szérum IGFBP-3 IGF-1-hez viszonyított diagnosztikus értékét, használhatóságát elsősorban a kezelés eredményességének megítélésében.

Betegek és módszerek

Tizenkét aktív (8 nő, 4 férfi, életkor: 29–69, átlag: 49,7 év) és tizennégy inaktív, azaz eredményesen kezelt (11 nő, 3 férfi, életkor: 28–58; átlag: 45,8 év) acromegáliás beteget vizsgáltunk. A betegséget aktívnak minősítettük, ha OGTT során a szérum GH ≥ 2 ng/ml, inaktívnak, ha < 2 ng/ml volt. Bazális GH-szintnek három éhomi érték átlagát tekintettük. Az aktív betegcsoportban 8 beteg átvizsgálása kezelés előtt történt, 4 esetben a betegség a műtét után is perzisztált. Az inaktív betegcsoportban 14 esetben transsphenoidalis hypophysis adenomectomia, közülük egy esetben műtét és bromocriptin-kezelés eredményezte a GH-túlprodukció megszűnését. A betegség aktivitásának megítélésére elvégzett OGTT során 75 g orálisan adott glükóz bevétele előtt, valamint 30, 60, 90 és 120 perccel a bevétel után levett vérmintákból történt a GH-meghatározás. Az ismert képletek alapján matematikailag is kifejeztük az IGF-1 és IGFBP-3 diagnosztikus értékét: Szenzitivitás: a valóban pozitív egyének száma/valódi pozitív plusz álnegatív egyének száma; specificitás: valódi negatív egyének száma/valódi negatív plusz álpozitív egyének száma; pozitív prediktív érték: valódi pozitív egyének száma/valódi pozitív plusz álpozitív egyének száma; negatív prediktív érték: valódi negatív egyének száma/valódi negatív plusz álnegatív egyének száma. A betegeket valódi pozitív (aktív) vagy valódi negatív (inaktív) személynek az OGTT során kapott GH-válasz alapján minősítettük. A hormonmeghatározások a kereskedelmi forgalomban lévő immunassay kitekkel történtek: a GH mérése Wallac DELFIA kittel (IFMA mérés, normál értéktartomány: 0–5 ng/ml; érzékenységi küszöb: 0,01 ng/ml; intraassay variációs koefficiens: 3,9%; interassay variációs koefficiens: 6,3%), az IGF-1 mérése Nichols RIA kittel (normál értéktartomány férfiakban: 84–398 ng/ml, nőkben: 104–450 ng/ml, érzékenységi küszöb: 20 ng/ml; intraassay variációs koeficiens: 2,9%; interassay variációs koefficiens: 9,8%), az IGFBP-3 mérése DSL RIA kittel (normál értéktartomány férfiakban: 2100–5000 ng/ml, nem terhes nőkben: 2300–5300 ng/ml; érzékenységi küszöb: 1 ng/ml; intraassay variációs koefficiens: 5,3%; interassay variációs koefficiens: 8,3%). A statisztikai vizsgálatokat az SPSS 8,0 programcsomaggal végeztük. A csoportok összehasonlítása kétmintás „t" próbával, az összefüggések vizsgálata Pearson-korrelációanalízissel történt. Az IGF-1 és IGFBP-3 értékeket abszolút szérumkoncentrációjuk mellett kifejeztük SDS-ben is (IGF-1-SDS, IGFBP-3-SDS). Az SDS egy kort és nemet figyelembe vevő standardizáló érték, amely egy megfelelő nagyságú referenciapopuláció (esetünkben Nyugat-Közép-Európa) adataiból regressziószámítás alapján megalkotott képlettel számolható ki. Eredményeinket az átlag ± SE megadásával fejeztük ki.

Eredmények

Az aktív betegcsoportban mind az átlagos abszolút IGF-1 szérumkoncentráció, mind az IGF-1-SDS érték szignifikánsan meghaladta az inaktív betegcsoport értékét *(1. ábra)*. Ugyanakkor az IGFBP-3 érték (7270 ± 1150 vs. 5340 ± 1050 ng/l), illetve az IGF-1/IGFBP-3 hányadosa (0,43 ± 0,09 vs. 0,28 ± 0,05) a két csoportban nem volt szignifikánsan eltérő. Az IGF-1 és IGFBP-3 között mind az aktív, mind az inaktív csoportokban szignifikáns pozitív korreláció volt *(1. táblázat)*. Bár az életkor előrehaladtával az IGF-1 és IGFBP-3 értékek egyaránt csökkenő tendenciát mutattak, szignifikáns negatív összefüggés csak az inaktív betegcsoportban az IGFBP-3 vonatkozásában volt igazolható *(2. táblázat)*. Az IGF-1 és IGFBP-3 meghatározás diagnosztikus értékét a *3. táblázat* mutatja.



1. ábra: Szérum inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) szint, valamint az IGF-1 standard deviáció score aktív (▨) (n = 12) és inaktív (□) (n = 14) acromegaliában; átlag ± SE
*p = 0,015; **p = 0,0013

1. táblázat: Összefüggések az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) és IGF-kötő fehérje-3 között aktív és inaktív acromegaliában

Aktív	Inaktív
n = 12 r = 0,61 p < 0,05	n = 14 r = 0,82 p < 0,001

2. táblázat: Összefüggések az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1), valamint az IGF kötő fehérje-3 (IGFBP-3) és az életkor között aktív és inaktív acromegaliában

Aktív		Inaktív	
IGF-1	IGFBP-3	IGF-1	IGFBP-3
n = 12 r = –0,34 N. S.	n = 12 r = –0,35 N. S.	n = 14 r = –0,49 N. S.	n = 14 r = –0,58 p < 0,05

N. S.: nem szignifikáns

3. táblázat: Az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) és IGF-kötő fehérje-3 (IGFBP-3) szenzitivitása, specificitása, negatív és pozitív prediktív értéke az aktív acromegalia kimutatásában

	IGF-1	IGFBP-3
Szenzitivitás	0,92	0,67
Specificitás	0,79	0,43
Pozitív prediktív érték	0,79	0,50
Negatív prediktív érték	0,92	0,60

Megbeszélés

Az acromegalia diagnózisának, illetve a kezelés eredményességének megítélésében általánosan alkalmazott biokémiai módszerek mellett vizsgáltuk, hogy a plazma IGFBP-3 szintén megbízhatóan tükrözi-e a betegség aktivitását. Az irodalmi adatokkal egyezően szignifikáns összefüggés volt kimutatható az integrált GH-elválasztást reprezentáló két paraméter, az IGF-1 és IGFBP-3 értékek között (3, 6, 7, 11, 16). A várakozásnak megfelelően az aktív betegcsoport átlagos IGF-1 értéke jelentősen meghaladta az inaktív betegcsoport értékét. A különbség szembetűnőbb, ha az abszolút szérumkoncentrációk helyett az eredményt a kort és nemet is figyelembe vevő SDS paraméterrel fejezzük ki, amelynek alkalmazása tehát javasolható. Ismeretes, hogy egészséges személyekben az IGFBP-3 az IGF-1-hez hasonlóan a kor előrehaladtával csökken (8–10). Kezeletlen acromegaliát illetően az adatok ellentmondóak: az IGFBP-3 és kor között egyes szerzők nem találtak összefüggést (6), míg mások (7) negatív korrelációt észleltek. Magunk csak az inaktív csoportban tudtunk inverz összefüggést detektálni, amelynek valószínű oka az, hogy a GH-szekréció mértékét elsősorban a betegség aktivitása határozza meg, és csak másodlagosan modulálja az életkor. Az IGFBP-3 diagnosztikus felhasználhatóságáról az irodalmi adatok szintén ellentmondóak. *Grinspoon és mtsai* (6) az IGF-1-hez hasonló diagnosztikus értékűnek találták, míg mások (7, 16, 17) az acromegalia diagnózisának felállításában elfogadhatónak, de a betegség aktivitásának megítélésére alkalmatlannak véleményezték. Eredményeink alapján az IGF-1 szenzitivitása jó az aktív acromegalia kimutatásában, míg az IGFBP-3-é elégtelen. Egyik módszer sem megfelelően specifikus, azaz az emelkedett IGF-1 nem minden esetben jelent acromegaliát. Ezért a betegség kórisméje az OGTT során mért GH-meghatározások alapján állítható fel. A jó negatív prediktív érték alapján a normális IGF-1 kizárja az aktív acromegaliát. Mindezen paramétereket illetően elégtelen az IGFBP-3 diagnosztikus értéke, ezért rutinszerű meghatározása acromegaliában nem indokolt. Vizsgálataink szerint tehát az IGFBP-3 gyenge szenzitivitású a betegség aktivitásának megítélésében, meghatározása nem nyújt diagnosztikus előnyt az IGF-1-hez viszonyítva. A szérum IGF-1 koncentráció meghatározása – a terhesség és pubertás kivételével, amikor az IGF-1 fiziológiásan magasabb – alkalmas a betegség kezdeti szűrővizsgálatára, az aktivitásának kimutatására és a kezelés hatásosságának megítélésére.

A vizsgálat az ETT 262/1996-11 támogatásával készült.

Köszönetünket fejezzük ki Paksy András dr.-nak a matematikai számítások elvégzéséért.

IRODALOM: 1. *Baxter, R. C.:* Insulin-like growth factor binding proteins in the human circulation: a review. Horm. Res., 1994, *42*, 140–144. – 2. *Baxter, R. C., Binoux, M. A., Clemmons, D. R. és mtsai:* Recommendations for nomenclature of the insulin-like growth factor binding protein superfamily. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, *83*, 3213. – 3. *Charalampaki, P., Hildebrandt, G., Schaeffer, H. J. és mtsai:* Insulin-like growth factor binding protein-3 level during early and late follow-up after surgery in acromegalic patients. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 1998, *106*, 130–134. – 4. *Dohán O., Góth M., Szabolcs I. és mtsai:* Az inzulinszerű növekedési faktor-1 helye az acromegalia aktivitásának megítélésében. Orv. Hetil., 1993, *134*, 2301–2303. – 5. *Góth M., Dohán O., Szabolcs I.:* Szerkesztőségi közlemény: Az inzulinszerű növekedési faktorok. Orv. Hetil., 1993, *134*, 2299–2300. – 6. *Grinspoon, S., Clemmons, D., Swearingen, B. és mtsa:* Serum insulin-like growth factor-binding protein-3 levels in the diagnosis of acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995, *80*, 927–932. – 7. *de Herder, W. W., van der Lely, A. J., Janssen, J. A. M. J. L. és mtsai:* IGFBP-3 is a poor parameter for assessment of clinical activity in acromegaly. Clin. Endocrinol., 1995, *43*, 501–505. – 8. *Janssen, J. A., Stolk, R. P., Pols, H. A. és mtsai:* Serum free IGF-I, total IGF-I, IGFBP-1 and IGFBP-3 levels in an elderly population: relation to age and sex steroid levels. Clin. Endocrinol., 1998, *48*, 471–478. – 9. *Juul, A., Main, K., Blum, W. F. és mtsai:* The ratio between serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and the IGF binding proteins (IGFBP-1, 2 and 3) decreases with age in healthy adults and is increased in acromegalic patients. Clin Endocrinol., 1994, *41*, 85–93. – 10. *Juul, A., Dalgaard, P., Blum, W. F. és mtsai:* Serum levels of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and aldolescents: The relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. J. Clin. Endocrinol. Metabol., 1995, *80*, 2534–2542. – 11. *van der Lely, A. J., de Herder, W. W., Janssen, J. A. M. J. L. és mtsa:* Acromegaly: the significance of serum total and free IGF-I and IGF-binding protein-3 in diagnosis. J. Endocrinol., 1997, *155*, S9–S13. – 12. *Lorraine, E., Katz, L., Rosenfeld, R. G. és mtsai:* Clinical significance of insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs). The Endocrinologist, 1995, *5*, 36–43. – 13. *Mohan, S., Baylink, D. J.:* Editorial: Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins in serum: do they have additional roles besides modulating the endocrine IGF actions. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, *81*, 3817–3820. – 14. *Rajaram, S., Baylink, D. J., Mohan, S.:* Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. Endocr. Rev., 1997, *18*, 801–831. – 15. *Rosenfeld, R. G.:* Editorial: The blind men and the elephant – a parable for the study of insulin-like growth factor binding proteins. Endocrinology, 1998, *139*, 5–7. – 16. *Stoffel-Wagner, B., Springer, W., Bildlingmaier, F. és mtsa:* A comparison of different methods for diagnosing acromegaly. Clin. Endocrinol., 1997, *46*, 531–537. – 17. *Wass, J. A. H.:* Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and its binding proteins in the follow-up of acromegaly. J. Endocrinol., 1997, *155*, S17–S19.

(Hubina Erika dr., *Budapest*, Pf. 112. 1389)

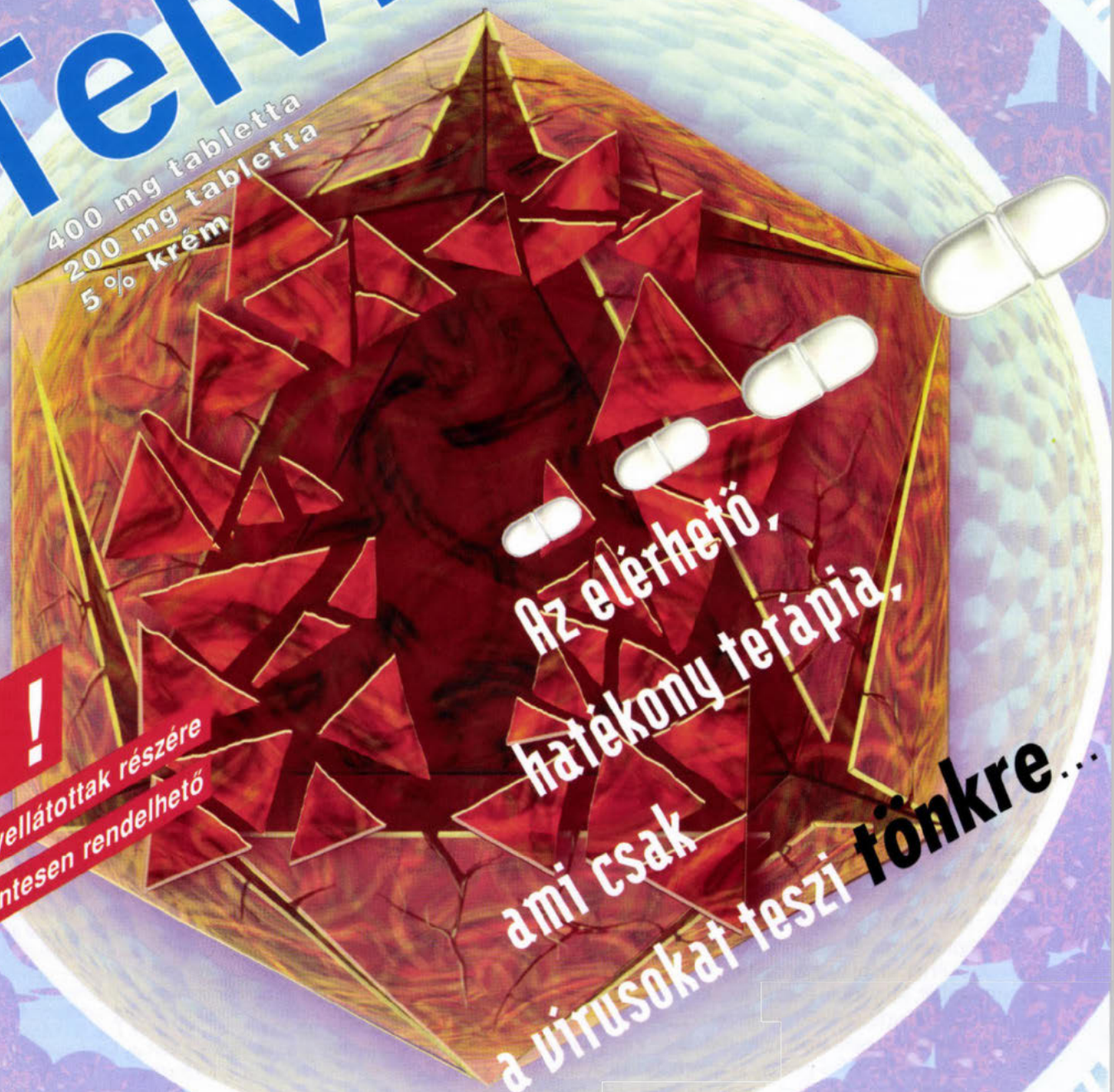
„Azért vagyunk itt, hogy adjuk az életnek, amit tudunk és nem azért, hogy kapjunk tőle."

William Osler

Telviran®

aciklovir

400 mg tabletta
200 mg tabletta
5 % krém



Az elérhető,
hatékony terápia,
ami csak
a vírusokat teszi tönkre...

ÚJ!
özgyógyellátottak részére
érítésmentesen rendelhető

További információ

EGIS

EGIS Gyógyszergyár Rt.
Termék Osztály
tel :260-2282 fax: 265-2192

Kérjük olvassa el az alkalmazási előírást!

Az inzulinszerű növekedési faktorokat kötő fehérjék

Góth Miklós dr.

Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Budapest, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Jákó János dr.)*

Az inzulinszerű növekedési faktorok a plazmában kötőfehérjékkel – inzulinszerű növekedési faktorokat kötő fehérjékkel – alkotott komplex formájában keringenek, melyek megnyújtják az inzulinszerű növekedési faktorok féléletidejét, eljuttatják azokat célsejtjeikhez, modulálják az inzulinszerű növekedési faktorok sejtfelületi receptoraikkal történő interakcióját, ezáltal biológiai hatásukat. A kötőfehérjéknek vannak inzulinszerű növekedési faktoroktól független hatásaik is, amelyeket valószínűleg specifikus sejtmembrán-receptorokon keresztül hatva fejtenek ki. Az inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérjék szupercsaládja hat „klasszikus" kötőfehérjét (-1, -2, -3, -4, -5, -6) és négy inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje-related fehérjét (-1, -2, -3, -4) tartalmaz. A hat klasszikus kötőfehérje mérésére specifikus immunoassay-ket fejlesztettek ki, melyek közül a legnagyobb klinikai értéke a növekedési hormonfüggő inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje-3-nak van.

Kulcsszavak: inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérjék (IGFBP) szupercsaládja, IGF-függő és IGF-független hatások, klinikai jelentőség

Insulin-like growth hormone binding proteins. The insulin-like growth factors circulate in plasma complex with a family of binding proteins that extend the serum half-life of the IGF peptides, transport the insulin-like growth factors to target cells, and modulate the interaction of the insulin-like growth factors with surface membrane receptors. The binding proteins have insulin-like growth factor-independent actions too, possibly by interacting with their own receptors on the cell membrane. The insulin-like growth factor binding protein superfamily consists of six classical binding proteins (-1, -2, -3, -4, -5, -6), and insulin-like growth factor binding protein-related proteins (-1, -2, -3, -4). Specific radioimmunoassays have been developed for the six classical binding proteins, the measurement of insulin-like growth factor binding protein-3 appears to have the greatest clinical value because it is growth hormone dependent.

Key words: insulin-like growth hormone binding protein (IGFBP) superfamily, IGF-dependent and IGF-independent actions, clinical significance

Az inzulinszerű növekedési faktorok (IGF-ek) a szervezet csaknem valamennyi szervének növekedésében és működésében részt vesznek (7). Az IGF család 3 peptidhormon természetű tagjának – IGF-1 (somatomedin-C), IGF-2 és inzulin – aminosavszekvenciája 50%-ban azonos. Az IGF-ek döntően a májban szintetizálódnak, nanomoláris koncentrációban keringenek, és nagyrészt kötődnek a főleg a májban képződő hatféle IGF-kötő fehérje (IGFBP) valamelyikéhez, amelyek modulálják aktivitásukat (9–11). Az IGF-ek és IGFBP-k a legtöbb szervben lokálisan is képződnek, ahol autokrin vagy parakrin módon hatnak. Az IGF-ek (somatomedinek) a GH-hatás számos anabolikus és mitogén hatását közvetítik, csaknem minden szövetben fontos szerepet töltenek be. Az embrionális fejlődéshez mindkét IGF szükséges, születés után a növekedés szabályozásában az IGF-1-nek van domináló szerepe, az IGF-2 élettani jelentősége ismeretlen. Az inzulin, az IGF-1 és az IGF-2 két nagy affinitású membrán receptorhoz kötődik. Az inzulin elsősorban az inzulinreceptort, a két IGF az IGF-1 receptort aktiválja, de kisebb affinitással az inzulin az IGF-1 receptorhoz, a két IGF az inzulinreceptorhoz is kötődik. Az IGF-2 receptor köti az IGF-2-t, de ismert intracelluláris jelátvitel nem jön létre (7, 20).

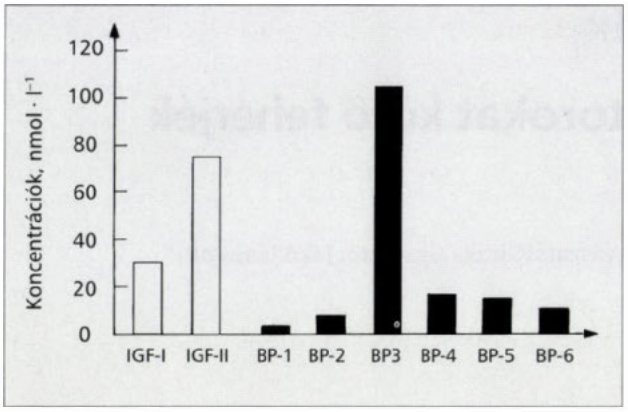
Egyes IGFBP-k nagyobb affinitással kötik az IGF-eket, mint receptoraik, a képződő inaktív komplexek nem képesek az IGF receptorokhoz kötődni, nem jön létre a sejten belüli jelátvitel. Az IGFBP-k az inzulint nem kötik. Biológiai aktivitást elsősorban a szabad IGF-1 fejt ki. Az IGFBP-ket specifikus proteázok hasítják.

Emberben az IGF-1 és az IGF-2 totális szérum-koncentrációja 800 µg/l vagy 0,1 µmol/l, amely mintegy 1000-szer nagyobb, mint az inzulin-koncentráció. Az IGF-ek inzulinszerű aktivitása csak 5%-a az inzulinénak, bár elméletileg – koncentrációjuk alapján – azt 50-szer kellene meghaladniuk (15). A jelenség oka az IGF-ek kötőfehérjékhez való kötődése. Az átlagos IGF- és IGFBP-koncentrációt a felnőtt humán szérumban az *1. ábra* mutatja (15). Az IGFBP-k nemcsak transzportfunkciót töltenek be, hanem módosítják az IGF-ek kiáramlását az érpályából, féléletidejüket, metabolikus clearance-üket, szöveti eloszlásukat, az IGF-IGF receptorinterakciót és ezáltal biológiai hatásukat (17).

Napjainkban az IGFBP szupercsalád elnevezést javasolják, mely hat strukturálisan hasonló fehérjét tartalmaz, aminosavszekvenciájuk 50%-ban azonos, és nagy

Jelenlegi igazgató: Császár Albert dr.

Rövidítések: GH = growth hormone: növekedési hormon; IGF = insulin-like growth factor: inzulinszerű növekedési faktor; IGFBP = IGF binding protein: IGF-kötő fehérje; IGFBP-rP = IGFBP-related protein: IGFBP-related fehérje



1. ábra: Átlagos inzulinszerű növekedési faktor (IGF) és IGF-kötő fehérje (IGFBP) koncentrációk a felnőtt humán szérumban. A kis molekulasúlyú IGFBP-k (IGFBP-1, -2, -4, -5 és -6) együttes koncentrációja nem éri el az IGFBP-3 koncentráció 50%-át

affinitással kötik az IGF fehérjéket: IGFBP-1, -2, -3, -4, -5, -6 (3). A klasszikus hat IGFBP-n kívül az elmúlt években az IGF-eket alacsony affinitással kötő fehérjéket is izoláltak, melyeket először IGFBP-7, -8, -9, -10-nek neveztek (13), legújabb ajánlás szerint utóbbiak definiálására IGFBP-related proteinek: IGFBP-rP1, -rP2, -rP3, -rP4 elnevezést javasolják mindaddig, amíg a klasszikus IGFBP-kel való molekuláris, biokémiai, élettani kapcsolatukat nem tisztázzák (3, 4).

A klasszikus IGFBP-k közül az alacsony molekulasúlyú, 28 kDa nagyságú, nem glikozilált IGFBP-1 keringő szintjét az inzulin szabályozza. Acromegaliában szintje alacsony, az inzulinnal inverz korrelációban van, mely kapcsolatos lehet az acromegaliában észlelt hyperinsulinaemiával (24). Az IGFBP-1 akut inzulinszint-változásra adott válaszreakció során szabályozza az IGF-1 biológiai hozzáférhetőségét. Valószínűleg jelentősége van a glükóz ellenregulációjában és az euglycaemiás állapot fenntartásában (14). Éhezéskor a széruminzulinszint alacsony, az IGFBP-1 emelkedése – amely az IGF-1 hypoglycaemiáló hatását receptorához kötődésének gátlása révén mérsékli – védi az egyént a hypoglycaemia bekövetkezésétől (17). Az IGFBP-1, hasonlóan az IGFBP-4-hez, gátolja az IGF-1 hatását (9).

Az IGFBP-2, hasonlóan az IGFBP-1-hez, magas koncentrációban fordul elő a foetusban, a szeminális folyadékban (22), prostatacarcinomás betegek szérumában (5).

Az IGFBP-k közül a 264 aminosavból álló 42–48 kDa molekulasúlyú glikoprotein, az IGFBP-3 köti meg a keringő IGF-1 75–95%-át, a maradék IGF-ek alacsonyabb molekulasúlyú IGFBP-khez kötődnek, illetve szabad formában keringenek. Szérumszintje közel 2,5-szer nagyobb, mint a másik öt klasszikus IGFBP együttes szérumkoncentrációja. Szintézisét a növekedési hormon (GH) szabályozza, ezért – az IGF-1 mellett (6) – a GH-aktivitás integrált indexének tekinthető; acromegaliában szérumszintje emelkedik, GH-hiányos állapotokban csökken (10). Az IGFBP-3 szabályozza a keringő GH-ra adott válasz során az IGF-1 biológiai elérhetőségét (23).

Az ún. savlabilis alegység szintén a májban szintetizálódik, mely egy 578 aminosavból álló 80 kDa molekulasúlyú glikoprotein. Hármas komplex és szabad formában egyaránt kering, a kötőfehérje kötőfehérjéjének is nevezik (2). Nevéből is következik, hogy pH 4 alatti savas közegben irreverzíbilisen denaturálódik. A savlabilis alegység domináns hormonális szabályozója a szintézisét növelő GH. Acromegaliában a savlabilis alegység szérumszintje átlagosan a normális 2,5-szeresére emelkedik, tehát az IGF-1 és IGFBP-3 mellett ez a glikoprotein is a GH-status indexének tekinthető (8). A közelmúltban megbízható mérése is lehetővé vált (12). További vizsgálata a GH-IGF rendszer élettanának és kórélettanának jobb megértéséhez vezethet.

Az IGF – (IGF-1 vagy IGF-2) – IGFBP-3 dimer a savlabilis alegységgel egy 150–180 kDa molekulasúlyú hármas komplexet alkot (1). A hármas komplex nem jut át az érendothelen, az intravascularis térben marad, ezáltal az IGF-ek fő rezervoárjaként szolgál. Az IGFBP-3 proteolízise alacsonyabb molekulasúlyú IGF-IGFBP komplex képződéséhez vezet, mely már átjut az érendothelen, illetve az IGF-1 a hármas komplexet elhagyva más kötőfehérjék révén a célszövetbe kerül. Az IGFBP-k legkisebb tagja, az IGFBP-4, valamint az IGFBP-5 a csontokban, az IGFBP-6, mely az IGFBP-2-höz hasonlóan elsősorban az IGF-2-t köti, a cerebrospinalis folyadékban található nagyobb mennyiségben (19). Az IGFBP-5 szintek pozitív korrelációban vannak az IGF-1-gyel és IGF-2-vel, melyek hatását stimulálja. Az IGFBP-4, -5 és -6 biológiai jelentősége kevéssé tisztázott.

Az IGFBP-k nemcsak transzportfehérjék, nemcsak serkentik, gátolják vagy módosítják az IGF-ek hatásait, hanem IGF-függő hatásaik mellett valószínűleg vannak az IGF-től független hatásaik is. Ezek közül a legismertebb az IGFBP-3 bizonyos humán mellrák sejtvonal szaporodását gátló és prostatacarcinoma sejtek apoptózisát (programozott sejthalál) elősegítő hatása (16, 18). Feltételezik azt is, hogy utóbbi hatását, azaz a növekedés gátlását specifikus receptorokon keresztül hatva fejti ki. Az IGFBP-1 IGF-ektől független hatása a fibronectin receptorral történő interakció révén a sejtmigráció stimulálása (18). Valószínűleg valamennyi IGFBP egy közös ősi génből/fehérjéből származtatható, melyek az evolúció során képessé váltak a sejtnövekedés szabályozására IGF-függő és IGF-független hatásaik révén (21).

Rosenfeld és Oh (21) az IGFBP-kről 1998-ban megjelent szerkesztőségi közleményüket a következő „példabeszéddel" kezdik: három vak embert vezetnek egy elefánthoz, akiknek tapintás alapján kell megállapítani, milyen állatról van szó. Az első vak ember megragadja az elefánt ormányát, és azt mondja, hogy az állat egy nagy kígyó. A második vak ember az elefánt kemény bőre alapján egy óriási teknősbékára gondol, a harmadik pedig az agyar megtapintása alapján egy hatalmas rozmárt vél tapintani. A szerzők szerint az IGF-ek és IGFBP-k az elefánt, az endokrinológusok pedig a vak emberek. Remélhetően a közeljövő kutatásai alapján fokozatosan felnyílik a szakemberek szeme.

IRODALOM: 1. *Barreca, A., Ponzani, P., Arvigo, M. és mtsai:* Effect of the acid-labile subunit on the binding of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 to {125I} IGF1. Endocrinol. Metab., 1995, *80,* 1318–1324. – 2. *Baxter, R. C.,* Editorial: The binding protein's binding protein – clinical application of acid-labile subunit (ALS) measurement. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, *82,* 3941–3943. – 3. *Baxter, R. C., Binoux, M. A., Clemmons, D. R. és mtsai:* Recommendations for nomenclature of the insulin-like growth factor binding protein superfamily. Endocrinology, 1998, *139,* 4036. – 4. *Burren, C. B., Wilson, E. M., Hwa, V. és mtsai:* Binding properties and distribution of insulin-like growth factor binding protein-related protein 3 (IGFBP-rP3/NovH), an additional member of the IGFBP superfamily. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, *84,* 1096–1103. – 5. *Cohen, P., Peehl, D. M., Stamey, T. A. és mtsai:* Elevated levels of

insulin-like growth factor binding protein-2 in the serum of prostate cancer patients. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1993, *76*, 1030–1035. – 6. *Dohán O., Góth M., Szabolcs I. és mtsai:* Az inzulinszerű növekedési faktor-1 helye az acromegalia aktivitásának megítélésében. Orv. Hetil., 1993, *134*, 2301–2303. – 7. *Góth M., Dohán O., Szabolcs I.:* Szerkesztőségi Közlemény: Az inzulinszerű növekedési faktorok. Orv. Hetil., 1993, *134*, 2299–2300. – 8. *Hoffman, D., Baxter, R., O'Sullivan, A. és mtsai:* Serum acid-labile subunit in adult growth hormone deficiency and acromegaly. Endocrinol. Metab., 1997, *4* (Suppl. A): 23 (Abstract). – 9. *Jones, J. I., Clemmons, D. R.:* Insulin-like growth factors and their binding proteins: biologic actions. Endocr. Rev., 1995, *16*, 3–34. – 10. *Katz, L. E. L., Rosenfeld, R. G., Cohen, S. P.:* Clinical significance of insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs). The Endocrinologist, 1995, *5*, 36–43. – 11. *Kelley, K. M., Oh, Y., Gargosky, S. E. és mtsai:* Insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBPs) and their regulatory dinamics. Int. J. Biochem. Cell. B., 1996, *28*, 619–637. – 12. *Khosravi, M. J., Diamandi, A., Mistry, J. és mtsai:* Acid-labile subunit of human insulin-like growth factor-binding protein complex: measurement, molecular, and clinical evaluation. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, *82*, 3944–3951. – 13. *Kim, H. S., Nagalla, S. R., Oh, Y. és mtsai:* Identification of a family of low affinity insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs): characterization of connective tissue growth factor as a member of the IGFBP superfamily. Proc. Natl. Acad. Sc. USA, 1997, *94*, 12981–12986. – 14. *Mogul, H. R., Marshall, M., Frey, M. és mtsai:* Insulin like growth factor-binding protein-1 as a marker for hyperinsulinemia in obese menopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, *81*, 4492–4496. – 15. *Mohan, S., Baylink, D. J., Pettis, D. J.:* Editorial: Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins in serum – do they have additional roles besides modulating the endocrine IGF actions? J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, *81*, 3817–3820. – 16. *Rajah, R., Valentinis, B., Cohen, P.:* Insulin-like growth factor binding protein-3 induces apoptosis and mediates the effects of transforming growth factor-β1 on programmed cell death through a p53- and IGF-independent mechanism. J. Biol. Chem., 1997, *272*, 12181–12188. – 17. *Rajaram, S., Baylink, D. J., Mohan, S.:* Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. Endocr. Rev., 1997, *18*, 801–831. – 18. *Rechler, M. M.:* Editorial: Growth hormone inhibition by insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 – what's IGF got to do with it? Endocrinology, 1997, *138*, 2645–2647. – 19. *Roghami, M., Lassarre, C., Zapf, J. és mtsai:* Two insulin-like growth factor (IGF) binding proteins are responsible for the selective affinity for IGF2 of cerebrospinal fluid binding proteins. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1991, *73*, 658–666. – 20. *Roith, D. L.:* Insulin-like growth factors. N. Engl. J. Med., 1997, *336*, 633–640. – 21. *Rosenfeld, R. G., Oh, O.:* Editorial: the blind men and the elephant – a parable for the study of insulin-like growth factor binding proteins. Endocrinology, 1998, *139*, 5–711. – 22. *Rosenfeld, R. G., Pham, H., Oh, Y. és mtsai:* Identification of insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2) in human seminal plasma. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1990, *70*, 551–553. – 23. *Van der Lely, A. J., de Herder, W. W., Janssen, J. A. M. J. L. és mtsa:* Acromegaly: the significance of serum total and free IGF-1 and IGF-binding protein-3 in diagnosis. J. Endocrinol., 1997, *155*, Suppl. 1. S9–S13. – 24. *Wass, J. A. H.:* Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and its binding proteins in the follow-up of acromegaly. J. Endocrinol., 1997, *155*, Suppl. 1. S17–S19.

(Góth Miklós dr., *Budapest*, Pf. 112. 1389)

Egyéni szakorvostovábbképzés Németországban

minden szakterületen

EUROMED CONSULT 1537 Budapest, Pf.: 453/211. Telefon/fax: (1) 333-4003, 06 (30) 982-7647

A Springer Orvosi Kiadó kínálatából

Kékes Ede: **EKG-enciklopédia**

A felsőoktatási tankönyv-támogatási program keretében készült könyv a mindennapos gyakorlatra épült, a ma Magyarországon vezető kórképek kaptak benne kiemelt helyet. A jól rendszerezett könyvben a szerző különböző EKG-képsorokat elemez, a diagnózis és differenciáldiagnózis mellett kitér az alapbetegségre, a klinikai képre, a lehetséges tünetekre, a terápiás elvekre, sőt tesztkérdésekkel ellenőrzi az olvasó tudását is. A magyar orvosi szakirodalomból eddig még hiányzó Holter-monitorozást részletesen taglalja a szerző. Ajánljuk a könyvet kardiológusoknak, belgyógyászoknak, háziorvosoknak, medikusoknak és természetesen minden lapozgató orvosnak.

Ár: 3900,– Ft

A kötet kapható és megrendelhető a **kiadó megújult budapesti boltjában, a Springer Böngészdében, a Múzeum utca 9.** szám alatt, továbbá a Springer-hálózat további árusítóhelyein **(Budapesten a Springer Pavilonban, a Kútvölgyi út 4-ben, Kecskeméten a Könyv Shopban, a Kőhíd utca 17-ben).**

Springer Orvosi Kiadó
Cím: 1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.
(Nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)
Levélcím: 1327 Budapest, Pf 94.
Telefon: 266-0958, *fax:* 266-4775
E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu

Springer

TRI-REGOL®

JÓ VÁLASZTÁS, MERT

- *alacsony hormontartalmú*
- *fázikus készítmény,*
- *megbízható kontraceptív hatás, valamint*
- *kiváló cikluskontroll jellemzi, és*
- *széles korhatár között alkalmazható.*

JÓ VÁLASZTÁS, MIVEL

- *megújult – drazsé formában,*
- *új, megváltozott csomagolásban kerül forgalomba: könnyen kezelhető szedési sorrend látható a bliszteren és gyógyszertartótok is található a dobozban.*

JÓ VÁLASZTÁS, HISZEN

- *a gyártás kezdete óta közel 1 milliárd darab tabletta került forgalomba,*
- *Magyarországon a fogamzásgátlót szedő nők 40%-a használja és*
- *a Richter Gedeon Rt. a világ 27 országába exportálja.*

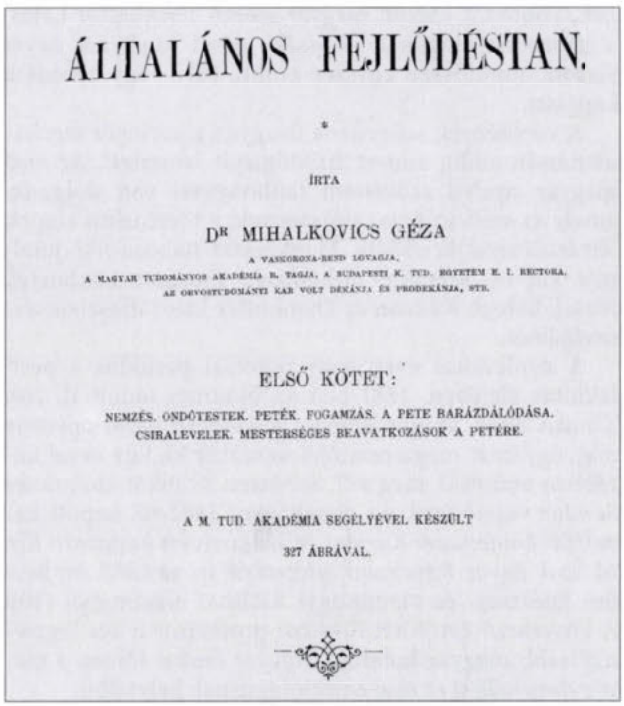
„A virágnak megtiltani nem lehet..."!

RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.
Postacím: 1475 Bp. 10., Pf. 27.
Tel.: 431-4000
Bővebb felvilágosításért forduljon osztályunkhoz:
RICHTER GEDEON Rt. Nőgyógyászati Marketing Osztály
1103 Budapest, Gyömrői út 44.
Telefon: 431-4388; Fax: 431-4449

Mihalkovics Géza halálának centenáriuma

A hazai morfológia történetében a Lenhossék név annyira az anatómus szinonimája, hogy más neveket szinte külön kell „megmagyarázni". Így *Mihalkovics Gézáét* is, aki két óriás: *Lenhossék József* és *Lenhossék Mihály* tanszéki-tudósi ténykedését „hárompilléres" híddal köti össze. Professzori pályafutását ugyanis embriológusként kezdte, hisztológusként folytatta, majd anatómusként fejezte be, aránylag fiatalon. Ő volt az első, aki önálló fejlődéstani katedrát kapott, *Győry Tibor* kartörténete (1) szerint „a személyéhez kötve". Elkészítette az első magyar nyelvű korszerű embriológiai tankönyvet (8), amely szintén 100 évvel ezelőtt jelent meg *(1. ábra)*, a Magyar Tudományos Akadémia segítségével. A tisztelgő megemlékezést tehát nemcsak az életmű jelentősége, hanem a kettős évforduló is indokolja.



ÁLTALÁNOS FEJLŐDÉSTAN.

ÍRTA

Dr MIHALKOVICS GÉZA

A VASKORONA-REND LOVAGJA,
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA R. TAGJA, A BUDAPESTI K. TUD. EGYETEM R. I. RECTORA,
AZ ORVOSTUDOMÁNYI KAR VOLT DÉCANJA ÉS PRODEKÁNJA, STB.

ELSŐ KÖTET:

NEMZÉS. ÖNDÖTESTEK. PETÉK. FOGAMZÁS. A PETE BARÁZDÁLÓDÁSA.
CSIRALEVELEK. MESTERSÉGES BEAVATKOZÁSOK A PETÉRE.

A M. TUD. AKADÉMIA SEGÉLYÉVEL KÉSZÜLT

327 ÁBRÁVAL.

1. ábra: Általános fejlődéstan (1899) a legfontosabb műve

Mihalkovics Géza Pesten született 1844. január 30-án, 155 esztendeje. Tehetős ügyvéd atyja kitűnő nevelésben részesítette. A középiskola alsó osztályait a kegyesrendieknél, a felsőket az állami főgimnáziumban végezte. Közben a pesti zenedét is látogatta, fuvolásként szép sikereket ért el. Maturátus után a fővárosi orvosi karra iratkozott, ahol 1869-ben szerzett oklevelet. A Szinnyei-féle biográfiában bizonyára elírás, mintha „orvostanhallgató korában két boncztani munkájával kétszer nyert – [volna] – pályadíjat" (10). A díjazott mű címe *Sebészeti köttan* (5), amelyet *Stockinger Tamás* előkészítő sebészetként adott elő *(2. ábra)*. A szigorló szerző kis művét neki ajánlotta. (A szemléletes illusztrációkat az akkor már gyakorló műtős növendék, a későbbi barát és tanártárs, Thanhoffer Lajos készítette.) A másik pályadíjas munkát a Hőgyes-féle *Emlékkönyv* (2) sem említi, ami nem ki-

H
707

35573

SEBÉSZI KÖTTAN

ÍRTA

MIHALKOVICS GÉZA.

SZIGORLÓ ORVOS.

93, A SZÖVEG KÖZÉ NYOMOTT FAMETSZETTEL.

NYERTES PÁLYAMŰ.

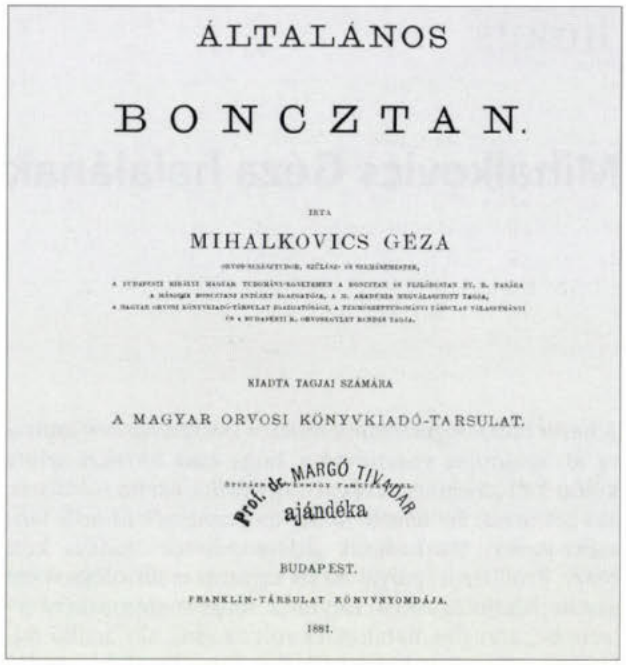
KIR. JÓZSEF MŰEGYETEM KÖNYVTÁRA

PEST.
EMICH GUSZTÁV SAJÁTJA.
1868.

2. ábra: Sebészeti köttan (1868), amikor még klinikusnak készült

sebbíti ambíciójának megítélését. *Mihalkovics* tárgyválasztása érthető, eredetileg sebésznek készült. Tanulmányainak befejezése után két évig dolgozott a kitűnő manualitású, de rabiátus természetű *Kovács József* professzor mellett. Operálni biztosan megtanult. Klinikum helyett azonban az elméleti tárgyat képező morfológia irányába fordult, amikor 1871-ben elnyerte a Schordann-féle ösztöndíjat. A tehetséges medikusok legfőbb szellemi mentora, *Balogh Kálmán* professzor tanácsára utazott Bécsbe, ahol Schenk, illetve Langer tanár intézetében összehasonlító szövettani és fejlődéstani vizsgálatokkal kezdett foglalkozni. Balogh Kálmán hamarabb felismerte a korszerű embriológia jelentőségét, mint a kitűnő neurohisztológus Lenhossék József. Mihalkovics szintén nagyon „ráérzett" – a hiányt otthon rövidesen neki kellett pótolni.

A császárváros után a következő állomás Lipcse, Karl Ludwig híres élettani intézete. *Mihalkovics* azonban mégsem kapcsolódott a kísérletes elektrofiziológia áramkörébe. Szászországból Elzászba tartott, amelyet nemrég csatoltak Bismarck birodalmához. Regionális székhelye, Strasbourg, ideális egyetemi város. A kontinens két vezető nyelvét beszéli, régi universitását a németek igyekeztek a párizsi szintjére emelni, hogy annak szívóhatása minél kevésbé érvényesüljön. Nagyrészt sikerült is, elég az anatómus *Waldeyer,* a patológus *Recklinghausen,* a fiziológus *Goltz,* a klinikus *Naunyn* és *Boas,* valamint a korszerű laboratóriumi diagnosztikát megteremtő *Hoppe-Seyler* nevére utalnunk. Ösztöndíjasunk rövidesen az anatómiai intézetben kötött ki, ahol szövettani dolgozatai (4) alapján magántanárrá habilitálták. Nagy szó volt ez akkor is! Markusovszky kezdeményezésére 1875 nyarán hazahívták, és tanárként megbízták egy új tantárgy, a fejlődéstan oktatásával. Itthoni pályafutása méltán ívelt felfelé: 1878-ban tárgyköre kiterjedt a tájanatómiára, megkapta a rendes tanári címet, 1881-től pedig az általa vezetett fejlődéstani és tájbonctani tudományos műhely az I. Anatómiai Intézettel egyenjogú párhuzamos tanszékké alakult át. Közben kitartóan dolgozott, sokat publikált külföldön és itthon, az *Orvosi Hetilap*ban: a Retzius-féle hashártya előtti űrről, a gerincesek szemfejlődéséről, a madárszem vakfoltjáról, a here bonc- és élettanáról, a tobozmirigy és a köztiagy fejlődéséről, „az agyboltozat, kérges test és átlátszó sövények fejlődéséről", vagyis többnyire az idegrendszer, illetve a nemzőszervek kialakulásának tárgyköréből. Több dolgozata külföldön, németül is megjelent. Az MTA 1879-ben levelező tagjává választotta. A Magyar Orvosi Könyvkiadó a II. tanszék beindulása évében adta ki az *Általános boncztan* (*3. ábra*) című könyvét (6) (Lenhossék József ugyanis inkább a monográfiák mestere volt, s figyelme egyre jobban az antropológia irányába fordult.) A 740 oldalas kötet megtévesztő érdekessége, hogy címétől eltérően tárgya a szövet- és fejlődéstan. (Klasszikus anatómia alatt *Mihalkovics* a leíró bonctant értette.) A mű főleg Kölliker, Stricker, Ranvier és Tourneux munkáira támaszkodott. Könyveire a szakmai korszerűségen túl jellemző a részletes történeti bevezető, továbbá a magyar szakkifejezések meghonosítása. A mikroszkóp használatát illetően utal *Thanhoffer Lajos* 1880-ban megjelent német nyelvű művére (11).


ÁLTALÁNOS

BONCZTAN.

IRTA

MIHALKOVICS GÉZA

KIADTA TAGJAI SZÁMÁRA

A MAGYAR ORVOSI KÖNYVKIADÓ-TARSULAT.

Prof. dr. MARGÓ TIVADAR ajándéka

BUDAPEST.

FRANKLIN-TÁRSULAT KÖNYVNYOMDÁJA.

1881.

3. ábra: Általános boncztan (1881), mint „kötelező" munka

Az idegszövetek tengelyfonalainak kimutatására már a klóraranyat használták. Az irodalomban a német, francia, angol mellett olasz nyelvű hivatkozások is feltűnnek. Többször idézett magyar szerző Thanhoffer Lajos, a neurohisztológus Lenhossék József tanártárs nevét viszont mindössze egyszer említi (6) – egy tévedése kapcsán.

A véredények szövettana ürügyén a keringés mechanizmusát, addig ismert fiziológiáját ismerteti. Az első magyar nyelvű szövettani tankönyvvel van dolgunk, amely az embriológiai előzmények, a történelmi alapok felvázolásával kezdődik. Munkájáért Balassa-féle jutalmat kapott, szerzője otthonosan mozgott Lenhossék József, Balogh Kálmán és Thanhoffer Lajos illusztris társaságában.

A nyolcvanas évek nagy felfutási periódus a pesti fakultás életében. 1881-ben az újonnan indult II. Női Klinika élére *Tauffer Vilmost,* a modern hazai operatív nőgyógyászat megteremtőjét nevezték ki. Egy évvel korábban nyitották meg a II. Sebészeti Klinikát *Lumniczer Sándor* vezetésével. Az elmekórtan 1882-től kapott katedrát *(Laufenauer Károly),* Mihalkovics *A budapesti Kir. M. Tud. Egyet. Boncztani Intézetéről* írt az 1882. évi berlini Egészség- és Mentésügyi Kiállítás alkalmából (10). A következő évtől lett fővárosi professzor a kor legzseniálisabb magyar kutatója, *Hőgyes Endre.* Ebben a mezőnyben kellett az első embriológusnak helytállni.

Említett tankönyvének sikere újabb, most már valóban anatómiai munkára ösztönözte. *A leíró emberboncztan* (1888) természetesen tartalmazza a szövet- és fejlődéstani vázlatokat (7). A jelentős részben apró betűkkel szedett szöveg 1100 oldalra bővült. Amit az élettani, kórtani és gyógyszertani tankönyvírás terén Balogh Kálmán már megteremtett, azt alkotta meg *Mihalkovics Géza* az anatómiai, szövettani és fejlődéstani oktatás megkönny-

nyítésére. Jelképes jelentőségű, hogy a könyv éjfekete színben, aranyozott felirattal jelent meg; a szerző Lenhossék József és a betegen is fáradhatatlan Balogh Kálmán elhunytát gyászolta vele. Lenhossék Mihály, az új reménység egy évig vezette apja elárvult tanszékét, majd az irányítást 1890-től Mihalkovics Géza vette át. Az ő helyére Thanhoffer Lajos került. *Mihalkovics* tehát az önálló fejlődéstanon kezdte, a II. Anatómián belül a szövet- és fejlődéstan oktatásával folytatta, végül az I. Leíró Boncztani Intézet professzora lett. A fővárosban ez egyedül neki sikerül. Még 1884-ben az MTA rendes tagjává választották. Egyik nevezetes akadémiai emlékbeszédében (1887) a nagy hírű Henle professzort méltatta. Előtte lefordította W. Krause két kötetes, szépen illusztrált tankönyvét. 1883-ban jelent meg a Lenhossék József „elhunyt tag fölött tartott" akadémiai emlékbeszéde.

Új tanszékén írta meg *A központi idegrendszer és érzékszervek morfológiája* című monográfiáját. Tankönyvkészítő kedve 1898-től újra a régi. *Az ember anatómiája és szövettana* rá a bizonyíték. Sajnos, csak az első rész került nyomdába: a csonttan, a szalagtan és izomtan, az új anatómiai nómenklatúra szerint. *A csenevész szervek jelentősége az emberre* az állattani szakosztály 1897. december 4-i ülésén hangzott el, és a *Természettudományi Közlöny* következő évfolyamában jelent meg. Érdekes, hogy a féregnyúlvány mellett a csenevész „zsigerek" közé sorolta az agyalapi mirigyet is, nem ismerve még annak meghatározó szerepét a hormonháztartásban. 1892–1894 között előbb prodékán, majd orvoskari dékán; az 1898/99-es tanévben rektorrá választják meg. Első beszéde – *Biológiai problémák és feladatok* – a tanévnyitón hangzott el; később a *Természettudományi Közlöny*ben jelent meg. Fejlődéstani filozófiája mellett ma is megható a szépirodalmi eszmefuttatása. Csodálta Tolsztoj regényeit (Háború és béke, Anna Karenina, Iván Iljics halála), de nem fogadta el természettudomány-ellenes profetizmusát. Victor Hugo regényeiben az emberi szenvedések iránti részvétet, ifj. Dumas műveiben a szeretet kisugárzásának kivételes erejét hangsúlyozta. Zola viszont Tolsztoj ellentéte, aki a tudományt az emberi munka legnemesebbjének tartja. Goethe, a „nagy kedvenc" más kategóriába tartozik. Természettudósnak szintén jelentékeny. A hallgatók ízelítőt kaptak művelődéstörténetből is. Életének úttörő műve, az *Általános fejlődéstan* (8) 1889-ben hagyta el a Hornyánszky nyomdát. Első kötete „a nemzés, ondótestek, peték, fogamzás, a pete barázdálódása, csíralevelek, mesterséges beavatkozások a petére", valamint „a bevezető fejlődési folyamatok, elemi szervek, magzati és anyai burkok" tárgykörére szorítkozott. A részletes második kötet már nem készülhetett el. A címlap belső oldalán *Ernst von Baer* szigorú arcképe látható; a szerző a fejlődéstant alapító emlékének ajánlotta munkáját.

A könyv terjedelmes történeti bevezetővel indul. Az első fejezet az ókortól *Caspar Wolff* tanár fellépéséig tart; a legfontosabb nevek Arisztotelész, R. de Graaf, Leeuwenhoek, Swammerdam és Malpighi. A csíralevéltant megalapító Wolff a második korszak első jelentős alakja, az igazi korszakos érdem azonban a már említett Baer professzoré. Érdekes, hogy német létükre mindketten Szentpétervár egyetemén érték el világraszóló eredményeiket. A harmadik korszak *Robert Remak* munkásságával kezdődik, aki a csíralevéltant a Virchow-féle sejtelmélettel egyesítette. Az újkor két óriása: *Lamarck* és *Darwin*. Ma sem lehetne őket igényesebben méltatni. Művén érezhető, hogy Mihalkovics professzor igazi területe a fejlődéstan. Szak- és tankönyvei a magyar orvosi irodalom klasszikus művei. Irodalmi tájékozottsága lenyűgöző, a kompozíciónak semmi kompilációs jellege.

Utolsó rektori beszéde 1899. május 13-án hangzott el, az egyetem sikeres működésének feltételeiről. Szövege azóta sem vesztett időszerűségéből.

Tudták róla, hogy gyomorbeteg, egyszer már volt súlyos vérhányása, de panaszait nagy önfegyelemmel leplezte. Utolsó beszéde után alig két hónappal fekélye perforált, s az ennek nyomán fellépő hashártyagyulladás vetett véget az életének 1899. július 12-én, 55 éves korában.

Az *Orvosi Hetilap*ban megjelent névtelen nekrológ mögött a hű barát és tanártárs Thanhoffer Lajost véljük felismerni. Szövege az egy évvel későbbi akadémiai emlékbeszéd (12) kivonata. A méltatás mértéktartó és hiteles. Az elhunyt nemzetközi tekintélyére jellemző, hogy egykori strasbourgi mestere, Waldeyer professzor is eljött Berlinből koporsója előtt tisztelegni.

Az *Orvosi Hetilap* búcsúztató sorai szerint: „tudós volt, aki önálló átdolgozás után fel bírta ölelni és elméjében egyetemes egészszé összeolvasztani tudományának mind egyes részletét; búvár volt, ki az anatómiának, embryologiának egyes ágaiban az ismereteket positiv kutatások figyelmet keltő eredményeivel bírta gazdagítani; tanító volt, ki megérett és kiforrott ismereteit egyszerű tiszta nyelven tudta hallgatóval közölni..." (9).

Egy kitűnő kortárs román orvostörténész, Mihail Ionescu összeállította (kár, hogy nem angol nyelven) minden idők kiemelkedő morfológusainak eddigi lexikonját (3); ebben Mihalkovics Géza neve is megtalálható.

Hazája szintén tartozik neki ennyivel, a kettős jubileumi alkalomtól függetlenül.

IRODALOM: 1. *Győry T.:* Az orvostudományi kar története 1770–1935. Egyet. Ny., Bp., 1936, 732. – 2. Hőgyes Emlékkönyv. Athaeneum, Bp., 1896, 686. – 3. *Ionescu, M.:* Dictionar de anatomişti. Litera, Bukarest, 1991, 246. – 4. *Mihalkovics, V.* von: Ein Beitrag zur ersten Anlage der Augenlise, Archiv für mikroskopische Anatomie. Leipzig, 1874: Wirbelsaite und Hirnanhang, ibidem, 1875. – 5. *Mihalkovics G.:* Sebészeti Köttan, Emich Gusztáv, Pest, 1868. – 6. *Mihalkovics G.:* Általános boncztan. M. O. K. T. XXXVIII., Franklin, Bp., 1881. – 7. *Mihalkovics G.:* A leíró emberboncztan és a tájboncztan tankönyve. Franklin, Bp., 1888. – 8. *Mihalkovics G.:* Általános fejlődéstan. Első kötet. Hornyászky, Bp., 1899. – 9. Orv. Hetil., n. n., 1889, *29*, 352. – 10. *Szinnyei J.:* Magyar írók élete és munkái VIII., Bp., 1902, 1255–1259. old. – 11. *Thanhoffer, L.:* Das Mikroskop und seine Anwendung. Enke, Stuttgart, 1880. – 12. *Thanhoffer L.:* Emlékbeszéd Mihalkovics Géza rendes tag fölött. MTA, Bp., 1900.

Szállási Árpád dr.

A gyors megoldás

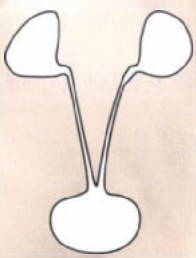
BrandCom, Düsseldorf

Ciprobay

a turbo-kinolon

Előny az orvos és beteg számára:

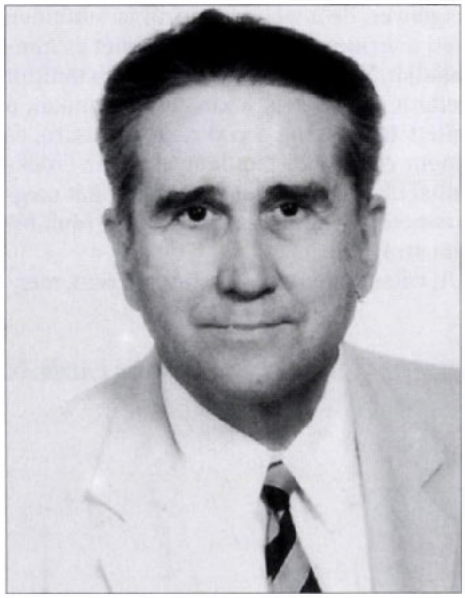
- gyors tünetmentesség
- rövid terápiás idő
- alacsony recidiva arány



További részletes információkért kérjük olvassa el az alkalmazási előiratot, vagy forduljon irodánkhoz:
Bayer Hungaria Kft. 1012 Budapest, Pálya utca 4-6.
Telefon: 212 - 1540

Bayer

Dr. Osváth Pál professzor halálára



Nemzedékem tudatában május 9 mint a győzelem napja él. 1945-ben ezen a napon ért véget az öldöklés és a halál orgiája, a II. világháború. Iszonyú tragédia lehetett a háborúnak ezen a legutolsó napján meghalni. 54 évvel később, 1999. május 9-én óriási veszteség érte a nemzetközi és főként a magyar allergológiát, a gyermekgyógyászatot, de mindenekelőtt a családját, mert 70 éves korában, türelemmel viselt súlyos betegség után meghalt nagyon sokunk tanítómestere, *Osváth Pál dr.* Kezdő orvosként, 1952 és 1954 között, a székesfehérvári kórházban tanulta meg a laboratóriumi tudnivalókat és a fertőző betegségek kezelését.

Kivételes tehetségére jellemző, hogy már ezekben a tanulóévekben megkezdte publikációi írását, ami azután az Országos Közegészségtani Intézetben töltött három év alatt, 1954 és 1957 között erőteljesen folytatódott. Itt vált jó orvosból kitűnő kutatóorvossá.

Az ezt követő hat év – tanítványaival megosztott emlékei szerint – élete meghatározó periódusa volt. A Szent László Kórházban olyan legendásan nagyszerű ember és kitűnő szakember mellett tanulhatta a gyermekgyógyászatot, mint *Ferenc Pál.* Rendkívüli olvasottságával, szorgalmával, kiváló nyelvismeretével (egyformán könnyedén társalgott németül, angolul, franciául) már ekkor kitűnt munkatársai közül. Nyilván ennek köszönhette, hogy 1964-ben *Boda* professzor meghívta a szegedi Gyermekklinikára. Az ott töltött tíz év nemcsak a saját, de az egész gyermekallergológia szempontjából csodálatosan termékeny időszaka volt.

Ez idő alatt kötelezte el magát az allergológia mellett, nevelte ki tanítványai első generációját, akiknek nagy része ma is az allergológia és gyermekpulmonológia elkötelezett híve, és írta azon közleményeit, amelyek méltán világhírnevet szereztek számára, és megbecsültséget a magyar gyermekallergológiának.

Amellett, hogy mindig a hazai elsők között volt az új kezelési eljárások bevezetésében, számos olyan alapkutatási felfedezést közölt, amelyek neki jutottak a világon először az eszébe, és azóta is kiállták az idő próbáját.

*Murányi László*val és testvérével, *Osváth Péter*rel közösen egy alapvetően új és azóta is széles körűen használt légzésfunkciós vizsgálómódszert dolgozott ki, a kapnográfiát. Az 1970-es évek legelején elsőként bizonyította be, hogy egy inhalatív és egy alimentáris allergén – nevezetesen a marhaszőr és a tehéntej – között keresztallergia állhat fenn, amit a bennük lévő közös szérumproteinek okoznak. Elsőként írta le a légutakban megtelepedett penészgombák által kiváltott és fenntartott obstructiv bronchitist és annak kezelését. S addigi munkája megkoronázásaként 1973-ban megírta az első magyar nyelvű gyermekallergológiai-immunológiai kézikönyvet, amely az eltelt 25 évben nemcsak az allergológusok, de minden orvos nélkülözhetetlen olvasmánya lett. Később e könyvet igen nagy példányszámban oroszul is kiadták. Tudományos munkássága természetes termése, hogy 1970-ben kandidátus, majd 1982-ben az orvostudomány doktora lett. Tízévi igen eredményes szegedi működés után, 13 csodálatos évet töltött a Budai Gyermekkórházban. 1974-ben, a valamennyi munkatársa által jogosan tisztelt igazgató, *Vigh Gyula* segítségével néhány hónap alatt létrehozott egy új gyermekallergológiai centrumot és egy szubintenzív ellátást is lehetővé tevő részleget. Az 1974-től 1987 végéig tartó 13 év alatt olyan osztályközösséget alakított ki, amelynek munkatársai – annak ellenére, hogy a sors igen különböző területekre vezényelte őket – azóta is kapcsolatot tartanak, még most, 12 évvel a megszűnése után is egy nagy családnak tekintik magukat. S ennek a családnak precíz, megfontolt viselkedésével, igen alapos tudásával mindenki által elismerten ő volt a feje. A legendás C épületből kikerülő nővérek, orvosok, bárhová kerültek is, mindenütt megállták a helyüket.

Főnökünktől nemcsak a szakmát, de alaposságot, a tudomány szeretetét és önmagunkkal szembeni maximalizmust is tanultunk. Jellemző az akkori közösség összetartására, hogy 1988-ban, amikor a Szabadsághegyi Gyermekgyógyintézet főorvosává nevezték ki, orvosai, nővérei nagy része követte új munkahelyére.

Mindig szeretettel beszélt utolsó munkahelyéről, a Szabadsághegyi Gyermekgyógyintézetről, az 1995-ben bekövetkező nyugdíjazásáig számára nyugodt munkakörülményeket biztosító *Simon György* igazgatóról.

Széles körű tudása, lényeglátása itt is tisztelőket, szeretetre méltó, szelíd, kissé visszahúzódó természete új barátokat szerzett számára. Semmiképpen sem hagyhatom említés nélkül, hogy betegei és munkatársai tisztelete és hálája mellett hivatalos elismerésben is bőven része volt.

Három szakvizsgabizottságnak, az allergológiának, a gyermekgyógyászatnak és a gyermektüdőgyógyászatnak volt tagja, 1988-ban címzetes egyetemi tanárrá nevezték ki. Megkapta a Rajka Ödön-, a Hajós Károly- és a Purkinje Emlékérmet, s a Batthyány Strattmann Társaság Díszoklevelét.

A Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság egyik alapítója, majd nyolc éven át vezetőségi tagja, négy évig alelnöke volt. Emellett több nagy nemzetközi társaság tagja, többek között az Interasmának, az Európai és az Amerikai Allergológiai Akadémiának. 1986-ban a Hawaiiban rendezett Gyermekgyógyász Világkongresszuson őt kérték fel az allergológiai szekció megszervezésére és lebonyolítására.

Emberi és tudományos nagyságát nem lehet számokkal kifejezni, a kívülállónak talán mégis jelez valamit, hogy nagyszerű könyvén kívül 165 maradandó tudományos közleményt hagyott ránk.

A száraz adatok ismertetése mellett nem tudom megállni, hogy nagyon közeli tanítványaként szóljak szeretve tisztelt mesteremről. Egészen fiatal egyetemistaként, véletlenül kerültem hozzá, diákkörösnek. Egy nagyon visszahúzódó, szerény, szórakozottnak tűnő, befelé forduló embert ismertem meg benne. Mikor már kicsit jobban megismertem, akkor jöttem rá, hogy nemcsak nagyon alapos és igényes, de a világ dolgairól is feltűnően tájékozott. Szereti a természetet, a komoly zenét és mindenekelőtt a családját. Nemcsak az allergológiára tanított meg, de ő szerettette meg velem a kísérletes munkát, ő biztatott és segített tanácsaival a cikkek megírására, és keltette fel bennem és a többi tanítványában az érdeklődést, hogy próbáljuk minden jelenségnek az okát megérteni, s ennek ismeretében minden erőnkkel a ránk bízott betegek javát szolgálni.

Professzor Úr, valamennyiünk nevében ígérem, megpróbáljuk.

Endre László dr.

Sors és Mítosz

„A szkíta Anakharsziszt valaki megkérdezte, hogy kik az emberek ellenségei. »Ők maguk«, felelte."

(Sztobaiosz)

anthrópopoiia (gör.): emberteremtés
E.: *nar-a* (szanszkr.), *anthróposz* (gör.): ember (*andróposz:* a 'látó' ember; *akshi-:* szem (szanszkr.), *poieó* (gör.), *pá, pá-ti* (szanszkr.): csinál, alkot, teremt (vö. lat.: *pater*). A görög mitológia szerint *Dionüszoszt, Zeusz* és *Perszephoné* fiát *Zeusz* féltékeny felesége, *Héra* a titánokkal szétszaggatta. *Zeusz* a merénylőket villámaival elégette, akiknek hamvai a föld porával vegyültek: e gyurmából támadt az *EMBER*. Így történt, hogy fényből és sárból, a jónak és rossznak keverékéből lettünk.

Apis: görög orvosisten
E.: *apiosz* (gör.): körte(fa). Aiszkülosz szerint ~ *Apollón* fia, prófétai képességekkel megáldott orvos, akit a későbbiekben mint *Szerapisz*t tiszteltek (lásd még *Szerapeum* alatt).

dexter (lat.): jobb(oldal)
E.: *dexiósz* (gör.): jobb, ügyes, okos, kedvező. Napimádó eleink, szemben állva a felkelő Nappal, észlelték, hogy a Nap delelője a jobb kezük felé esik (*dekkan,* szanszkr.: dél, kapcsolatban a *dhu:* fényes szóval): a jobb kéz lett a déli, „meleg" kéz, szemben a ballal, amely északra esett, és ezért „hideg" kéznek nevezték. Így a jobbkezesség az ügyességet (*dáksh,* szanszkr.: ügyes), a bal az ügyetlenséget, a szerencsétlenséget jelentette (ezen értelmezést azután számos nép – közöttük a magyar is – átvette, vö. jobb, illetve balog, suta szavunkkal). Amíg a görögök hasonlóan vélekedtek (a görög jósok észak felé fordulva jövendöltek, és így nyugat a bal oldalukon volt), a római jövendőmondók délre néztek: így kelet a bal oldalukra esett, és ezért ezt hitték kedvezőnek a jobbal szemben.

echo (gör.): hang, visszhang, zaj
E.: *Ékhó* nimfa, fecsegő természete miatt *Héra* azzal büntette, hogy elsőként többé nem szólalhatott meg, csupán a mások által kiejtett szavakat ismételhette. Az erdők mélyén bujdosó *Ékhó* ott találkozott *Narkisszosz*szal, akibe beleszeretett. Az ifjú azonban nem viszonozta a nimfa érzelmeit, így az – büntetése folytán – nem tudta megvallani szerelmét. Ezért *Ékhó* elemésztette magát és csupán a hegyek között bolyongó hangja maradt fenn.

eozin: rózsaszínű szövetfesték (sárgavörös színű, kristályos por) tinták, lakkok színezésére használják, *eozinkék:* nátriumsó – ez alkalmas gyapjú, papír, pamut festésére

E.: *éósz* (gör.), *usas* (szanszkr.), *aurora* (lat.): hajnal/pír. *Éósz,* nagy szárnyakkal, rózsás színben és sáfránysárga köpenyben ábrázolt hajnalistennő, *Héliosz,* a Nap és *Szeléné,* a Hold testvére, aki a Nap előtt jelenik meg az égbolton. Nemcsak szépségéről híres/hírhedt, de arról is, hogy minden neki megtetsző férfiút elrabol.

erósz (gör.): szerelem
E.: *ar-i* (szanszkr.), *eramai* (gör.): szeret, kíván. *Erósz, Hermész* és *Aphrodité* fia, a szerelem szárnyas istene, a világmindenség elemi erejű mozgatója. Ide-oda röppen, s *Aphrodité* kertjében csobogó, hol édes, hol keserű források vizébe mártott nyilaival kelt szerelmet a szívekben. Ő maga elsősorban istenekkel és királyokkal foglalkozik, a közönséges halandókban kíséröi, az *erószok* – a *nimfák* gyermekei – ébresztenek vágyakat.

eufória (gör.): felhangolt kedélyállapot
E.: *euphórosz* (gör.): könnyen viselni *(eu-foreó). Euphorión, Akhilleusz* és *Heléna* fia, akit *Zeusz* szerelmével üldözött, és miután érzelmei nem találtak viszonzásra, villámával halálra sújtotta.

gerontológia (gör.): az időskorral foglalkozó tudomány
E.: *gerón* (gör.), *járan* (szanszkr.): öreg, agg. *Gerasz Nüx,* az éj istennőjének gyermeke, az öregség megszemélyesítője. Püthagorasz a 60–80 éveseket sorolja ide.

higiénia: az egészség megőrzésére irányuló tisztaság
E.: *Hügieia* (gör.): az egészség istennője, *Aszklépiosz* lánya (lásd ott).

hipnózis (gör.): alvás
E.: *Hüpnosz,* az alvás szárnyas istene, *Nüx* (a rómaiaknál *Somnus*), az éj istennőjének és *Erebosz*nak, a sötétség istenének fia, *Thanatosz,* a Halál ikertestvére, akivel az alvilágban együtt lakik, de a földön is gyakran megfordul: zajtalanul siklik a föld felszínén, a fáradt emberek homlokát előzőleg a *Léthe* vizébe mártott gallyal megérintve, vagy szárnyának lebbenésével altatja el őket.

kronosz (gör.): idő, életkor
E.: *khró* (gör.), *creo* (lat.), *kri* (szanszkr.): teremteni, alkotni. *Kronosz,* az Idő megszemélyesítője, *Uranosz* és *Gaia* gyermeke, a legifjabb titán, a főistenek apja, akit fia, *Zeusz* hosszas küzdelemben legyőzött, a *Tartaroszba* taszított és a helyébe lépett. A rómaiaknál *Saturnus* a megfelelője.

mania (gör.): őrjöngés, téboly; ihlet, szenvedély; gonosz szellem
E.: *man-jú* (szanszkr.): harag, düh, felindulás. *Mania/s* az őrültség megszemélyesítője, sovány, gonosz tekintetű félistennő.

mnémonicum (gör.): emlékezőképesség
E.: *mnémé* (gör.), *memoria* (lat.): emle(!), emlékezés. *Mnémonüszé*, az emlékezet istennője, *Uranosz* és *Gaia* lánya, aki a múzsákat szülte *Zeusz*nak. A múzsáknak köszönhető az emberi fájdalmak feledése és a gondok megszűnése, a *leszmoszüné* (vö.: *léthé:* feledés). Szent helyük a *Helikón* volt, az *Olymposz* mellett.

nümpha (gör.): tündér, nimfa; labium minus pudendi
E.: *nümphé* (gör.): fiatal nő, *Zeusz* lányai, szép arcúak, hosszú hajat és köntöst viselnek, „tíz pálma-életkort" érnek meg. Mint a természet elemi erőinek megszemélyesítői, benépesítik az egész Földet és különböző csoportokat alkotnak: a *naiaszok* (najádok) a források körül tanyáznak, a *nereidák* a tengeri hullámokon lovagolnak és a hajókat kísérik, a *hamadrüaszok* („tölgynimfák") az isteni ligetek fáit védik, és megbüntetik azokat, akik kivágnak egy-egy szép szálat, a *melinai* a kőrisfa-nimfák, az *oreiaszok* (az Ida-hegyi „mélykeblű" nimfák, az istenek és hősök dajkái) pedig a hegyek ~-i stb. Sokan közülük isteneket kísérnek, és mint a természet jelenségeinek szimbólumai, számos szerelmi kaland résztvevői.

onania: önkielégülés
E.: *Ónán* (héb.): *Júda* és *Bath-Súah* fia. Bátyját, *Hér*t az Úr megölte, mert „gonosz vala az az Úr szemei előtt". Mint sógor, feleségül kellett vennie bátyja várandós özvegyét, *Thámár*t, és miután tudta, hogy a születendő gyermek nem tőle való, „földre vesztegeti vala el a *magot*", amiért az Úr „megölé őt is" (Gen I 39, 1–10, Károli).

1. ábra: Leonardo da Vinci: Nimfa
(Royal Library, Windsor)

fóbia (gör.): félelem, iszonyat
E.: *phobosz: ~. Phobosz, Arész* (a háború istene, lat.: *Mars*) és *Aphrodité* (a szépség és szerelem istennője) fia, az iszonyat megtestesítője. Testvérével, *Deimosz*szal (a megszemélyesített rémülettel) minden ütközetbe elkísérte *Arész*t, és kíséri napjainkban is (a Mars bolygó egyik holdját *Phobosz*nak nevezik).

Az orvosi szavaink mitológiája című sorozat irodalmi hivatkozásai az Orv. Hetil. 140. évf. 50. számában kerülnek közlésre.

Lozsádi Károly dr.

A Solvay Pharma Kereskedelmi Kft. értesíti a tisztelt orvoskollégákat, hogy

megkezdte az Olicard 40 mg, ill 60 mg

retard kapszula mind a beteg, mind az orvos számára kedvezőbb

30x-os kiszerelésének forgalmazását.

Ugyanakkor a gyártó kérésére az Országos Gyógyszerészeti Intézet a tözskönyvi nyilvántartásból 12974/41/99, illetve 12975/41/99 számon

törölte az Olicard 40 mg, ill. 60 mg retard kapszula 20x-os kiszerelését.

Mivel a törölt kiszerelésekből már nincsenek készleteink, gyógyszerrendeléskor

kérjük a vényen feltüntetni a rendelt kiszerelés nagyságát. (30x, 50x)

Bővebb információért, kérjük, szíveskedjék társaságunkhoz fordulni!

SOLVAY PHARMA KFT., 1119 Budapest, Etele út 59-61. Telefon: 203-4289, 203-4297, 203-4305. Fax: 203-4322

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

Élettan

A fizika irigylése és a biológiai óra. (Szerkesztőségi közl.) Rowland, Th., Ped. Exerc. Sci., 1999, *11*, 95.

A fizikus egy sereg labdát dob a vákuumba és biztos lehet abban, hogy mindegyik pontosan 9,8 m/s gyorsulással fog lehullani, a matematikus esküt tehet rá, hogy a derékszögű háromszög átfogójának négyzete azonos a két befogó négyzetének az összegével. A terhelés-fiziológus azonban azzal szembesül, hogy egy húszhetes edzésprogram az aerobkapacitást az egyik személyen 5%-kal, a másikon 83%-kal növelte (Int. J. Sp. Med., 1984, *5*, 232–236.). Mit tehetünk ilyenkor? Az átlag (20–30%-os növekedés) mit sem mond az egyén viselkedéséről. *Claude Bernard* szerint a jelenség valósága elvész az átlagban, példaként hozva fel, hogy az „európai átlagvizelet" jellemzésére egy vasútállomás toalettjéből gyűjtött anyagot analizáltak. Gondoljunk bele: lehet-e vizsgálni, mondjuk, a vashiány befolyását az 5 km-es futásteljesítményre, mikor az utóbbiba oly sok egyéb tényező játszik bele? Nem kétséges, hogy a terhelés-fiziológusok élete érdekesebb, mint a fizikusoké, akik a pontos és előrejelző érvényű fizikai törvények kényelmét élvezhetik. E törvények az edzésprogramban résztvevőkre is vonatkoztak, miért 16-szoros mégis a különbség az eredményben? Az élet misztériuma megmutatkozik a variabilitásban, a sokféleségben, az előre nem láthatóságban is.

Egyik ilyen jelenség az életjelenségek, életfunkciók ritmusossága. A ritmusok egy része circadian (a denevérek repülése, egyes madarak párosodása, a Drosophylák peterakása), mások havi vagy évi periodicitást mutatnak, mások az apály-dagály váltakozását követik, így a minket körülvevő fizikai-geográfiai valóságot tükrözik.

Az „óra" egyes egysejtű lényekben is megvan, a magasabbrendűeknél a mellső thalamus chiasma feletti sejtjei adják a ritmust. De mitől ketyeg? Talán a DNA-ról RNA-ra átírás időbelisége, talán az ionvándorlás az óra lelke. S mi az értelme e periodicitásnak? *Darwin* is ismert néhányat, és úgy gondolta, hogy nem mindegyiknek van „értelme", hasznossága a kiválasztódás szemszögéből nézve.

Az ember fájdalomérzése a tűszúrással szemben délben a legnagyobb, a fogfájás reggel hatkor a legrosszabb, a máj alkoholbontó képessége délelőtt tetőzik, a memorizálás legjobban délelőtt és kora délután megy, a gyomor ürülése este sokkal lassabb, mint reggel. A legtöbbet tanulmányozott ritmikus változás a testhőmérséklet, 18 órás csúccsal és hajnali 3 órás minimummal. A nyugalmi oxigénfelvétel is hajnalban a legkisebb. A pulzusszám, a vérnyomásérték, a kálium ürítése azonos ritmust mutat, a hormonok szintje is jelentősen változik. A változások mértéke akár 400% is lehet (nátriumürítés), a pulzus, a szisztolés vérnyomás, a percventiláció 20–50%-os nagyságrendben változhat. A biológiai óra akkor is működik, ha a környezet hatásait kikapcsolták, például barlangi tartózkodás heteiben, de némi időbeli eltolódás kialakul ilyenkor.

A sportteljesítményben is tükröződik napi periodicitás. A legtöbb világrekord a kora esti órákban született (Sports Med., 1996, *21*, 292–312.). Az úszók 17 és 22 óra között gyorsabbak, mint reggel (Crit. Rev. Biomed. Eng., 1990, *18*, 165–180.), míg más funkciók inkább a testhőmérséklet változásának mintáját követik: az anaerob-teljesítmény, az erő, a hajlékonyság, az elugrás robbanékonysága a kora esti órákban a legjobb, a változékonyság 3–21% között észlelhető. Érdemes lenne ekkor rendezni minden versenyt? A hőártalom veszélye is nőne ezzel.

A terhelésre adott élettani válaszok terén a ritmicitás nem szembetűnő: a maximális oxigénfelvétel a nap bármely órájában ugyanakkora, ugyanez áll a maximális pulzusra és egyebekre, vagy csak a nyugalmi értékek periodicitása tükröződik ezekben. Vajon a nap melyik szakában érdemesebb edzeni? A válaszul elvégzett kísérletek ellentmondó eredménnyel zárultak. Ez a pszichológiai mutatókra is vonatkozik, például a terhelés nagyságának megélése (Rate of Perceived Exertion) délelőtt kedvezőtlenebb. A spontán mozgékonyság elég szabályos periodicitást mutat akár állatokban, akár gyermekekben, utóbbiakban egy 40 perces ciklusra egy 15 perces aktívabb rakódik. A biológiai érés és e periodicitás kapcsolata sem ismert. Szóval: van mit irigyelni a fizikusok munkáján!

Apor Péter dr.

Szív- és keringési betegségek

A mitralis prolapsus syndroma perspektívái. (Szerkesztőségi közlemény.) Nishimura, R. A., McGoon, M. D. (Mayo Clinic, Rochester, Egyesült Államok): N. Engl. J. Med., 1999, *341*, 48.

Több mint harminc évvel ezelőtt *Barlow* és *Bosman* írt le egy tünetegyüttest, amelyet nem ejekciós jellegű click, késő szisztolés zörej. T-hullám-eltérés és a posterior mitralis vitorla szisztolés, aneurizmaszerű hátraboltosulása jellemzett a bal pitvarba. Azóta a mitralis prolapsus syndroma (a továbbiakban MPS) a mitralis billentyű leggyakoribb megbetegedési formájának bizonyult, gyakoriságát az átlagos népességben 5–10%-osnak, fiatal nők esetében még gyakoribbnak találták. Bár a MPS az esetek többségében jóindulatú elváltozás, néha komoly szövődménnyel járhat, így nem ritka a cerebralis embolizáció, az infektív endocarditis, a szívműtétet igénylő súlyos mitralis regurgitatio vagy akár a hirtelen halál sem. Ez a sokszínűség a klinikusok egy részében, de a diagnoszták és kommentátorok szemében is bizonyos zavart keltett. Ezt támasztja alá néhány vonatkozó szerkesztőségi közlemény címe is; például *Prolapsus paranoia, Enyhe mitralis regurgitatio és a mitralis prolapsus fiaskó* és *Mitralis billentyű prolapsus – a halál előhírnöke vagy normális variáns?*

Mi az oka ezen eltérő nézeteknek és vélekedéseknek? A kezdetben észlelt gyakori komplikációk speciális kardiológiai központok beszámolóiból erednek, amely szerint a MPS komoly szövődmények hordozója, és ez a megállapítás mint zavaró tényező jelentkezett a kedvező kórle-

folyású betegek esetében is. Továbbá számos retrospektív tanulmányban a szövődmények gyakori előfordulását észlelték. Ezek alapján a MPS mint prediszpozíciós tényező szerepelt a szövődmények kialakulása szempontjából, anélkül, hogy az abszolút rizikó kiszámítása megtörtént volna, és hiányoztak a MPS diagnózisának standard kritériumai is. A kórisme felállítása hallgatózás, fonokardiográfia, M-mód és 2D echokardiográfiás vizsgálat, bal kamrai angiokardiográfia és a mitralis billentyűapparátus hisztopatológiai vizsgálata alapján lehetséges. Az M-mód echokardiográfia során is változnak a diagnosztikus kritériumok (1,5–3 mm közöttinek tekintik a mitralis annulustól mért hátramozdulás mértékét a valóban kóros esetekben).

Az elmúlt két évtizedben számos koncepció merült fel a MPS diagnózisát és prognózisát illetően. Az M-mód és 2D echokardiográfiás vizsgálat elterjedésével mintegy epidémia alakult ki, közel 30%-os előfordulási gyakorisággal, főleg a fiatalabbak esetében. Egyrészt a vizsgálók a mitralis billentyűvitorlák „saddle shape" jelenségét bizonyos síkokban prolapsusként értékelték, másrészt a kórkép is számos és színes klinikai, echokardiográfiás és patológiai jellemzővel rendelkezik. A spektrum egyik végén a billentyűvitorla spongiosájának myxomatosus proliferációja és az inhúr-apparátus megnyúlása áll, a másik végén a csaknem teljesen normális strukturájú és mégis prolapsust mutató mitralis hátsó vitorla. A szövődmények szempontjából az igazoltan kóros morfológiájú mitralis billentyű fontosságát és jelentőségét erősítették meg.

Két legújabban megjelent közlemény adatai a fenti jellemzőket megváltoztatták. Ezek szerint a MPS előfordulása az átlagnépességben az eddigi feltételezésekkel ellentétben sokkal kisebb mértékű (2–3% közötti), másrészt a cerebralis emboliás történések gyakorisága szempontjából a MPS nem gyakoribb a fiatal betegek között a normál kontrollokkal összehasonlítva, ami a helyes echokardiográfiás diagnózis fontosságát támasztja alá. Továbbá a MPS-es esetek többsége nem tekinthető fokozottabban veszélyeztetettnek, de a betegek egy bizonyos alcsoportjában infektív endocarditis, szívműtétet igénylő mitralis regurgitatio és hirtelen halál előfordulási gyakorisága jelentős lehet.

Milyen ajánlások következnek ezekből az új információkból? Először is, minden echokardiográfiás laboratóriumnak azonos standardok alapján kellene a diagnózist felállítania, másrészt a vizsgálóknak információt kellene a klinikusoknak adniuk arról, hogy a MPS fennállása esetében a mitralis hátsó vitorla jelentős morfológiai elváltozásokat mutat-e, amely az idős férfiak kötőszöveti szindrómájának megfelelő eltérés, vagy csupán normál variáns, amelynek megléte esetén a szövődmények előfordulásának valószínűsége átlagpopulációs szintű.

Középszisztolés click vagy jellemző zörej esetén az echokardiográfiás vizsgálat különös gondossággal végzendő a diagnózis megerősítése vagy elvetése céljából. Az echokardiográfiás vizsgálat nem indokolt MPS keresésére atípusos mellkasi fájdalom, palpitáció vagy szorongásos kórképek esetében, illetve más, a betegséggel összefüggésbe hozható, de nem szíveredetű tünetek alapján. Hasznos az echokardiográfia emboliaforrás kizárása céljára vagy éppen a MPS mint kóroki tényező szerepének igazolására.

Primer MPS esetén infektív endocarditis profilaxisa szükséges, különösen a szisztolés zörejjel járó esetekben. A normál variánsú MPS és zörej nélküli esetekben kérdéses és alkalomszerű az antibiotikus profilaxis. Aprólékos és gondos utánkövetés szükséges a primer formák azon eseteiben, ahol jelentős mitralis regurgitatio is jelen van. A hosszú ideig fennálló volumentúlterhelés bal kamrai diszfunkció kialakulásához vezethet tünetmentes betegek esetében, normális ejekciós frakció ellenére is. Mitralis műbillentyű-beültetés a legtöbb betegnél lehetséges és alacsony a műtéti halálozás is.

Az utóbbi évtizedekben lassan-lassan egyre többet tanultunk a MPS epidemiológiájáról, patofiziológiájáról, diagnózisáról és kezeléséről. Megtanultuk, hogyan ismerjük fel a normál variánst, és hogyan szükséges a betegség ésszerű megközelítése; ez segít elkerülni majd azt a pánikot, amely megelőzően a MPS diagnózisához kapcsolódott.

Orosz István dr.

Thrombocyta GP IIb/IIIa receptor antagonisták cardiovascularis betegségben. Vorchheimer, D. A. és mtsai (Valentin Fuster, the Zena and Michael A. Weiner Cardiovascular Institute, Mount Sinai Medical Center, One Gustave L. Levy Place Box 1030, New York, NY 10029–6574.): JAMA, 1999, *281,* 1407–1414.

A fejlett országokban az elhalálozás leggyakoribb oka az atherosclerosis. A thrombosis vérlemezke-depozícióval és fibrinképződéssel a spontán vagy mechanikus sérülést követő 1–24 órán belül megkezdődik. A plakkszétesés aktiválja a coagulatio-cascade-ot. Az atheroscleroticus plakkok mélyebb komponenseinek (kollagén, szöveti faktor) expozíciója és az artériasérüléssel kialakult thrombin a thrombocytaactivatio fő faktorai.

Angiográfiás, angioszkópiás, patológiai és biokémiai bizonyítékok állnak rendelkezésre a thrombus acut myocardialis infarctus, instabil angina és a percutan coronaria-beavatkozások patogenezisében betöltött szerepéről.

A thrombocytafunkció az adhezív proteinreceptorok, a membrán glükoproteinek interakciójától függ. Az integrin család közé tartoznak a GP IIb/IIIa-, a fibronectin- és a vitronectin-receptorok. A legfontosabb thrombocytaactivatio agonista, a fibrinogén szimultán két thrombocyta GP IIb/IIIa receptorához kötődve kapcsolja össze a vérlemezkéket. A thrombocyta-inhibitorok, például az aszpirin csak részben, a thromboxanA2 út gátlásával hat az aggregatio folyamatára. A ticlopidin és a clopidogrel szelektíven az ADP receptorához kötődését és az ADP-dependens thrombocyta-activatiót gátolja. A vérlemezke–vérlemezke interakció és a thrombus-képződése a GP IIb/IIIa receptorkomplex által regulált folyamat. Az előbb felsorolt vegyületek az aktivációt csak egy-egy úton át befolyásolják. Specifikusabb gátlás a GP IIb/IIIa receptorok blokkolása útján valósulhat meg.

Szerzők a GP II/b/IIIa antagonisták hatékonyságát és alkalmazásuknak klinikai lehetőségeit vizsgálták a MEDLINE 1993–1998 irodalmi hivatkozásai alapján. A GP IIb/IIIa receptor antagonistákat három csoportba sorolhatjuk: 1. monoklonális antitestek, például az abciximab; 2. peptid receptor antagonisták, például eptifibatid;

3. nem peptid receptor antagonisták, például a tirofiban és a lamifiban.

Az orális nem peptid mimetikumok a klinikai fejlesztés fázisában vannak. A randomizált klinikai vizsgálatokban több mint 30 000 beteget vontak be.

Az EPIC (The Evaluation of c7E3 for the Prevention os Ischemic Complications) vizsgálatban 2099 angioplasticán vagy aterectomián átesett betegnél alkalmazták az abciximab infúziót. A primer végpont (halál, nem fatális myocardialis infarctus, refrakter ischaemia vagy revascularisatio) 35%-kal csökkent. Az abciximab hatása 6 hónapon túl is perzisztált. Az ischaemiás események vagy az elektív revascularisatio szükségessége 23%-kal csökkent.

Az EPILOG (The Evaluation in PTCA to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa Blockade) vizsgálatban meghatározták, hogy az abciximab előnyös hatása érvényesül-e minden coronaria-beavatkozáskor, illetve vajon a hemorrhagiás szövődmények gyakorisága mérsékelhető-e a heparin dózisának csökkentésével. Az eredetileg 4800 betegre tervezett vizsgálatot a 2792. betegnél leállították, mert az abciximab 57%-os primer végpont csökkentést mutatott. A vérzések 2–3,5%-ban fordultak elő, összefüggve az alkalmazott heparin dózisával.

A CAPTURE (The Chimeric 7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to Standard treatment) a prolongált preintervenciós abciximab-kezelés hatásosságát vizsgálta refrakter anginás betegekben. A gyógyszert a beavatkozás előtt 18–24 órával kezdték alkalmazni az intervenciót követő első óráig. Az abciximab szignifikánsan csökkentette a kombinált végpontot. A myocardialis infarctus progressio PTCA előtt abciximab-kezelésre szignifikánsan alacsonyabb volt (0,64% vs. 2,1% placebo).

Az EPISTENT (The Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting) vizsgálatban a primer végpont (első hónapos mortalitás, myocardialis infarctus, revascularisatio) 10,8% volt a stent + placebo csoportban, 53% a stent + abciximab és 6,9% a ballon angioplastica + abciximab csoportban.

Az IMPACT II-ben (The Integrilin to Manage Platelet Activation to Prevent Coronary Thrombosis) 4010 angioplasticás beavatkozásban részesült betegben az eptifibatid 24%-kal csökkentette a kombinált végpontot.

A RESTORE-ban (The Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis) a tirofiban a kombinált végpontot 38%-kal (48. óra) illetve 16%-kal (30. nap, nem szignifikáns) csökkentette. Az egyhónapos végpont reanalízise nagyobb javulást igazolt (24%).

Az EPIC és EPILOG vizsgálatokban az abciximab hasonló ischaemiás végpontcsökkenést biztosított stabil anginában, instabil anginában vagy myocardialis infarctus után. Az abciximab-vizsgálatok jobb eredményeket mutattak, mint más GP IIb/IIIa antagonista vizsgálatok. A különbségek egyik lehetséges magyarázata a gyógyszer specifitásában rejlik. Az abciximab hosszabb biológiai felezési idejű, disszociációs állandója alacsonyabb, mint az eptifibatidé és kötődik a vitronectin receptorokhoz is.

A PARAGON (The Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute Coronary Syndromes Events in a Global Organization Network) vizsgálatban magas vagy alacsony dózisú lamifibant alkalmaztak heparinnal vagy anélkül, illetve heparint GP IIb/IIIa antagonista nélkül. A 30 napos elhalálozás, MI vagy reinfarctus nem különbözött az egyes csoportokban. Az eredmények újraértékelésekor az alacsony dózisú, antagonista + heparin csoportban 30%-os csökkenést mutattak ki a placebóhoz viszonyítva.

A PRISM (The Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management) vizsgálatban a tirofiban heparinnal történő összehasonlítása nem eredményezett szignifikáns különbségeket.

A PRISM folytatásában a PRISM-Plusban (The Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited to Very Unstable Signs and Symptoms) a myocardialis necrosis enzimatikus igazolásával vagy szignifikáns EKG-jelekkel prolongált vagy repetitív mellkasi fájdalmú betegekben a mortalitás a tirofiban csoportban 4,6% vs. 1,5% kombináció, vs. heparin 1,1% volt.

A PURSUIT-ban (The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Supression Using Integrilin Therapy) az eptifibatid 1,5%-os abszolút csökkenést okozott a primer végpontban.

A GP IIb/IIIa antagonisták előnyösek acut coronaria-syndromában, 10–30%-kal csökkentik az egyhónapos reinfarctust és elhalálozást, a legnagyobb előnyt a percutan revascularisatióban részesült betegek kezelésekor érték el.

Az iv. heparin adása minden antagonista mellett ajánlott, bár a vizsgálatokban eltérő eredményeket publikáltak a monoterápia vs. kombinációt illetően. Az optimális anticoagulatio szintje még nem ismert.

Az intracerebralis haemorrhagia rizikót a GP IIb/IIIa antagonisták nem fokozzák. Thrombocytopenia 0,2–1,75%-ban fordult elő. Javasolt a kezelés megkezdését követő 2–3 óra múlva és a terápia alatt a thrombocytaszám ellenőrzése.

A GP IIb/IIIa antagonisták az ischaemiás szívbetegségek ígéretes terápiája. Egyenlőre nem tudjuk, melyik antagonista részesíthető előnyben, megválaszolásra vár továbbá az is, hogy az alacsony molekulasúlyú heparin vagy más direkt trombin inhibitorok hatékonyabbak-e, mint a frakcionálatlan heparin GP IIb/IIIa antagonistákkal kombinálva. A per os antagonisták előnye még nem tisztázott. Az OPUS (The Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndrome) vizsgálatban az orbofiban kismértékben fokozta a korai mortalitást.

Együd Ferenc dr.

A dobutamin stressz-echokardiográfia prognosztikus értéke – hosszú nyomon követési idejű tanulmány. Veegh, W., Bachl, Ch. és mtsai (Interne Abteilung Krankenhaus Floridsdorf, Institut für medizinische Statistic und 2. Medizinische Abteilung Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 477–482.

A dobutamin stressz-echokardiográfia (DSE) megbízható és szenzitív terhelési vizsgálatként vált ismertté a coronaria-betegek (CB) diagnosztikájában, jól összehasonlítható a szcintigráfiás és kerékpár-ergometriás terheléssel. *Veegh és munkatársai* vizsgálatukkal arra kerestek választ, hogy a DSE a tünetek alapján CB-re gyanús, illetve CB-ben szenvedő páciensek esetében milyen prognosztikus értéket mutat cardialis esemé-

nyek és intervenciós beavatkozások irányában, mint vizsgálómódszer.

A DSE-n átesett betegek közül retrospektíve 316 (168 ffi, 148 nő, átlagéletkor: 61 ± 10 év) került vizsgálatukba beválasztásra, őket prospektíve követték nyomon átlagosan 28 hónapon keresztül. A DSE elvégzésének indikációját alkotta: *a)* CB klinikai tünetei esetében nem kivitelezhető vagy nem informatív ergometria és/vagy szcintigráfia, *b)* több mint 4 hetes myocardialis infarctus után új keletű coronaria-ischaemia gyanúja esetében nem kivitelezhető vagy nem informatív ergometria és/vagy szcintigráfia. Kizárási kritériumok: *a)* 4 hétnél frissebb myocardialis infarctus, *b)* hemodinamikai effektussal járó vitium, *c)* NYHA IV stádiumú decompensatio, *d)* permanens vagy az anamnézisből ismert recurraló pitvarfibrillatio, *e)* malignus ritmuszavarok az előzményben. A vizsgálatot Sonos 1000 vagy Sonos 2000 (Hewlet Packard) echokardiográfiás készülékkel végezték. A nyugalmi echokardiográfiát követően a betegek dobutamint kaptak 3 perces lépcsőkben 5, 10, 20, 30, 40 gamma/tskg dózisban, végül atropint percenként 0,25 mg frakciókban maximum 1 mg összdózisig. A terhelés célfrekvenciáját: 200/min mínusz életkor értékben határozták meg. A felvételeket a bal kamra 14 szegmensmodellje alapján értékelték, a szegmensek detektált mozgása szerint normál, hipokinetikus, akinetikus vagy diszkinetikus formába sorolták a falmozgászavart.

A nyugalmi echokardiográfia és a DSE alapján a betegeket 5 csoportba osztották: 1. normál (NN – sem nyugalmi, sem terhelésre jelentkező falmozgászavar nincs), 2. normál-ischaemiás (NI – nyugalmi falmozgászavar nincs, terhelésre falmozgászavar jelentkezik), 3. abnormál-normál (AN – nyugalmi falmozgászavar, terhelésre újabb falmozgászavar nem jelentkezik), 4. abnormál-ischaemiás (AI – nyugalmi falmozgászavar, terhelésre újabb falmozgászavar alakul ki), 5. inkonkluzív (C – fentiekbe nem besorolható lelet, például a célfrekvenciát nem érték el, vagy angina miatt a vizsgálat korai fázisban megszakításra került). A DSE 161 esetben volt NN, 27-ben NI, 55-ben AN, 54-ben AI és 19 beteg került C csoportba.

A DSE eredménye alapján alkotott csoportokban elvégzett intervenciók és koronarográfia, valamint major cardialis események gyakorisága (%)

Csoportok	PTCA-Stent	CABG	Myocardialis inf.	Halál	Koronarográfia
NN (n = 157)	2	2	2	1	10
NI (n = 27)	11	30	4	4	70
AN (n = 55)	9	13	7	7	33
AI (n = 50)	16	22	2	10	54
C (n = 18)	0	11	0	6	28

A nyomon követés külső kérdező segítségével (aki nem ismerte a DSE eredményét) történt telefonon keresztül vagy telefonkontaktus hiányában kérdőív postázásával (a szerzők a kérdőív tartalmát nem részletezik). Az átlagos 28 hónapos nyomon követési idő alatt 23 betegnél lépett fel cardialis esemény: 10 betegnél myocardialis infarctus, 13 betegnél halál. 50 páciens esett át intervenciós beavatkozáson, 19 percutan transluminalis coronaria angioplasticán (PTCA) stent beültetéssel vagy anélkül, 31 betegnél történt coronaria bypass műtét (CABG).

A vizsgálat legfontosabb eredményeit táblázatban foglalták össze a szerzők.

Eredményeiket összegezve *Veegh és mtsai* arra a következtetésre jutottak, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a nyugalmi echokardiográfia és a DSE negatív eredményű volt (NN csoport) alacsony cardialis eseményráta igazolódott ($p = 0,03$), az intervenciós beavatkozások gyakorisága ugyancsak kisebb volt ($p = 0,0001$). Más irodalmi adatokkal egybehangzóan a szerzők azt találták, hogy a nyugalomban pozitív echokardiográfia és a DSE-vel indukálható falmozgászavar esetén a betegek igen magas rizikóval rendelkeznek a cardialis események irányában. Megjegyzik, hogy klinikai szempontból szerencsésebb lenne, ha pozitív, illetve negatív DSE értékelés helyett károsodott, illetve nem károsodott bal kamra funkció nomenclaturát alkalmaznának. A dobutamin stressz-echokardiográfia jó prognosztikus értékkel alkalmazható a cardialis események gyakoriságának megítélésében.

Mühl Diana dr.

Diabetes és a cardiovascularis események előfordulása hypertoniás betegeken. Alderman, M. H., Cohen, H., Madhavan, S. (Dept. of Epidemol. and Soc. Med., Albert Einstein Coll. of Med., 1300, Morris Park Ave, Room 1311 Belfer ECHS, Bronx, NY 1041, USA): Hypertension, 1999, *33*, 1130–1134.

Ismeretes, hogy a hypertonia és a diabetes gyakran társul egymással és mindkettő fokozott veszélyeztetettséget jelent a cardiovascularis rendszerre. A bronxi szerzőcsoport 20 év alatt végzett vizsgálat során tájékozódott kezdettől enyhén vagy mérsékelten hypertoniás (kezelt) 6886 egyénen arról, hogy diabetes egyidejű jelenléte mennyiben befolyásolja cardiovascularis események felléptét. Az átlagos nyomon követés 6,3 év volt.

A hypertoniások diabeteses előzménye során kiderült, hogy 7,4%-ban a kórelőzményben szerepeltethető diabetes. Megnézték a betegeket az induláskor mért vércukorszintek szerinti csoportosítás alapján is (< 6,1, 6,1–7,74 és ≥ 7,75 mmol/l-es éhomi vércukorszint). A nyomon követési idő során 411 cardiovascularis esemény (legtöbb közülük a myocardialis infarctus, illetve a stroke) és 117 nem cardiovascularis történés fordult elő.

Az induláskor mért fenti vércukorszintek figyelembevételével a betegek kezelése során regisztrált vércukorszint arányosan növekedett az indulási értékkel: a legalacsonyabb csoportban 3,2%-os lett a ≥ 7,75 mmol-os érték, a már induláskor 16,1%-os ≥ 7,75 mmol/l-es szint 60,8%-ra növekedett. A betegek között domináltak a férfiak, nekik volt kifejezettebb a balkamra-hypertrophiájuk, az induláskor mért magasabb vérnyomásuk, valamint dohányzási szokásaik. A diabeteses kórelőzményt tekintve viszont a nők vezettek.

A megfigyelési idő alatt a cardiovascularis történések incidenciája kétszer volt több a diabeteses előzményűek között, a korban és nemben

egyeztetett cardiovascularis események incidenciája ugyancsak kétszer volt magasabb a már induláskor is magasabb vércukrú csoportban. Multivariációs analízissel egyértelműnek bizonyult, hogy a legfőbb rizikótényezőnek a diabeteses előzmény tekinthető, s csak utána következik az életkor, a férfi nem, a cardiovascularis kórelőzmény, a dohányzás, valamint a magasabb koleszterinszint. Azt is megvizsgálták, a kezelés során alkalmazott diuretikus terápia befolyásolja-e a cardiovascularis történések incidenciáját. Az eredmény egyértelmű volt, a gyakran használt diuretikus terápia során az induláskor legmagasabb vércukorszintű betegek között növekedett az incidencia leginkább.

Az eredmények egyértelműen alátámasztják, hogy hypertoniás betegek cardiovascularis történések incidenciáját a kórelőzményben egyidejűleg szereplő diabetes jelentősen fokozza, és fontos kockázati tényezőnek számít.

Iványi János dr.

Endotoxin és immunaktiváció idült szívbetegségben: prospektív csoportvizsgálat. Niebauer, J. és mtsai (Cardiac Medicine, Nat. Heart and Lung Inst., Imperial College School of Med., London, Nagy-Britannia, Kardiologie, Herzzentrum der Univ., Leipzig; Ints. für Med. Immunologie, Universitätsklinikum Charité, Berlin, Németország; Heart Science Center, Harefield Hospital, Nagy-Britannia; Inst. für Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Charité, Berlin: and Franz-Volhard-Klinik am Max-Delbrück Zentrum für Molekulare Med., Charité, Campus Berlin-Buch, Berlin, Németország): Lancet, 1999, *353*, 1838.

Krónikus szívbetegekben észlelt tünetek közül ismert az ún. cardialis cachexia, ami az immunrendszer-aktiváció következménye lenne. A betegek szívizomzatában a TNFα (α tumornekrózis faktor) fokozott expresszióját észlelték szívátültetésekben. Viszont nem találtak összefüggést a patogén folyamat és a citokintermelés között. Az már ezelőtt is valószínűnek tűnt, hogy idült szívbetegekben bakteriális endotoxinoknak van valamilyen szerepük az immunrendszer aktiválásában. A vénás pangás következtében fokozódik a belek permeabilitása baktériumokkal és endotoxinokkal szemben, ilyképpen a keringésbe jutnak. A vérkeringésben a lipopoliszacharid ún. lipopoliszacharidhoz kötődő fehérjékhez kapcsolódik (LBP). A lipopoliszacharid-LBP komplex aztán interakcióba lép a CD14 membránfehérjével és Toll-szerű jelzőreceptorokkal, ami elindítja az egész folyamatot, aminek fokozott citokintermelés lesz a következménye, amit a szerzők szemléletes sémás ábrán ismertetnek. A CD14 receptor extracelluláris doménja aztán leválik, és az emelkedett se. koncentráció következtében létrejön az endotoxin-sejt interakció. A lipopoliszacharid-LBP ráció éppen ezért az immunstimulusban kulcsfontosságú. Emelkedett LBP-koncentráció észlelhető akut-fázis reakcióban, amiről kiderült, hogy a lipopoliszacharid-effektust teljesen felfüggeszti. Ezenkívül nagy koncentrációjú szolubilis CD14 lényegesen fokozott TNFα és szolubilis TNF receptor-1 és receptor-2 koncentrációval és intracellularis adhaesiós 1-molekula emelkedéssel jár együtt. Mivel a bélfalödéma közvetlenül nem mérhető, a betegeket a vénás pangás hiányában, illetve jelenlétében vizsgálták, aminek közvetlen tünete a nagyvérköri ödéma. A cél az volt, miképpen változik az endotoxin- és citokin-koncentráció idült szívbetegekben akut exacerbatiós szakban és tartós diuretikus kezelés után. Összesen 14 egészséges önkéntes személyt és 40 beteget vizsgáltak, utóbbiakat aszerint, volt-e nagyvérköri ödémájuk vagy sem (20–20 beteg). A betegek demográfiai adatai nagyjából azonosak voltak, a kórfolyamat ISZB és idiopathiás cardiomegalia. A laboratóriumi vizsgálatok se. nátrium, se. kreatinin, urea, húgysav és aspartat aminotransferase értékeit táblázatban tüntetik fel a lymphocyta profillal együtt (CD4, CD8, CD4/8 ráció, CD4/25 ráció és CD8/25 ráció). Endotoxin-koncentráció dekompenzált szívbetegekben volt a legmagasabb a kompenzált betegekével és kontrollokkal összehasonlítva. A dekompenzáltakban ugyancsak magasabb volt a C-reaktív protein, TNFα és szolubilis TNF-receptor-1 és receptor-2, valamint IL-6, szolubilis CD 14. Szolubilis CD14 szignifikánsan korrelált az endotoxinnal. Minden szívbetegben CD14 és TNFα összefüggést találtak TNF-receptor-1-gyel együtt. Viszont ez nem volt kimutatható a kreatinin- vagy urea-koncentráció és a lipopoliszacharida plazmakoncentráció, akárcsak a vesefunkció markereinek a változása és a lipopoliszacharidák között.

Intenzív diuretikus kezelés után – átlagosan 23 nap – a betegek állapota a testsúlycsökkenés és funkcionális NYHA stádium javulásában mutatkozott. Az így vizsgált 10 beteg közül az endotoxin plazmakoncentrációja a felére csökkent. A lipopoliszacharid-koncentráció változása szignifikáns volt a gyulladásos markerekkel együtt (többek közt procalcitonin, IL-6 és C-reaktív protein) és későbbi kontroll során sem változott. Az endotoxin komplex az LBL, CD14 és Toll-receptorok útján a monocytákat és szöveti macrophagokat aktiválja, ami TNFα és egyéb citokinek termelését vonja maga után; arra már régebbi vizsgálatok is utaltak, hogy fokozott CD14-koncentráció endotoxaemiával jár együtt. Az endotoxin plazma-felezési ideje rövid (10–30 perc), ami megmagyarázza, hogy szolubilis CD14-koncentráció miért van szorosabb kapcsolatban a citokinekkel, mint az endotoxin-koncentráció.

Tény azonban, hogy a kapott endotoxin-koncentráció alacsonyabb volt, mint szeptikus shockban. Mivel idült szívbetegségben nincs akut infekcióra utaló jel, a folyamat transzlokációval kapcsolatos és ez inkább endotoxinra, mint baktériumra érvényes. Annak ellenére, hogy intenzív diuretikus terápia hatására az endotoxin-koncentráció rendeződött, ez nem volt párhuzamos a plazmacitokinek csökkenésével. A talált effektus monocyták és macrophagok tartós stimulációjával lenne magyarázható a klinikai állapot rosszabbodásában, mikor nagyvérköri pangás van jelen. Az emelkedett TNFα-koncentráció idült szívbetegség végstádiumában a szívizomsejtek vagy szöveti macrophagok fokozott citokin-releas következménye lipopoliszacharidák hatására, ami tulajdonképpen decompensatio vagy hiperszenzitív szívizomsejtek következménye.

Endotoxinnal szembeni monocyta- vagy macrophag-tolerancia in vivo és in vitro kiváltható és elég gyakori súlyos sérülés után. A lipopoliszacharid hiposzenzitivitás egyik meg-

határozó mediátora az IL-10, aminek szérum tükre alacsonyabb volt, ha a betegek kompenzáltak voltak. Fokozott stressz a coronariákban és szöveti hypoxia, valamint hormonális katabolikus és anabolikus egyensúlyzavar eredményeképpen immunológiai hiperszenzitív állapot jön létre. Az endotoxin tehát meghatározó citokinstimulus nemcsak a szívben, hanem a periférián is, ha nincs ödéma. Stabil állapotú járóbetegekben fokozott citokin-koncentrációt nem észleltek, ami arra utalna, hogy a periférián észlelt emelkedett plazmakoncentrációnak nem a cardialis termelés a legfőbb és egyedüli forrása. Perifériás hypoxiában a fokozott oxidatív stressz párhuzamos a szolubilis TNF-receptor-1 és receptor-2 koncentrációval. Ezek szerint nem a hypoxia a legfontosabb citokin trigger. Az emelkedett IL-6 plazmakoncentráció perifériás hypoxia következménye idült szívbetegségekben, arra viszont nem találtak adatokat, hogy hypoxia hatására emelkedett TNFα, procalcitonin vagy szolubilis TNF-receptor-1 és receptor-2 koncentráció jönne létre. A szolubilis CD14 receptorok az endotoxin effektust jelzik, de a hypoxiát nem.

Bakteriális endotoxin meghatározó stimulus lehet idült szívbetegek immunaktivációjában.

A vizsgálatok viszont kezdeti stádiumban vannak, bővítésükre szükség lenne. Ennek ellenére új távlatokat nyit, ami a bélbaktériumok elpusztítására irányul, akár a transzlokáció folyamatára, az endotoxinra, az immunkompetens sejtekre, illetőleg mindegyikre.

Bán András dr.

Nefrológia

Lupus erythematosushoz társuló membranosus nephropathia akut veseelégtelenséggel. Pauli-Magnus, C., Mettang, T. és Kuhlmann, U. (Abt. für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Robert-Bosch-Krankenhaus, Auerbachstr. 110, 70376 Stuttgart, NSZK): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 788–792.

A szerzők egy húszéves, mindaddig egészséges nőbeteg esetét ismertetik, aki 10 kg-os súlygyarapodás, szemhéj- és bokaoedemák miatt jelentkezett orvosánál. A laboreredmények nephrosis szindrómára utaltak, 13,6 g/die proteinuriát, 12 g/l-es hypalbuminaemiát észleltek. A szérumban antinukleáris antitesteket, anti-DNS, antikardiolipin ellenanyagokat mutattak ki. Microcyter-hipokróm anaemiát, leukopeniát, gyorsult szedimentációt, a protein-elektroforézis során az albuminfrakció csökkenését, a gamma-globulin fokozódását mutatták ki. A koleszterin, triglicerid és húgysav szintje magasabbnak bizonyult. A hisztológiai vizsgálat során szisztémás lupus erythematodeshez társuló (WHO beosztás szerint Vd típusú) membranosus glomerulonephritist igazoltak.

A leletek alapján a lupusnephritis diagnózisát állították fel. A beteg szájon át napi 100 mg prednisolont, intravénásan furosemidet kapott, kumarinnal antikoagulálták. A terápia eredménytelensége miatt a furosemid dózisát 250 mg/die-ig növelték, 5 mg metolazonnal kombinálták, több alkalommal albuminszubsztitúcióban is részesült. Osztályos felvételét követő két hét múlva akut veseelégtelenség tünetei bontakoztak ki, így hemodialízis megkezdése indokoltnak tűnt. Intravénás cyclophosphamid lökéskezelést (30% feletti GFR-nél 0,75, ez alatt 0,5 g/m^2 adagban, havonta) indítottak, szájon át 70 mg prednisolont adtak. A kezelés hatására a nephrosis klinikai jelei gyorsan javultak, a proteinuria hat grammra csökkent, a vesefunkciók normalizálódtak. Három hét után a hemodialízis is abbahagyhatóvá vált. A szteroid fenntartó adagja 7,5 mg maradt. 9 hónap elteltével a fehérjeürítés 0,75 g/nap volt.

Membranosus glomerulopathiák okozta akut veseelégtelenség esetén mindig ki kell zárni a lupuseredetet. Ennek kórjóslata ugyanis messze kedvezőbb, mint a primer kórformáké.

Vaslaki Lajos dr.

Immunológia

Hypersensitiv vasculitis mint akut has okozója. Hanelt, S. és mtsai (Abteilung für Chirurgie, II. Medizinische Abteilung mit Rheumatologie und Immunologie, Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Pathologisch-Bakteriologisches Institut, Kaiser-Franz-Josef-Spital der Stadt Wien): Wien. Klin. Wochenschr., 1999, *111/6*, 226.

Négytagú család tyúkhús fogyasztása után akut gastroenteritisben megbetegedett. Hárman 24 órán belül teljesen rendbe jöttek, a 18 éves fiúnál öt nap alatt váltakozó erősségű hasi panaszok jelentkeztek. Bár a hányás és hasmenés megszűnt, a széklete fekete színű lett.

Heves peritonealis fázisok váltakoztak panaszmentes időszakokkal. A fehérvérsejtek száma 25 000, hyponatraemiás (126 mmol/l), a CRP 181 mg/l, a szérum-összfehérje alacsony (49 g/l). Normális diuresis mellett a vesefunkció paraméterei kórosak (BUN 59 mg/dl, proteinuria). A rtg. és az UH szabad hasűri folyadékot jelzett. Ezek után laparotomiát végeztek.

A műtét folyamán ascitest és a vékonybél 5–10 cm-es szegmentumaiban gyulladást találtak, fibrinlepedékkel és vérzékeny serosával. Az enyhén lobos appendixet szövettani vizsgálat végett eltávolították és a kiöblített hasat bezárták.

A következő órákban a beteg szeptikus shockba került, ezért relaparotomisálták. A szegmentális gyulladásos területek elhatárolódtak, lividen elszíneződtek és a faluk megvastagodott. Gyulladásos bélbetegséget tételeztek fel, mint például a Crohn-féle autoimmun folyamat. A diffúz peritonitis miatt kétoldali laparostoma elkészítése után elkezdték az öblítő kezeléseket.

A bakteriológiai vizsgálat az intraabdominalis kenetekben Enterococcusokat, Staphylococcusokat, Corynebacteriumot, a székletben Clostridium difficilét mutatott ki.

A szövettan nagyfokú fibrinoid nekrotizáló vasculitist diagnosztizált, eptheloid sejtes granulomatosus reakcióval és ulcerosus phlegmonosus appendicitissel. A B-lymphocyták száma magas (1263), a komplement szintje (C3, C4) alacsony.

A differenciáldiagnosztikában felmerült a panarteriitis nodosa, a Wegener-granulomatosis, a Churg–Strauss-szindróma, továbbá internacionális konzílium után a hypersensitiv angiitis, az óriássejt-arteriitis és a granulomatosus vasculitis lehetősége. Kizárásos alapon a hypersensitiv angiitis mellett döntöttek, és a betegnek a

8. posztoperatív naptól nagy adagban intravénásan methylprednisolont adtak. Hat nap múlva az addig 39,3 °C kontinuális láz 37 °C-ra esett.

A posztoperatív szakban a beteg intenzív terápiában részesült: volumenpótlás, dopamin, lélegeztetés, antibiotikumok stb. A permigációs peritonitisét folyamatos átöblítésekkel kezelték.

A beteg 36 napig feküdt a kórházban. A cortisont 15 hónap múlva hagyták el fokozatosan. A férfi ezóta jól van, immunológiai betegségének semmi jele.

Kollár Lajos dr.

Tüdőgyógyászat

A lihegő könyvelő, aki felfújta a léggömböket. Thomeer, M. és mtsai (Division of Pulmonary Dieases, University Gasthuisberg, Leuven, Belgium): Lancet, 1999, *354*, 124.

1998. szeptemberében soha nem dohányzó 34 éves könyvelő férfi egy éve tartó száraz köhögéssel és terheléskor fellépő lihegéssel jelentkezett. Pornak és füstnek nem volt kitéve. Amatőrként bűvészkedett, gumigömböket fújt fel és velük figurázott. 1987-ben bűvész-világbajnokságon is versenyzett. Évenként kb. 10 000 ballont fújt fel, amelyek száma hetenként 3000-rel nőtt, később évi kb. 150 ezer lett.

1988-ban nem sorozták be katonának, mert a mellkasröntgen sarcoidosisnak véleményezett kétoldali beszűrődést talált. Tüdőgyógyász vizsgálta, de kezelést nem kapott. Ekkor panaszai nem voltak, és az ország legrangosabb kézilabdacsapatában játszott.

A mellkasröntgen kétoldali beszűrődést mutatott hörgi szóródással. A CT a felső lebenyekben még homályt, a hilusokban nodularis infiltratumokat jelzett. A tüdőfunkciótesztek obstruktív képre utaltak. A transbronchialis biopszia normális epithelt, az alatta lévő stromában részben fibrotikus, nem nekrotikus granulomákat igazolt. A bronchoalveolaris lavage-ban mono- és multinuclearis macrophagok láthatók, bennük kettősen fénytörő polygonalis pálcikákkal. A beteg által készített hat ballonban átlag 8 mg talkumot mutattak ki.

Mind a beteg, mind a szerzők kétségbe vonták, hogy ez az expozíció vezetett tüdőbetegségéhez, ezért felkérték a bűvészt ballonok felfúvására és műszerrel mérték a belégzett talkum mennyiségét. 219, tüdővel felfújt léggömbben a gravimetria 1,2 mg/m^3-nek jelezte az expozíciót, míg 216 automatikus pumpával készült ballonban ez az érték 0,48 mg/m^3 volt.

Ezek után a betegnek a bűvészkedés megszüntetését és methylprednisolon szedését javasolták. 1999 májusában a tüdőfunkció-tesztek normalizálódtak.

A talkum háromféle károsodást okozhat a tüdőben: nodularis laesio, diffúz interstitialis fibrosis és idegentest granulomatosis. A granulomatosis a sarcoidosist utánozhatja.

Kollár Lajos dr.

Pszichiátria

A depresszió neurobiológiája. Nemeroff, C. B. (Emory University School of Medicine, USA): Scientific American, 1998. június, 42–49.

A klinikai depresszió lényegesen különbözik attól a szomorúságtól, amit az emberek normálisan érezhetnek. A kóros depresszió nehezíti a gondolkodást, veszélyes, és a mindent hatalmába kerítő bánat számos egyéb tünettel társul. A kezdeti triggermechanizmusoktól eltekintve a depresszió végső közös kialakulási útja az agy biokémiai változásaival jár együtt. Jelenleg léteznek olyan biológiai markerek, amelyek összefüggenek a depresszióval. Ezek a biológiai markerek azonban még a depressziósokban is eltérően viselkednek, ezért individuálisan kell meghatározni a depressziós beteg markerprofilját. Jelenleg számos antidepresszívum létezik, ennek ellenére a depresszió kezelése további tökéletesítésre szorul. Sokáig szenvedhet a beteg, míg eltalálják a megfelelő gyógyszert. A betegség ugyanakkor elég gyakori. Az USA-ban a férfiak 5–12%-a és a nők 10–20%-a depressziós valamikor az élete folyamán. A depressziósok 15%-a suicidiumot kísérel meg, így a halálokok között a 9. helyen szerepel ez a betegség. 1992-ben az USA-ban a kórkép 43 milliárd USA-dollár kiesést okozott a népgazdaságnak a munkaképesség csökkenése miatt.

Régóta ismert, hogy a depresszió és a mániás depresszió előfordulása halmozódhat a családban. Az elmúlt 20 évben a genetikusok a 11., 18. és 21., valamint az X kromoszómán találtak olyan gént, amely a betegség iránti hajlam fokozásában részt vehet. Ezeket a vizsgálatokat ugyanakkor vagy nem tudták megerősíteni, vagy jelenleg van folyamatban az ellenőrzésük.

Más kutatók a neurotranszmitterek viselkedésére koncentrálnak, amire az 1950-es évektől irányult a depressziót vizsgálók figyelme. Ekkor derült ki, hogy a reserpin, ami kiüríti a szinapszis szerotonin, noradrenalin és dopamin raktárait, depressziót provokálhat. Ez a felismerés vezetett a monoaminoxidáz-bénítók kifejlesztéséhez, ami az antidepresszívumok első csoportja volt. Az 1960-as években *Joseph J. Schildkraut* dolgozta ki a Harvard Egyetemen a depresszió „katecholamin" hipotézisét. Elmélete szerint az agyban a noradrenalin-hiány depressziót, emelkedése mániát provokál. Ezt az elméletet azóta finomították, de a noradrenalin agyi szintjének csökkenése számos vizsgálat szerint valóban együtt járhat a depresszióval, bár nem mindenkinél. Az agyi noradrenalin döntően a locus coeruleusban keletkezik, mely mag számos agyi struktúrát lát el szinapszisokkal, köztük az emóció szabályozásában részt vevő képleteket. A noradrenalin reuptake-gátlók hatásos antidepresszívumok, ami alátámasztja a hipotézist.

Az 1960-as években *Arthur J. Prange* az Észak-Karolinai Egyetemről és *Alec Coppen* az Angol Orvostudományi Kutatóintézetből a depresszió szerotonin-hiányos elméletét dolgozta ki. Szerintük tehát a betegség másik oka a szerotonin agyi szintjének a csökkenése lehet, ami egyébként kiválthatja az agy noradrenalin-tartalmának a csökkenését. A szerotoninerg idegi körök valóban gátolhatják a noradrenerg neuronok szignalizációját. A szerotonint termelő neuronok a raphe magokban vannak, és innen a pályák a legkülönfélébb agyi régiókba futnak. Olyanokba is, amelyek a noradrenerg mechanizmusok szabályozása alatt állnak. Számos tény támasztja alá a depresszió szerotonin-hiányos elméletét. A depressziósok, különösen a suicidiumot elkövetők liquorában a normálisnál kisebb a szerotonin bom-

lásterméke. A depressziósoknak kevesebb szerotoninerg neuronjuk van. Posztmortem vizsgálatokban a szerotonin-2-receptorok ugyanúgy, mint a noradrenalin-receptorok, nagyobb számban fordulnak elő az agyban, amit a két neurotranszmitter hiányára adott kompenzatorikus reakcióként értelmeznek. Az 1980-as években a Prosackal kezdve szelektív szerotonin reuptake-gátló antidepresszívumokat fejlesztettek ki, melyek kitűnő hatása szintén alátámasztotta a depresszió szerotonin-hiányos elméletét. Érdekes, hogy ebben a betegségben a trombocitákon a normálisnál kevesebb a szerotonin reuptake-transzporterek száma. A depressziósok trombocitája jobban aktiválható különböző szignálokkal, a szerotonin ugyanakkor mérsékeli ezeket a reakciókat.

A depressziósok abnormális agyi noradrenerg és/vagy szerotoninerg működése a betegek hormonális szabályozását is megváltoztatja. A betegek alacsonyabb növekedési hormon válasszal reagálnak azokra a szerekre, amelyek ennek a hormonnak az elválasztását stimulálják. Alacsonyabb a TRH indukálta TSH válasz is. Sokszor a nem diagnosztizált thyreoidea-funkciócsökkenés az oka annak, hogy a depressziósok nem reagálnak az antidepresszívumokra. Az 1960-as évek végétől az 1970-es évek elejére az is kiderült, hogy a betegségben fokozott a kortizol elválasztása. Ennek a hypothalamo-hypophyseo-adrenalis tengely hiperaktivitásnak a hátterében a depressziósok fokozott corticotropin-releasing factor (CRF) elválasztása áll, amit mind az elektrokonvulzív, mind a gyógyszeres antidepressziós terápia csökkent. A CRF az agyban az állatokban a depresszióhoz hasonló tüneteket okoz (alvászavart, étvágytalanságot, csökkent libidót és szorongást).

A neurobiológusok még nem tudják, hogyan működnek együtt a genetikus, neurotranszmitter és hormonális diszfunkció faktorai a depresszió kialakításában. A kutatások arra utalnak, hogy akinek gyerekkorában pszichotraumája volt, az felnőtt életében könnyebben depresszióssá válhat. A szerző ezt a depresszió stressz-diatézis modelljének nevezi. A genetikai hajlam léte a depresszióban azt jelentheti, hogy egyesek nagyobb transzmittercsökkenéssel vagy magasabb stresszhormon-elválasztással reagálnak a stresszre. Ez önmagában azonban még mindig kevésnek tűnik a depresszió kialakulásához komoly stressz hiányában. Ahhoz, hogy enyhe reaktiváló hatások klinikai depresszióhoz vezető nagymértékű transzmitterszint-változásokat eredményezzenek, az is kell, hogy a személyt gyermekkorában pszichotrauma érje. A gyerekkorukban stresszhatásnak kitett patkányok ugyanis felnőttkorban sokkal nagyobb CRF-produkcióval reagáltak a szokásos stresszre, mint a normálisak. Ezt majmokon is megerősítették. Ezeknek az állatoknak az agyában a CRF-receptorok száma is nőtt. Ha az így kezelt patkányt szelektív szerotonin reuptake-gátló antidepresszívummal kezelik, hiperaktív stresszreakciója normalizálódik. A gyermekkori pszichotraumák nagyon gyakoriak. Az USA-ban csak 1995-ben több mint hárommillió gyereket bántalmaztak vagy hanyagoltak el. Ha sikerülne megfelelően vizsgálni a felnőttek CRF-mechanizmusainak viselkedését, ki lehetne szűrni a depresszióra hajlamos egyéneket. Valószínű, hogy a depresszió stressz-diatézis modellje nem magyarázza az összes megbetegedés kialakulását. Mindenesetre a CRF-receptor-blokkolóknak van antidepresszív hatásuk, előbb-utóbb gyógyszer lesz belőlük.

Az utóbbi 15 évben előrehaladás történt a depresszióval kapcsolatos agyi struktúrák megismerésében is. Különösen az idős mániás depressziósok subcorticalis fehérállományában lehet látni a hangulatzavarral kapcsolatba hozható elváltozásokat a basalis ganglionokban, a thalamusban és az agytörzsben az MRI-n. Ezek többnyire idegsejthiányok, de azt nem tudni, milyen típusú sejt hiányzik. Számos agyi képlet kisebbé válik depresszióban. Ilyen a hippocampus, amelyik különösen idős depressziós nőkben kisebb. Az eredmény megfelel annak a megfigyelésnek, mely szerint állatokban a stressz okozta tartós hypercortisolaemia a hippocampus sejtjeinek a pusztulását okozza. Valószínűleg ezek között vannak olyan sejtek is, amelyek szerotoninra vagy noradrenalinra reagálnak. A PET-vizsgálatok szerint a bal amygdala fokozott működése növeli a fogékonyságot a depresszió iránt. Depresszióban a bal prefrontális kéreg és a bal amygdala fokozott működését találták a PET-en.

Sokat kell még tenni a depresszió neurobiológiájának kutatása terén, bár már most is vannak reményt keltő eredmények. A CRF-receptorok antagonistái mellett bizonyos specifikus szerotonin-receptor aktiváló szerek is erős antidepresszívumok, de ugyanakkor nem befolyásolják a depresszióban szerepet nem játszó szerotoninerg mechanizmusok működését.

[Ref.: A szerző a világ egyik legkiemelkedőbb depresszió-kutatója. Ő dolgozta ki a depresszió stressz-diatézis elméletét, ami, ha igaz, azt jelenti, hogy a gyerekkori pszichotraumák megelőzésével csökkenteni lehet a felnőttkori depressziók előfordulásának valószínűségét. Nemeroff vizsgálatai azt bizonyították, hogy a CRF közvetlen szerepet játszik a depresszió patogenezisében, a neurotranszmitterek funkciózavara mellett. Az eredmények alapján került a terápiás fegyvertárba az antiglükokortikoid hatású antidepresszívumok csoportja, jelenleg folyik a CRF-receptor antagonisták tesztelése.]

Molnár Gábor dr.

A TRH-val kapcsolatos alap- és alkalmazott kutatásból következő heurisztikus depressziómodell. Sattin, A. (UCLA Department of Psychiatry and Behavioral Sciences and Brain Research Institute, Los Angeles, California): Thyroid, 1998, *8*, 957–962.

Az idegvégződésekben az 1970-es évek óta mutatják ki a TRH-t, ami egy emóciót szabályozó molekula. A TRH-t az 1960-as években identifikálta és szerkezetét meghatározta *Guillemin és Schally.* 500–1000 μg TRH intravénásan gyors hangulatjavulást eredményez, a hatás 3 napig tart. A vérben piroglutamil-aminopeptidáz található, ami bontja a hormont. 500 μg TRH intrathecalis adása a terápiarezisztens major depressziók remisszióját eredményezte, a hatás 1–2 napig tartott. A liquorba adott TRH hatása nagyobb, aminek az lehet az oka, hogy a TRH bomlásának felezési ideje a liquorban kétszer hosszabb (22 perc), mint a vérben (13 perc). A depressziósok 25–60%-ában csökkent a TRH indukálta TSH válasz

nagysága. Úgy tűnik, hogy a TRH-receptorok alulszabályozottak depresszióban, ezt kimutatták izolált hypophysealis thyrotroph sejteken és in vivo a limbikus előagyban görcsöket követően (erről a struktúráról azt tartják, hogy részt vesz a TRH-elválasztás szabályozásában). Két tanulmány magasabb TRH-szintet talált depresszióban a liquorban, míg egy vizsgálat ezt nem erősítette meg. A TRH indukálta TSH-válasz abszolút normális férfi alkoholistákban is csökkent. A klinikai adatok tehát arra utalnak, hogy a TRH-elválasztás szabályozása változik depresszióban és alkoholistákban.

A patkányok Porsolt típusú erőltetett úszási tesztje a depresszió egyik állatmodellje, ahol az antidepresszívumok hatását próbálják ki. A TRH ugyanúgy fokozta ebben a tesztben az úszási tevékenységet, mint az antidepresszívumok. A szerző 1981 óta vizsgálja az elektrokonvulzív shock (ECS) hatását az agy TRH-szintjére. Érdekes, hogy a magas TRH-tartalmú hypothalamus, lateralis septum nem reagál a hormon változásával ECS-re. A striatumban az ECS-nek sincs hatása a TRH-ra. Ezzel szemben a hippocampusban, amygdalában, entohirnalis cortexben és a pyriformis (olfactoros) cortexben ECS-re mindig emelkedik a TRH-szint. Az ECS a cortexben is TRH-emelkedést okoz, főleg az elülső, frontális régióban. Krónikus ECS adását követően a TRH-emelkedés két hétig is megfigyelhető az agyban. Az ECS megszünteti a prepro-TRH fehérje génrepresszióját, amiből a TRH keletkezik. Ez a folyamat az aktivátor protein-1 (AP-1) segítségével történik. Krónikus ECS hatására az AP-1 komplex olyan két Fos-hoz tartozó antigént (Fras) tartalmaz, amelyek nincsenek jelen egyszeri ECS-t követően, és 7 napig kimutatható ez a változás a patkány hippocampusában és cortexében. Érdekes, hogy az antidepresszívumok, tehát a gyógyszerek nem okoznak változást az agy TRH-szintjében.

Az erőltetett úszási tesztben maga az úszás is emeli kissé a TRH és közvetlen prekurzora, a TRH-Gly szintjét a hippocampusban, entohirnalis cortexben, pyriformis (olfactoros) cortexben és az elülső cortexben, míg a striatumban nem okoz változást. Az ECS növelte ezekben a régiókban a TRH-szintet. Minél magasabb volt a TRH-szint az ECS-t követően az agyi régiókban, annál hosszabb ideig úsztak az állatok. A prepro-TRH proteinből nemcsak TRH és TRH-Gly keletkezik, hanem a Ps4 jelű dekapeptid is. Az ECS indukálta Ps4-emelkedés a különböző agyi régiókban korrelált a TRH- és TRH-Gly-növekedéssel. ECS-t követően a Ps4-szint emelkedett a hippocampusban, amygdalában, entohirnalis cortexben és a pyriformis cortexben, de nem változott a striatumban és az elülső cortexben. A Ps4-tartalom szignifikánsan korrelált az úszási kedvvel a hippocampusban, amygdalában és az entohirnalis cortexben, ugyanúgy, mint a TRH- és a TRH-Gly-szint. A Ps4 stimulálja a TRH hatását a TSH-szint-emelkedés indukálásánál és a TRH okozta gyomorsav-elválasztást is fokozza, ami akkor következik be, ha a TRH-t a dorsalis motoros vagus magba juttatják.

A 22 aminosavból álló prepro-TRH/178-199/peptid a TRH-val együtt képződik és corticotropin-release gátló faktornak (CRIF) nevezik, mert gátolja a corticotropin-release factor (CRF) elválasztását. A CRIF és a CRF más-más receptorokon fejti ki hatását az ACTH elválasztására. Intraventricularisan adva a CRIF gátolja a nyílt területen mutatott stressz-viselkedést. A CRF hatása ismerten depressziogén. A terápiás elektrosokk tehát, amelyet a depresszió kezelésében alkalmaznak, emeli a TRH-szintet, a TRH-hatást fokozó Ps4-szintet és a CRF-hatást gátló CRIF-szintet az agyban. Ezek az effektusok mind antidepresszív hatásúak.

Mind az antidepresszív gyógyszerek, mind az elektrosokk-kezelés csak 2–6 hét után okoz antidepresszív hatást. Ezzel szemben a TRH- és az alvásmegvonás rögtön hangulatjavulást eredményez. A TRH együt fordul elő a glutamáttal a limbikus rendszer glutaminerg neuronjaiban, közelebbről a hippocampus granulasejtjeinek nagy piramis sejtjeiben (CA). A TRH gátolja a hippocampus sejtjeinek K^+ stimulálta glutamát kiáramlását. A TRH posztszinaptikusan gátolja a glutamát aktiválta NMDA, AMPA, feszültségregulálta csatornák és a feszültségregulálta K^+ ioncsatornák kalciuminfluxát. A szerző szerint tehát a TRH egy önszabályozó rendszerben játszik szerepet, amely a glutaminerg neuronok kisülését szabályozza.

Másrészt a szerző szerint a depressziósokra a limbikus rendszer hyperarousalja jellemző, ami a glutaminerg működésfokozódás következménye. Egyrészt a depressziósok alvásából hiányzik a mélyalvás III–IV. fázisa, ez a megfigyelés támasztaná alá a hyperarousalt. Ennek oka az lehet, hogy depresszióban csökken a striatum és frontális cortex metabolizmusa, köztük a medialis prefrontális cortex anyagcseréjének akár 40–50%-os redukciója is megfigyelhető a képalkotó eljárásokkal. A prefrontális cortex működésének csökkenése felszabadíthatja a mélyebb limbikus struktúrákat a gátlás alól, és ez okozza a hyperarousalt. Érdekes, hogy normális egyének alvásának REM-fázisában a subcorticalis limbikus struktúrák hiperfunkcióját és a frontális cortex hipoaktivitását figyelték meg, tehát azokat a változásokat, amelyek a depresszióra jellemzők. Magát az alvást általában depressziogénnek tartják. A szerző szerint depresszióban az alváskor kialakult „normális" subcorticalis hyperarousalra rárakódik a depresszióra jellemző patológiás hypararousal. A glutaminerg rendszer szerepére depresszióban a szerző szerint az utalhat, hogy ebben a betegségben kimutatták a hippocampus tömegének a csökkenését, amit esetleg a depresszióra jellemző hypercortisolaemia indukálta glutaminerg excitotoxikózis okozhatott. A közvetett tényekből a szerző azt az elméletet fogalmazza meg, hogy depresszióban a TRH-felszabadulás nem gátolja megfelelően a glutaminerg neurotranszmissziót a REM-fázis alatt az agyban. Az alvásmegvonás azért terápiás hatású, mert ekkor a subcorticalis limbikus rendszer depresszióra jellemző patológiás hyperarousaljára nem tud rárakódni a REM-alvás hyperarousalt fokozó hatása. Ezáltal a TRH-ergiás rendszer működése tehermentesül, ettől ismét helyreáll a működése és ismét megfelelően tudja gátolni a glutaminerg transzmissziót. Az elmélet nem mond ellent más elképzeléseknek. A glutaminerg neuronok GABAergiás neuronokkal vannak körülvéve a hippocampusban. A GABA is szerepet játszik a depresszióban, van GABAelmélete a kórképnek. A noradrenalin, szerotonin és dopamin, tehát azok a neurotranszmitterek, amelyeken keresztül a szo-

kásos antidepresszív gyógyszerek hatnak, mind stimulálják a GABAerg interneuronokat. A GABAerg neuronok pedig csökkentik a glutaminerg rendszer ingerlékenységét a limbikus rendszerben. A központi idegrendszer TRH-erg rendszere szintén úgy fejti ki antidepresszív hatását az elképzelés szerint, hogy csökkenti a glutaminerg rendszer aktivitását.

[Ref.: A szerző kitűnően összefoglalja a TRH és depresszió kapcsolatára vonatkozó adatokat, melynek kutatásában jelentős szerepe volt. Szinte bizonyosnak tűnik, hogy az elektrokonvulzív és az antidepresszív gyógyszeres terápia hatásmechanizmusa legalábbis részben eltér egymástól. Az eredmények arra utalnak, hogy az agyi TRH szerepet játszik a mozgás motivációjának kialakításában is. A közölt depresszió-elmélet nagyon érdekes, de igen hipotetikus. Más szerzők az alvásmegvonás antidepresszív hatását az agy dopaminerg rendszerével hozzák összefüggésbe.]

Molnár Gábor dr.

Dermatológia és venerológia

Atopiás ekzema. Charman, C. (Queen's Medical Centre, Nottingham, UK): BMJ, 1999, *318*, 1600–1604.

Az atopiás ekzema (atopiás bőrgyulladás) elsősorban a hajlatokra lokalizált gyulladásos bőrbetegség, vörös, viszkető, egyenetlen szélű elváltozásokkal. Kiváltásában több tényező játszhat szerepet. Az utóbbi években elsősorban a levegő allergénjeinek, szennyező anyagainak, a klimatikus hatásoknak, az étrendnek, valamint a prenatális és csecsemőkori behatásoknak (például fertőző betegségek) a szerepét vizsgálják a betegség kialakulásában. Az utóbbi harminc évben az atopiás ekzema gyakorisága jelentősen megnőtt, feltehető, hogy ebben a környezeti és életmódbeli változásoknak is szerepük van. Csak a betegség tüneteit tudjuk gyógyítani, magát a betegséget nem. A szerzők irodalmi áttekintés alapján beszámolnak a betegség gyógyításában és megelőzésében szóba jövő tényezők hatékonyságáról.

Szteroidkészítmények lokális alkalmazása. Kilenc duplavak, vivőanyagkontrollt alkalmazó vizsgálat alapján a helyileg alkalmazott szteroidok bármelyik formája jó hatású a bőrtünetekre. A különböző szteroidkészítmények hatásának összehasonlítását megnehezíti, hogy a vizsgálatok során a klinikai tünetek rögzítésére különböző rendszereket alkalmaznak. Lényeges mellékhatásról egyik vizsgálat sem számol be, de mindegyikben rövid kezelést alkalmaztak, ily módon a szteroid tartós alkalmazásával kialakuló mellékhatásokat nem észlelhették. A bőr elvékonyodását lokális szteroidkezelés hatására négy kisebb klinikai vizsgálat során egészséges önkénteseken nézték, három készítmény (triamcinolon acetonid 0,1%, clobetasol 17-propionate 0,05% és betamethason-17-valerat 0,1%) napi kétszeri alkalmazása hat hét alatt elvékonyította a bőrt, de a kezelés befejezése után négy héttel visszatért az eredeti bőrvastagság.

Antimikrobiális készítmények és szteroid kombinációja lokális alkalmazásban. A vizsgálatok legnagyobb része nem választja szét a felülfertőzött ekzemás és a nem fertőződött ekzemás bőrtüneteket. Feltehetően ezért sem látnak különbséget a sima szteroid, illetve az antibakteriális + szteroid kombinált lokális kezelés hatékonyságában. A kombinált kezelés során sem számoltak be lényeges mellékhatásról.

A háziporatka eliminálása. Az atka eliminálás leghatékonyabb módszerének az ágynemű megfelelően gyakori, 55 °C-on történő mosása, illetve speciális anyagokból készült (mikropórusos, poliuretán bevonatú) ágynemű alkalmazása tűnik. Atkaölő szerek, intenzív porszívózás, levegőszűrők, párátlanítók, a szőnyeg, a függöny eltávolításának hatása az atka-eliminálás szempontjából nem mutat meggyőző eredményt a közölt klinikai vizsgálatokban. Kevés jól kivitelezett, randomizált klinikai vizsgálat számol be a házipor-atka-eliminálás hatásáról az atopiás ekzema bőrtüneteire. A közölt klinikai eredmények alapján úgy tűnik, hogy a megfelelő ágynemű alkalmazásával történt atkátlanítás jó hatású. Egy 48 atopiás beteget magában foglaló randomizált klinikai vizsgálat során, melyben poliuretán bevonatú ágynemű, benziltannát spray és magas szűrőhatású porelszívás hatását vizsgálták a pamut ágynemű, placebo spray és hagyományos porszívózással szemben, 6 hónap után szignifikáns javulás jelentkezett a tünetekben. A háziporatka-eliminálás hasonlóan jó hatásáról számoltak be olyan betegekben, akiknél a RAST-vizsgálat az atkával pozitivitást jelzett, ugyanakkor a RAST-negatív atopiás dermatitist az atka eliminálása nem befolyásolta.

Diéta. Az irodalomban fellelhető vizsgálati eredmények alapján nem látszik igazoltnak, hogy a diétás megszorítások jó hatásúak lennének atopiás dermatitisben, igaz, hogy a vizsgálatok legnagyobb részénél az alkalmazott diéta magában foglalta a potenciálisan szintén allergizáló szójatejet. Sem a gyermekeknél elvont tehéntej, tojás, sem a felnőttek diétás megszorításai nem befolyásolják meggyőzően a bőrtünetek alakulását. Három vizsgálatban, ahol ekzemás betegeknél duplavak, placebóval kontrollált ételterhelés korai típusú allergiás reakciót váltott ki, a reakciókat kiváltó ételek eliminálása a tünetek javulását eredményezte. A legtöbb allergiás reakciót, a tej, a tojás és a mogyoró okozta. Az ételadalékanyagok (színezők, tartósítók, állagjavítók), zsírsavpótlók, valamint nyomelemek megvonásának hatását az áttekintett vizsgálatokban nem nézték.

Prevenció veszélyeztetett csecsemőknél. Elhúzódó anyatejes táplálás. Néhány prospektív vizsgálat található az irodalomban, amelyek arra utalnak, hogy a legalább 5 hónapig tartó kizárólagos anyatejes táplálás csökkenti az atopiás dermatitis kialakulásának veszélyét pozitív családi anamnézisű csecsemők esetében. Ezek az eredmények azonban a vizsgálatok metodológiai hiányosságai miatt nem tekinthetők egyértelműnek.

A szoptató anya diétájának megszorítása. Egy összefoglaló irodalmi áttekintés három kisebb randomizált, kontrollált vizsgálat alapján arra a következtetésre jut, hogy az ekzema kialakulásának gyakoriságát az anyatejjel táplált csecsemőknél az anyai táplálkozás antigénmentesítése lecsökkenti. A vizsgálatokban fellelhető metodológiai hiányosságok miatt azonban ez a következtetés sem tekinthető egyértelműnek.

Összefoglalva: az atopiás ekzemában a helyileg alkalmazott szteroidok egyértelműen jó hatásúak, amennyiben rövid ideig alkalmazzák őket,

mellékhatások sem jelentkeznek. Kevés és nem meggyőző adat áll rendelkezésre az antimikrobiális helyi kezelés alkalmazásának, a diétás megszorításoknak, a háziporatka eliminációjának, az anyatejes táplálásnak és a szoptató anya diétáztatásának jótékony hatásáról a betegség tüneteinek javításában, illetve a betegség kialakulásának megelőzésében.

Bata Zsuzsanna dr.

Súlyos atopiás dermatitissel bíró fiatalemberben jelentkező Sezary-szindróma. Haselen van, C. W. és mtsai (Dept. Dermatology and Pathology. Univ. Hosp. Utrecht.): Br. J. Dermatol., 1999, *140*, 704–707.

A Sezary-szindróma (Ss) a cutan T-sejtes lymphoma (CTCL) egy szokatlan formája, amelyet egy triád jellemez: krónikus exfoliatív dermatosis, lymphadenopathia és az atípusos lymphoidsejtek – Sezary-sejtek (Sc) – jelenléte a szövetekben és a vérben. Állandó vita folyik arról, valóban van-e kapcsolat a benignus dermatosisok és a CTLC között. A dolgozatban a szerzők egy Ss-s beteg kóresetét ismertetik, aki fiatal kora óta súlyos atopiás dermatitisben (AD) szenved. Emellett a szerzők egy kritériumrendszert javasolnak, amelyek fennállása esetén igazolni lehet az atopiás alkat, az AD és a CTCL közötti kapcsolatot.

Egy 20 éves szobafestő foglalkozású férfibeteget mutatnak be a szerzők; a beteg elmondása szerint a bőrpanaszai születése óta állnak fenn. 14 éves korában a tünetek rosszabbodtak, és fokozatosan erythrodermás állapotba került, állandó jellegű viszketéssel és lymphadenopathiával. A beteg első vizsgálatakor, 1985-ben a szérum IgE-szint: 9800 kU/l volt (norm.: < 150). A vizsgálatot követő harmadik évben a fenti bőrállapot mellett nagy területen lichenificatio és prurigo nodularisos csomók jelentkeztek. Nagy nyirokcsomók voltak a hónalji és inguinalis hajlatokban. Az immunhisztokémiai vizsgálatok egy T-sejtekből álló infiltrátrumot mutattak, amely normális immun profilú T-sejtekből állt (CD2+, CD3+, CD4+, CD5+). A nyirokcsomó biopsziás anyagában hyperchromaticus magvú kis lymphocyták voltak befűződött magokkal. A hisztopatológiai diagnózis szerint egy korai Ss-érintettségről van szó. A perifériás vérkenet szerint a lymphocyták több mint 90%-ának szabálytalan magja volt. A CD4/CD8 arány: 25 volt. A perifériás vér átrendeződési tanulmány a T-sejt receptor C béta génjével szembeni DNA-próbával a monoclonalis T-sejt jelenlétét igazolta. A Ss diagnózisa igazolódott és a kezelés chlorambucillal, prednisolonnal indult. A bőrtünetek 2 évig rendben voltak, a viszketés eltűnt. Ezt követően 1992-ben a bőrtünetek rosszabbodtak, és erősebb pruritus jelentkezett. A bőrből végzett punch-biopszia anyagában nagy Sc-ekből álló beszűrődés volt látható epidermotropizmussal. A csontvelő-biopsziában elszórtan lehetett Sc-eket látni. A perifériás vérkenetben az Sc-szám 6–23%-ig terjedt. 1995 tavaszán a betegnél egy akut retinanekrózis alakult ki herpesinfectio következtében, amely Acyclovir-kezelésre rendbe jött, de a beteg állapota rosszabbodott, egy Pneumocystis carinii okozta tüdőgyulladás lépett fel, és 30 éves korában meghalt.

A betegnél az AD diagnózisa a klinikai kritériumok, valamint az inhalatív allergének vizsgálata alapján történt. Az Ss-ba való átmenet fokozatos volt, amelyet jellemzett az erythroderma fellépte és az adenopathia. Tudni kell, hogy ha erythroderma alakul ki az AD-ből, akkor az AD-es tünetek exacerbatióját általában megelőzi a generalisatio. Az erythrodermás AD hisztopatológiája az ekzema jellemző képét mutatja. A pan-T-sejtantigén elvesztése nem fordul elő az AD-ben, de a CTCL-ban fontos diagnosztikus megfigyelés. Az általános AD-ben az idült dermatitis és az atopia nem társul szignifikánsan a CTCL-val. Az AD-ból kifejlődött Ss-t egy közlemény említette egy 44 éves nőbetegben. Az ún. pre-Sezary-szindrómás betegekkel kapcsolatos tanulmány keretében a 18 betegből 15-nek volt egyéni vagy családi atopiás anamnézise. A szerzők feltételezik, hogy a már fennálló súlyos AD-vel vagy atopiás hajlammal bíró betegek fogékonyak arra, hogy kialakuljon náluk a Ss. Ugyanúgy, mint az atopiás constitutio, a depresszált T-sejt-értékek és a T-sejt-funkciók kedvezhetnek a malignus clonnak. Ez a helyzet található mind az AD-, mind az Ss-sel bíró betegek összefüggésében. A beteg esetében a retina acut herpes zoster nekrózisa és a P. carinii pneumonia előfordulása magyarázható az atopiával, de a kezelés eredményezte immunszuppressziónak is betudható. Végezetül a bakteriális toxinok szuperantigénekként szerepet kaphatnak mint közreműködő mechanizmus a CTCL-ban. A szuperantigének szintén szerepet játszhatnak az AD-es betegekben a kórkép exacerbatiójában.

Schneider Imre dr.

Onkológia

A pajzsmirigy áttétei: két esetismertetés és irodalmi áttekintés. Bischof, M., Latz, D., Wannenmacher, M. (Abt. f. Klin. Radiol. der Univ. Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, D-69120 Heidelberg, Germany): Onkologie, 1999, *22*, 231–234.

Klinikailag a pajzsmirigy áttéti daganatai nem túlzottan gyakoriak, de a kórboncolási adatok akár 24%-os gyakoriságot is leírnak. Ez utóbbi is felhívja a figyelmet arra, hogy a klinikailag észlelt pajzsmirigydaganatok esetében áttétre is kell gondolni, ezektől is függhet a beteg további sorsa, a terápiás ténykedés.

A heidelbergi szerzők 2 betegük kórelőzményének részletes ismertetése, és az irodalom áttanulmányozása során foglalkoznak ezzel, az adott esetben nem elhanyagolható problémával.

Az *első beteg* (54 éves férfi) kórelőzményében bal oldali tüdőrák-megbetegedés szerepel, továbbá reszekciós műtét. 14 hónappal a műtét után diagnosztizálták, hogy a pajzsmirigyben is daganat keletkezett, totális strumectomia történt, a szövettani vizsgálat áttétet bizonyított. Egy év tünetmentesség után a pajzsmirigyben kiújulás következett, ezt a tűbiopszia is megerősítette. Összesen 60 Gy röntgen-irradiációban részesült, és teljes remissziót sikerült elérni. 7 hónappal később azonban többszörös tüdőáttét jeleit észlelték, ekkor kemoterápiaként ifosfamide-ot és etoposide-ot kapott. 4 hónapra rá agyi áttétek jelenlétét is észrevették, ekkor az agyra összesen 30 Gy irradiációt kapott, 6 héttel ennek befejezte után halt meg. Az első tumor (nagy-

sejtes anaplasticus cc) megjelenésétől számítva a beteg közel 4 évig élt.

A *másik beteg* (52 éves férfi) kisagyi tumor miatt került műtétre, hisztológiailag nem tudták pontosan kideríteni, milyen metasztázisról lehet szó. Az ekkor elvégzett vizsgálatok – beleértve a bronchoszkópiát is – nem derítették fel az elsődleges daganatot. Az agyra 38 Gy sugárkezelést adtak. 5 hónappal a kezdettől számítva jelent meg először mediastinalis tumor képe nyaki nyirokcsomókkal, ekkor második sugárkezelés következett (összesen 50 Gy). 3 héttel később a beteg meghalt, sectio során kissejtes tüdőrákot találtak, áttéteket a májban, a pleurán, a jobb mellékvesében és egyszeri áttétet a pajzsmirigy jobb lebenyében.

Saját két esetük tapasztalatai és az irodalmi áttekintés során (a legnagyobb anyag 61 betegen 24 év alatt *Rosen*től és mtsaitól származik: Surg., 1988, *104,* 1095–1099.) a pajzsmirigy áttéti daganatai leggyakrabban a tüdőből, az emlőből, a veséből és a tápcsatornából származnak. Gyors diagnózis és az egyénileg alkalmazott terápia még áttétek esetében is megnyújthatja a beteg életét.

Iványi János dr.

Iatrogén ártalmak

Kis molekulatömegű heparin kiváltotta súlyos thrombopenia, amely kétoldali haematomát okozva heveny mellékvese-elégtelenséghez vezetett. Caubet, O. és mtsai (Serv. de Réanimation méd. A., place Amélie Raba-Léon, Hôpital tripode, F33000 Bordeaux, Cedex, France): Presse Med., 1999, *28,* 1010–1012.

A heparinkezelés kapcsán kialakult súlyos thrombopenia különböző helyeken vérzéseket okozhat, ezek között meglehetősen ritka a mellékvese haematomája. A jelen közleményben kétoldali mellékvese-haematoma okozta heveny adrenalis elégtelenségről és ennek eredményes befolyásolásáról van szó.

63 éves nőbetegnek súlyos tibiatörés miatt műtéte volt, thrombosis kialakulásának veszélye miatt a műtét után preventív jelleggel napi 0,8 ml nadroparine kalciumot kapott. 8 nappal a kezelés indítása után 6000-es thrombocytaszámot észleltek, egyidejű hasi fájdalmak és ileus kialakulásával. Az ekkor elvégzett kiegészítő vizsgálatok egyértelművé tették, hogy heparin okozta súlyos thrombopeniáról van szó, a heparin adását beszüntették és K-vitamin-kezelést kezdtek. 4 nappal később kimutatott infekció nélküli hyperthermia lépett fel, alig stabilizálható vérnyomással (presszor aminok adása ellenére), majd a reanimációs osztályra szállították. A has ekkor is érzékeny volt, dèfense nélkül, az injekciós szúrások környékén haematomákat láttak. A helyzet tovább romlott, és a beteg intubálásra szorult. Laboratóriumi vizsgálatai közül a 11,6 g/dl-es Hb, a 112 000-es thrombocytaszám emelhető ki, valamint a hyponatraemia, a hyperkalaemia és a fokozott natriuresis. Liquorvizsgálat is történt, ennek eredménye normális volt. A kritikus állapotot heveny mellékvese-elégtelenségnek fogták fel, melyet a hasi CT, valamint az MRI-vizsgálat is megerősített, mindkét mellékvese jelentősen megnagyobbodott haematoma következtében. Ekkor iktatták be a hidrokortizon-kezelést, amelyik 12 órán belül látványos javuláshoz vezetett, a hyperthermia is megszűnt. 6 nap alatt a beteg állapota teljesen rendeződött, a 9 hónap múlva történt utolsó ellenőrzés során teljesen panaszmentes volt mellékvese szubsztitúciós kezeléssel.

Iványi János dr.

Szerzett immundefektus (AIDS)

A senyvedés terápiája szerzett immunhiányos szindrómás betegekben. Corcoran, C. és Grinspoon, St. (Neuroendocrine Unit, Massachusetts General Hospital, and Harvard Medical School – both in Boston, USA): N. Engl. J. Med., 1999, *340,* 1740.

Sorvadás vagy senyvedés a HIV-infekció korai tünete, „vézna betegségnek" (slim disease) nevezték eredetileg, amikor afrikai bennszülöttekben felismerték. A Centers for Disease Control and Prevention (CDC) definíciója szerint AIDS-betegekben az eredeti testsúlynak több mint 10%-os vesztesége jellemzi, hasmenéssel, elesettséggel és lázzal együtt. A testsúly csökkenése akaratlan, a sorvadásra a zsírmentes testtömeg és az izmok elsorvadása lenne férfiakban jellemző. Az AIDS-asszociált senyvedés potenciális mechanizmusában szerepe van a fokozott energiafelhasználásnak, illetve csökkent bevitelnek, a hiányzó energiafelhasználásnak és hormonális faktoroknak. Nőkben a szervezet zsírszövete csökken, míg férfiakban az izmoké, ami végül halálos lefolyású.

Az AIDS-asszociált senyvedés (wasting) kezelésében viszont mindkét nemben lényeges haladást értek el. A testsejttömeg a zsírmentes testtömegnek felel meg, ami metabolikus aktivitású, nem tartalmaz extracelluláris folyadékot és zsírmentes intercelluláris kötőszövetet, alkalmas index a senyvedés definíciójában. A senyvedés a testsúly csökkenése mértékében lehet enyhe, közepes és súlyos, aszerint, hogy az eredetinek hány százaléka hiányzik (5, 6–10, illetve > 10%). A folyamat, a betegség kezdeti tünete, specifikus celluláris mechanizmusa nem ismert, az izomfehérjék szintézise AIDS-asszociált senyvedésben minimális. Azok a férfiak hajlamosak rá, akiknek zsírmentes testtömege a zsírszövetét lényegesen meghaladja. Mindennek csökkent funkcionális kapacitás a következménye. A nagyon aktív antiretrovírus-terápia tulajdonképpen az AIDS-asszociált senyvedés potenciális terápiája, melynek effektusát azonban egyes tényezők korlátozzák. Legelőször a test sejtmasszája éppen azokban a betegekben csökken, akik protease inhibitorokat kapnak, másodszor antiretrovírus-kezelésben részesülőkben éppen az ismeretlen vírusmennyiség következtében a kezeléssel szemben rezisztencia jön létre, végül testsúlygyarapodás és dorsocervicalis zsírlerakódás a következménye.

AIDS-asszociált betegek kezelésében lényeges szempont a szervezet kalóriaszükségletének a biztosítása, amit megfelelő étrenddel és étvágyjavító szerekkel lehet elérni. Ezzel és hasonló stratégiával súlyosan alultáplált betegekben akár 8 kilogrammos súlygyarapodás érhető el. Hasonló hatása volt a parenteralis táplálásnak, amelynek egyetlen hátránya, hogy hosszú ideig kell végezni, a malabszorpció viszont változatlan, és a betegek előbb-utóbb visszaesnek.

Az étvágyjavító szerek közül a *megestrol-acetát* (szintetikus progestagen szteroid) effektusát vizsgálták leginkább. Többek között 271 AIDS-asszociált senyvedésben szenvedő betegben napi 800 mg hatására a kalóriabevitel elérte a napi 646 kcal-t, ami a placebocsoportban éppen hogy meghaladta a százat. Hasonló pozitív effektusról mások is beszámoltak, és az átlagos testsúlynövekedés elérte a 3,5–4,2 kg-ot. Mindez az első 8 héten következett be, tovább nem folytatódott. Nem szabad elfelejteni a terápia mellékhatásait, hiszen glükokorticoid-aktivitás folytán a cukorbetegek állapota rosszabbodik és Cushing-szindrómát is megfigyeltek. A szer gátolja a kortikotropin-szekréciót, ezért hirtelen elhagyása mellékvesekéreg-elégtelenséget válthat ki, és a gonadotropin-szekréció csökkentésével hypogonadismust okozhat.

Anorexia nervosa terápiájában AIDS-betegekben kipróbálták a *Dronabinol*t (delta-9-tetrahydrocannabinol), ami ugyancsak étvágyjavító szer, de a testsúlyt csak minimálisan növeli. Egyik 12 hétig tartó vizsgálatban 2,5 mg p. o. naponta kétszer csak akkor volt effektív, ha megestrol-acetáttal együtt adták.

Testosteron- és testosteronszármazékok HIV-infekcióban szenvedő férfiak és nők terápiájának régóta egyik tárgya. AIDS-ben *a férfibetegek 50%-ában a CDC-kritériumok alapján hypogonadismus* kétségtelenül kimutatható, ami rendszerint alultápláltság, egyéb idült betegségek vagy terápia következménye (például megestrol-acetát), jóllehet HIV-fertőzöttek 25%-ában primer; sokszor idiopathiás, de lehet opportunista infekció, a herék malignus infiltrációjának vagy éppen a kezelésnek a velejárója. Egyik tünete a muscularis senyvedés. A kezelés következtében a zsírmentes testtömeg kissé növekszik, mellékhatása gyakorlatilag nincs, az életminőséget kétségtelenül javítja. Egy évig tartó terápia után a zsírmentes testtömeg átlagosan 3,7 kg-mal növekedett, amit több placebo-kontrollált vizsgálatban igazoltak, éppen ezért javasolják, de nem indokolt akkor, ha az AIDS-asszociált senyvedésben nincs hypogonadismus. Szintetikus testosteronszármazékok, oxandrolon és nandrolon hatástalanok voltak, emellett rontják a májfunkciót, biztosan nem jobbak, mint a testosteron. Androgénhiány HIV-fertőzött nőkben is előfordul, a se. testosteron-koncentráció a normálisnál kisebb volt AIDS-asszociált senyvedésben szenvedők felében. Testosteron-terápiára mindeddig kisszámú esetben került sor, de az eredmények pozitívak anélkül, hogy virilizációt, hirsutismust találtak volna, és nem változott a se. lipidek koncentrációja, valamint az immunstatus sem. A testsúlygyarapodás viszont nem az izmokban, hanem fokozott zsírlerakódásban nyilvánult meg.

Újabb potenciálisan anabolikus terápia a *rekombináns humán növekedési hormon*. Szórványos adatok szerint a betegek a hormonnal szemben rezisztensek, ami valószínűleg az alultápláltsággal hozható kapcsolatba, amint az a növekedett se. növekedési faktor koncentráció és alacsony szérum inzulinszerű I. növekedési faktor koncentráció alapján kiderült. Növekedési hormon hatására nő a zsírmentes testtömeg, fokozódik a fehérjeszintézis és csökken a vizeletben a nitrogén-exkréció. Ugyanez egyes betegségek kritikus szakában, égettekben és szepszisben is előfordul. Növekedési hormon effektusaként a testsúlygyarapodás a szervezet teljes folyadékmennyiségének az emelkedésével, a vizelet nitrogén kiválasztással függött össze, ami igazolja a fehérje-anyagcserére gyakorolt pozitív anabolikus hatását. AIDS-asszociált senyvedésben adott nagyobb adagok hatására nemcsak a testsúly és a zsírmentes testtömeg, hanem a szervezet teljes víztartalma is növekedett: lényeg, hogy a rezisztencia leküzdésére nagy adagot kell adni. Leggyakoribb mellékhatások: oedema, arthralgia és myalgia, amelyek következtében az adagot csökkenteni kell. Néhány esetben vércukor és glükolizált hgb. emelkedést, valamint carpal-tunnel szindrómát észleltek. Inzulinszerű I. növekedési faktorral kombinálva az eredmény nem volt jobb, annak ellenére, hogy a hormonkoncentráció a szérumban emelkedett. Egyéb hasonló vizsgálatokkal egybevetve biztos, hogy nagy dózisú növekedési hormonkezelés hatásos AIDS-asszociált senyvedésben, de a fenti faktor nem javítja az eredményt.

Fizikai munka, edzés potenciálisan ugyancsak ígéretes anabolikus stratégia AIDS-asszociált senyvedésben, aminek következtében a végtagok funkciója javult, a testsúly kisfokú emelkedésével együtt. Jó hatású volt a kerékpározás, melynek következtében nemcsak a lábak és karok izomereje javult, hanem a cardiorespiratoricus állapot is, az izomerő növekedésével és a zsírmentes testtömeg gyarapodásával együtt.

Másik potenciális stratégia citokin-modulátorok alkalmazása; ilyen a *thalidomid és a pentoxifyllin*. Gyulladáskeltő citokinek szerepe AIDS-asszociált senyvedésben pontosan nem ismert. Előzetes vizsgálatok szerint akut folyamatban vagy secundaer infekcióban a tumornekrózis-faktor (TNF) koncentráció fokozódik, aminek energiaveszteség a következménye, jóllehet ez még bizonyításra szorul. Napi 300 mg thalidomid hatására a TNF-messenger RNA a vér mononukleáris sejtjeiben ugyan csökkent, de testsúlyvesztéssel járt együtt. Másik vizsgálatban épp ellenkező eredményt kaptak, ezért adása megfontolandó, és teratogén hatása miatt fertilis korban lévő nőknek nem adható. A vírusmennyiséget és a CD4 sejtszámot nem befolyásolta.

Az AIDS-asszociált senyvedés kezelése komplex, mindenképpen a szükséges kalóriabevitelre kell törekedni, a kontrollvizsgálatnak ki kell terjednie opportunista infekciók, malignus betegségek és gastointestinalis folyamatok gyakoribb előfordulásának a felfedésére; fontos a hypogonadismus felismerése, amit testosteronnal kell kezelni, ha androgén insufficientiát találnak. Mivel per os készítmények hepatotoxikusak, ezért alkalmazásukat kerülni kell; a kezeléstől átlagosan egy év múlva várható eredmény. Prostataellenőrzés 50 éven felüli férfiakban a prostata-specifikus antigén-vizsgálattal együtt szintén velejárója az ellenőrzésnek. Az androgén-terápia nőkben, még kísérleti stádiumban van. Növekedési hormon rutinszerű alkalmazása minimális vagy közepes testsúlyveszteségben nem ajánlott. Antiretrovirális kezeléssel a senyvedés valószínűleg csökkenthető, de teljesen nem akadályozható meg. A további kutatás célja – elsősorban nőkben –, effektív eljárás kialakítása és hosszú távú stratégia a betegek funkcionális státusának javítására.

Bán András dr.

BESZÁMOLÓ ÉS KÖNYVISMERTETÉS

Száz év a honvédelem és a gyógyítás szolgálatában

A fenti jelmondatnak a jegyében hívta *ünnepi „állománygyűlésre" és tudományos konferenciára 1999. június 30-ra* a kórház korábbi és jelenlegi dolgozóit és barátait a Magyar Honvédség Központi Kórház Vezetősége az intézet fennállásának centenáriuma alkalmából.

Az ünnepség *fővédnöke* dr. Göncz Árpád, *a Magyar Köztársaság Elnöke, védnökei az Egészségügyi és Honvédelmi Miniszterek, a Honvédség Vezérkari Főnöke, az egészségügyi csoportfőnök* és mások voltak.

Az üdvözlések, köszöntések elhangzása után került sor kitüntetések, elismerése, dicséretek átadására, ezt követően a Magyar Honvédség Művészegyüttese adott színvonalas műsort.

A délután folyamán előadássorozatot rendeztek a katonaorvoslás aktuális kérdéseiről.

Az ünneplés az esti órákban fogadással zárult.

Az ünnep alkalmából díszes, számozott, 250 oldal terjedelmű *emlékkönyv* jelent meg: *„Honvédkórház, Kórháztörténet 1899–1999. – Jubileumi emlékkönyv"* címmel, a Honvéd Vezérkar Egészségügyi Csoportfőnökség kiadásában, dr. Katona Ágnes orvos alezredes szerkesztésében.

Az „Előszó"-t *Svéd László dr., orvos vezérőrnagy, Egészségügyi Csoportfőnök,* a „Bevezető"sorait *László Imre dr. orvos ezredes, a kórház főigazgatója* jegyezték.

A *„Kórháztörténet"* c. fejezet szerzőjének szelíd krónikája elé jelmondatként bízvást kívánkozna az ókori Róma napóráinak mottója: „Non numero horas, nisi serenas". A közelmúlt eseményeit és szereplőit elnézően kezeli, anélkül, hogy figyelembe venné a történetíró felelősségét. Nem azzal van gond, amit mond, hanem azzal, amit elhallgat. Emlékeznie és emlékeztetnie kellett volna a nem is túl távoli múlt katonaorvos hőseire és áldozataira, akiknek említése nemcsak kötelesség, hanem figyelmeztetés is lehetett volna.

Ami a kórház épületegyüttesének múltját illeti, a történetből kiderül, hogy Budapest Székesfőváros VI. kerületének Elöljárósága 1899. június 30-án keletkezett leíratában adta meg a „Használhatási engedély"-t: az erdőtelki dűlőben, a Hungária körút, Levente, Gömb és Hajdú utcák által határolt, mintegy 13 és fél holdnyi területen felépült *„K. u. k. Garnizonsspital No. 16"* működésére, melyhez kétemeletes törzsépület, hét betegosztály és melléképületek tartoztak. Az intézet, főleg a II. világháborús események, bombázások következtében súlyosan károsodott. Az épületek állaga az idők folyamán elhasználódott, közművei, épületgépészeti berendezései elöregedtek, a helyiségek elrendezése cél-szerűtlenné vált, és semmiképpen nem feleltek meg egy korszerű kórház kívánalmainak. E tekintetben a közelmúlt jelentős javulást hozott.

Az évek előrehaladtával a kórház neve többször is megváltozott, ami az országot érintő történelmi változásokkal magyarázható: 1920-tól *2. sz. Honvéd és Közrendészeti Kórházra,* 1922–1938 között *8. sz. M. Kir. Honvéd és Közrendészeti Kórházra,* 1938-ban pedig *10. sz. Honvéd Helyőrségi Kórház*-ra. 1940-ben az I–II–III. épületekre emelet került. Míg az ágylétszám kezdetben 500 volt, az I. világháborúban a kórház befogadóképessége meghaladta az ezer főt, az 1942–1944-es években pedig a fekvő betegek száma túllépte az 1500-at is, ami úgy volt lehetséges, hogy a kórház kertjében barakkokat építettek, és azokat emeletes ágyakkal rendezték be. Mindemellett előfordult, hogy egy ágyon két betegnek kellett osztoznia. A II. világháború idején a kórházban sebesült hadifoglyoknak is jutott hely. De kezeltek sérült angol és amerikai pilótákat, beteg lengyel és francia katonákat, szovjet sebesülteket is.

1944 decembertől 1945. május 15-ig a kórház neve *Svéd Vöröskeresztes Hadikórház,* 1945. május 15-től június 2-ig *Szovjet Hadikórház,* 1945. június 2-től *1. sz. Honvéd Helyőrségi Kórház* néven kezdett ismét működni, szeptember 1-től már 472 ágyon sebészeti, belgyógyászati, ideg-, fertőző-, bőrgyógyászati, urológiai, gyermek-, nőgyógyászati és szülészeti osztályokkal, rtg. és központi laboratóriumokkal. 1945. augusztus 1-jétől vette fel a *Honvéd Központi Kórház* nevet.

Az elmúlt évtizedek folyamán az intézet fokozatosan felvértezve magát mindazon eszközökkel, szakemberekkel és diszciplinákkal, amelyek a betegségek felismerését, gyógyítását és az adatkezelést korszerű, klinikai szinten tették lehetővé. Hogy a betegek ellátása magas színvonalú, arról volt alkalmam dolgozóként és betegként magamnak is megbizonyosodni.

A lebontott épületek (szertár, raktárak, barakkok stb.) helyén a jövő ígéreteként már évtizede magasodik kihasználatlanul az új kórház épülete.

A *„Visszaemlékezések"* c. fejezet megoszlik tárgyilagos, mértéktartó beszámoló: részvétel a koreai, vietnami, jemeni és az Öböl-háborúban, az IFOR, SFOR erők egészségügyi biztosításában és szubjektív, bár hangulatos, de túlzó, magamutogató történetek között, amely utóbbiak nehezen illeszkednek az alkalom méltóságához.

A harmadik rész 32 alfejezete az egyes „Osztályok története", amely sorra veszi az egyes szakmák képviseletét, többnyire a jelenlegi, ill. volt osztályvezető tollából, akik több-kevesebb alapossággal emlékeznek meg osztályukról, elődeikről, fejlődésükről. Gyakorlatilag mindenkiről legalább említés esik a könyvben, akik az elmúlt évtizedekben valamit is tettek a kórház fejlődése és a betegek gyógyítása érdekében. Nem feledhető el, hogy a kórházból számos kiváló szakember indult el, akik a későbbiekben máshol folytatták eredményes tevékenységüket.

A könyvet a jelenlegi intézet- és osztályvezetők arcképcsarnoka és az egyes osztályok dolgozóinak névsora zárja demokratikus felsorolásban, közel kétezer névvel.

A viszonylag nagyszámú képanyag, mintegy másfélszáz archív és modern fénykép: portrék, épületek, jelenet a kórház életéből – jelentősek, változatosak és dokumentumértékűek.

A könyv kiállítása, papírja, nyomdai munkája, kötése az alkalomhoz illő, gondos előkészítésre utalnak, és jól reprezentálják a kórház megélt száz esztendejét.

A kórháznak és dolgozóinak a következő évezredben is eredményes munkálkodást kívánunk.

Walsa Róbert dr

MOTESZ Kongresszusi Naptár

1999. november

α Adrenerg Blokkolók szerepe – BPH és a hypertónia kezelésében – Interdiszciplináris fórum
The Role of α Adrenerg Blockers in the treatment of BPH and hypertension – Interdisciplinary forum
Téma – Topic:
A Magyar Orvostudományi Társaságok és Egyesületek Szövetsége (MOTESZ) a Magyar Urológusok Társaságával, a Magyar Gerontológiai Társasággal és a Magyar Hypertonia Társasággal együttműködve szervezi meg továbbképző interdiszciplináris fórumát.
The post-graduate interdisciplinary forum is organized by the Federation of Hungarian Medical Societies (MOTESZ) in cooperation with the Hungarian Society of Urology, the Hungarian Society of Gerontology, and the Hungarian Hypertension Society.
Moderátor – Moderator:
Prof. Dr. Romics Imre
Szervező – General information:
MOTESZ Szervezési, Igazgatási és Külügyi Osztály
1051 Budapest, Nádor u. 36.
T.: 312-3807, F: 383-7918, E-mail: motesz@elender.hu, Internet: http://www.motesz.hu

1999. november
Lillafüred

IV. Országos Antibiotikum Politika Konferencia
4th National Conference on Antibiotic Policy
Tudományos információ – Scientific information:
Prof. Dr. Ludwig Endre
Péterfy Sándor u. Kórház „A" Belgyógyászat
Szervező – General information:
Convention Budapest Kft., 1461 Budapest, Pf. 11. T./F: 267-4583, 317-8773

1999. november 4–6.
Budapest

Magyar Szívsebészeti Társaság VI. Kongresszusa
The 6th Annual Meeting of the Hungarian Society of Cardiac Surgery
Téma – Topic:
Ischaemiás szívbetegségek, szerzett és veleszületett vitiumok sebészi kezelése.
Surgical treatment of ischemic heart disease and congenital and acquired valve diseases.
Szervező – General information:
Magyar Szívsebészeti Társaság
Dr. Szabolcs Zoltán egyetemi adjunktus, SOTE Ér- és Szívsebészeti Klinika
1122 Budapest, Városmajor u. 68. Tel.: 355-3611, Fax: 355-3885

1999. november 12–13.

Magyar Onkológusok Társasága XXIII. Kongresszusa
23rd Congress of the Hungarian Cancer Society
Téma – Topic:
1. Emlő tumorok 2. A hemopoeticus és a nyirokrendszer megbetegedései
   – kísérletes kutatások
   – pathologia
   – terápiás módszerek
   – rehabilitáció
   interdiszciplináris megközelítés
1. Breast Cancer 2. Malignancies of the hematopoietic and lymphoid system
   – experimental research
   – pathology
   – treatment modalities
   – rehabilitation
   interdisciplinary approach
Tudományos információ – Scientific information:
MOT Titkársága, Dr. Naszály Attila
1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.
Szervező – General information:
Diamond Congress Kft.
1027 Budapest, Fő u. 68.

HÍREK

A **Fővárosi Önkormányzat Bajcsy-Zsilinszky Kórház Tudományos Bizottsága** *1999. október 28-án 14 órakor* tudományos ülést rendez a kórház tanácstermében.
Üléselnök: *Dr. Zámolyi Károly*
1. *Dr. Nádor Tamás, Dr. Kiss Tamás* (Urológiai Osztály):
Rosszindulatú vesedaganatok miatt végzett transzperitonealis radikalis nephrectomiákkal szerzett tapasztalatainkról.
2. *Dr. Zolcsák Attila, Dr. Nádor Tamás* (Urológiai Osztály):
A rectalis prostata UH-vizsgálatok jelentősége a BPH kivizsgálásában és kezelésében osztályunkon.
3. *Dr. Nádas Judit* (III. Belgyógyászati Osztály): Humán inzulin okozta lipoatrophia. Humalog-indikáció?
4. *Dr. Lévay Noémi* (Szemészeti Osztály):
Melanoma malignum chorioideaet utánzó subchorioidealis haemorrhagia orális anticoagulánsokkal kezelt betegen.
5. *Dr. Zámolyi Károly* (IV. Belgyógyászat-Kardiológia):
Az angina korszerű kezelése. (Adexor-EGIS)

Ez évben ismét megrendezésre kerülnek a **Győr-Moson-Sopron megyei Orvos-Gyógyszerész Napok.**
A tudományos programot *1999. november 4-5-6-án* rendezzük meg Mosonmagyaróváron a Flesch Károly Kulturális Központban (9200 Mosonmagyaróvár, Engels u. 14., Tel.: 96/215-866).
A rendezvény fő témái:
1. Sürgősségi betegellátás
2. Műtéti előkészítés – műtétre felkészítés
3. Szabadon választott témák

További információ: dr. Poór Ferenc osztályvezető főorvos, Karolina Kórház-Rendelőintézet, Mosonmagyaróvár,
Tel.: 96/215-122/240.

A **Magyar Thrombosis és Heamostasis Társaság V. Kongresszusa** szervezését tervezi *1999. november 11-13. között Alsópáhokon* (Kolping Családi Hotel, Alsópáhok, Fő u. 120.).
A kongresszus tervezett fő témái: alapkutatási eredmények, klinikai kutatás, vérzékenység, a haemostasis szülészeti és nőgyógyászati vonatkozásai, diagnosztikai és képalkotó eljárások.
A jelentkezési lapot az alábbi címen lehet igényelni: CHINOIN Rt. Orvosigazgató Titkársága, 1045 Budapest, Tó u. 1–5.
Tel.: 369-4086, Fax: 369-1701.
A jelentkezési határidő:
1999. szeptember 15.

Felhívás

A **Gyermeknephrológiai Szekció** őszi tudományos ülését *1999. november 12-én* tartja az I. sz. Gyermekklinika tantermében. Az üléshez rendhagyó módon – de reményeink szerint hagyományt teremtve – egynapos továbbképző tanfolyam csatlakozik, szakorvosjelöltek és PhD hallgatók részére.

1999. november 11., Csütörtök
Továbbképző tanfolyam
9–9.10 Megnyitó
9–10.10 *Reusz György:* A glomerulonephritisek klinikuma
10–10.50 *Sallay Péter:* Idiopathiás nephrosis syndroma: újabb elméleti megfontolások és terápiás lehetőségek
10.50–11 Szünet
11–12 *Szabó András:* A csontanyagcsere gyermekkori vesebetegségekben
12–12.45 *Vásárhelyi Barna:* A Nátrium-Kálium ÁTP-áz szerepe a nephrológiai kórképekben
13–14 Szünet, büfé
14–15 *Müller Veronika:* Az állatkísérletek helye a humán gyógyászatban. Néhány, a nephrológiában használatos állatmodell.
15–15.45 *Szabó Attila:* Molekuláris genetikai technikák (elmélet)
15.45–16.15 *Szabó Attila:* Molekuláris genetikai technikák (gyakorlati bemutató)

November 12., Péntek
A Gyermeknephrológiai Szekció Tudományos ülése
10–11 *Jürgen Strehlau* (Gyermekklinika, Hannover): A graftkilökődés és az immuntolerancia molekulárbiológiai vonatkozásai (angol nyelven)
11–11.30 *Tulassay Tivadar* (I. sz. Gyermekklinika): Intrauterin programozott endothel diszfunkció
11.30–12 *Sulyok Endre* (Kerpel-Fróniusz Ödön Gyermekkórház, Pécs): Agyi víztérváltozások experimentális hiponatrémiában
12–12.30 *Turi Sándor* (Gyermekklinika, Szeged): Vazoaktív mediátorok szerepe az esszenciális hipertóniában
12.30–13 *Szabó András* (I. sz. Gyermekklinika, Budapest): A kalcium regulálóhormonok
13–13.30 *Szabó László* (Gyermekegészségügyi Központ, Miskolc): Komplikált húgyúti infekciók diagnosztikája és terápiája
13.30–14 *Reusz György* (I. sz. Gyermekklinika, Budapest): A hiperkalcúria genetikája és kezelése
14 Büfé
15–16 Tesztvizsga

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvosi rendszer egyben. Az összes jelentést automatikusan elkészíti. (50 000 Ft) Karbantartással csak 30 000 Ft! Kérje ingyenes, postai demorverziónkat. (1) 256-7076, (20) 9686-373, (1(418-0270, (20) 9524-536

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Szent Rókus Kórház és Intézményei** főigazgatója pályázatot hirdet *orvosi állás* betöltésére a *Neurológiai osztályra.*
Illetmény: Kjt szerint
Az állás betölthető a hirdetés megjelenésétől számítva két héten belül fogadjuk a pályázatokat.
Jelentkezés: Neurológiai osztály, Dr. Horváth Szabolcs osztályvezető főorvos.
Tel.: 235-6511,
Cím: 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 2.

A **mosonmagyaróvári Karolina Kórház-Rendelőintézet** kórházigazgatója pályázatot hirdet:
– a *Központi Laboratórium: osztályvezető főorvosi* állására,
– a *Röntgen és Ultrahang-diagnosztikai osztály: osztályvezető főorvosi* állására,
– *1 fő kardiológiai szakorvosi,*
– *1 fő szemész szakorvosi,*
– *1 fő aneszteziológiai és intenzív terápiás szakorvosi* (6 ágyas aneszteziológiai és intenzív terápiás osztályra),
– *1 fő mozgásszervi rehabilitációs szakorvosi* állás betöltésére,
– valamint *gyógyszerészi* és
– a *Központi Laboratóriumba: vegyész/biológus-vegyész* állásokra.
Az orvosvezetői állások esetében bérezés Kjt. szerint.
Lakáskérdés megbeszélés tárgya.
A szakorvosi állások azonnal betölthetők.
Bérezés Kjt. szerint, az anesztiológus állás esetében megegyezés alapján.
A lakáskérdés minden esetben megbeszélés tárgya.
A gyógyszerészi, vegyész/biológus-vegyész állások azonnal betölthetők.
Bérezés Kjt. szerint, a gyógyszerészi állás esetében megegyezés alapján.
A lakáskérdés mindkét esetben megbeszélés tárgya.
Érdeklődni dr. Vörös László kórházigazgatónál lehet a 96/215-435-ös telefonszámon, illetve személyesen.

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** járóbetegellátási orvos igazgatója pályázatot hirdet az *intézet Gyermekszakrendelőjében fogszakorvosi* (gyermekfogászatra) állására.
Jelentkezés: Dr. Lengyel Zsuzsa ügyvezető főorvosnál, tel.: 369-2333,
Cím: 1042 Budapest, Jókai út 1.

Római-parti holisztikus szemléletű, több szakmás magánorvosi rendelőnk, több éves gyakorlattal rendelkező *szakorvosokat* és *fog-szakorvost* keres. Jelentkezni lehet a 06-20/960-3358-as telefonon.

EGY SZERBEN KÉT *szer* NAPONTA KÉTSZER

Diprosalic®

30g kenőcs • 30 ml oldat

AZ IDEÁLIS KOMBINÁCIÓ

betametazon + szalicilsav

- **Oldat és kenőcs formában rendelhető**
- **Az oldatos kiszerelés előnyöket jelent a hajas fejbőr kezelésében**
- **Alacsony szteroid koncentráció**
- **Magas terápiás érték**

A DIPROSALIC KIEMELKEDŐ HATÉKONYSÁGÚ *PSZORIÁZISBAN*

ÉS SZÁRAZ DERMATÓZISOKBAN

Schering-Plough Central East AG

Információs Iroda

1134 Budapest Váci út 35. · Telefon: 236-3070

Bővebb információért kérjük olvassa el az OGYI hivatalos előiratát

OGYI eng. sz.: 2476/41/91; 672/61/87

Amaryl®

Glimepirid

1mg, 2mg, 4mg tabletta

Segítség az édes élethez!

Hoechst Marion Roussel

Hoechst

Hoechst Marion Roussel
a Hoechst gyógyszervállalata

Hoechst Marion Roussel
Szolgáltató Kft.
1036 Budapest, Lajos u. 48-66.
Tel.: 250-8320, Fax: 250-8325

1999. október 24.
140. évfolyam 43. szám

295 Ft

Orvosi Hetilap

43

99

A távoktatás jelenlegi helyzete és lehetőségei a medicinában
Kékes Ede dr. 2379

TOVÁBBKÉPZÉS

Kis GTP-kötő fehérjék orvosi jelentősége
Ligeti Erzsébet dr., Geiszt Miklós dr. 2385

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A pitvari fibrilláció megelőzése pitvari vagy pitvar-kamrai szekvenciális pacemaker-beültetéssel
Lőrincz István dr., Vaszily Miklós dr., Szabó Zoltán dr., Horváth Géza dr., Kovács Péter dr., Polgár Péter dr., Karányi Zsolt, Wórum Ferenc dr. 2393

Harmadik trimeszterbeli intrauterin magzati elhalások
Juhász Gábor dr., Major Tamás dr., Aranyosi János dr., Borsos Antal dr. 2399

KAZUISZTIKA

Malignus lymphomákhoz társuló angiooedema
Viczián Ágnes dr., Szemere Pál dr., Barcsák János dr., Préda István dr. 2405

ÁLLÁSFOGLALÁSOK

A daganatos betegek hipertermiás kezelése 2409

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2411

HÍREK 2431

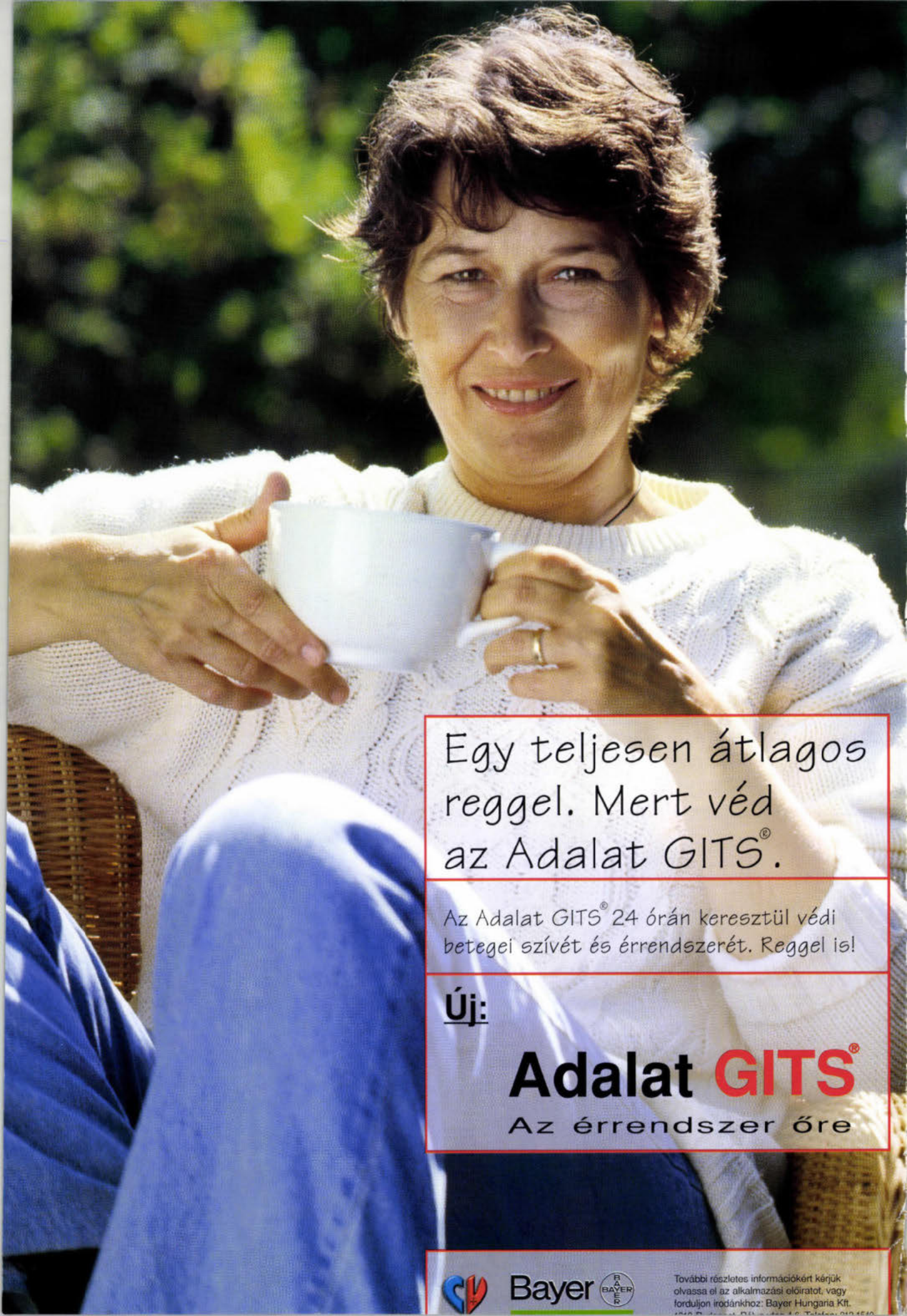
PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2432

ELMÉLETI ORVOSI KÖZÖS
KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

Springer

Markusovszky Alapítvány

ORV. HETIL. HU ISSN 0030-6002 140 (1999) 43 • 2377–2432 • Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica


Egy teljesen átlagos reggel. Mert véd az Adalat GITS®.
Az Adalat GITS® 24 órán keresztül védi betegei szívét és érrendszerét. Reggel is!
Új:
Adalat GITS®
Az érrendszer őre
Bayer
További részletes információkért kérjük olvassa el az alkalmazási előiratot, vagy forduljon irodánkhoz: Bayer Hungaria Kft.

Hungarian Medical Journal

October 24., 1999. Volume 140. No. 43.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

The present status and the possibilities of the distance education in medicine
Kékes, E. 2379

FURTHER EDUCATION

Medical importance of small GTP-binding proteins
Ligeti, E., Geiszt, M. 2385

CLINICAL STUDIES

Prevention of atrial fibrillation by atrial based cardiac pacing
Lőrincz, I., Vaszily, M., Szabó, Z., Horváth, G., Kovács, P., Polgár, P., Karányi, Zs., Wórum, I. 2393

Third trimester intrauterine fetal deaths
Juhász, G., Major, T., Aranyosi, J., Borsos, A. 2399

CASE REPORTS

Malignant lymphoma with angiooedema
Viczián, Á., Szemere, P., Barcsák, J., Préda, I. 2405

OFFICIAL STATEMENTS 2409

FROM THE LITERATURE 2411

NEWS 2431

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Orvosi Kiadó Kft.
Előfizethető a kiadónál (1088 Budapest, Múzeum utca 9., telefon: 266-0958, telefax: 266-4775), postautalványon vagy átutalással a kiadó 11704007-20179269 sz. OTP-nél vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 12 750,– Ft,
félévre 6375,– Ft,
negyedévre 3190,– Ft.
Egyes szám ára 295,– Ft
Subscription with postage and handling: DEM 300 per vol.

Orvosi Hetilap

140. évfolyam 43. szám – 1999. október 24.

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
Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc 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.

Szerkesztőségi főmunkatársak – Senior editors
Papp Miklós dr. és Regöly–Mérei János dr.

Szerkesztők – Editors
Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Hagymási Krisztina dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board
Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr. és Sótonyi Péter dr.

Elnök – President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.
A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: http: // www. pro-patiente. hu
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 99. 5984
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 – ISSN 0030–6002

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

RIGEVIDON® 21+7

RIGEVIDON 21+7

21 drazsé, mindenben megfelel a Rigevidon-nak:

- *az egész világon bevált kombinációban tartalmaz levonorgesztrelt és etinilösztradiolt,*
- *különösen alkalmas ösztrogén túlsúlyos állapotokban, mint pl. hosszú ideig tartó, fájdalmas, erős és/vagy alvadékos havivérzések, prémenstruális emlőfeszülés, prémenstruációs szindróma.*

Ezen felül...

+7 hormonmentes, vastartalmú drazsé egészíti ki a ciklust.

A 21+7 drazsé csökkenti az elfelejtett tabletták számát a ciklus elején, ezzel segíti a pontos szedés betartását, mely a megfelelő fogamzásgátló hatás elérésének előfeltétele.

„A virágnak megtiltani nem lehet...“!

RICHTER GEDEON RT.

Bővebb felvilágosításért, kérjük forduljon osztályunkhoz:
Richter Gedeon Rt.,
Nőgyógyászati Marketing Osztály
1103 Budapest, Gyömrői út 44.
Telefon: 431-4388; Fax: 431-4449

A távoktatás jelenlegi helyzete és lehetőségei a medicinában

Kékes Ede dr.

Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Budapest, Orvosi Informatikai Tanszék (tanszékvezető: Kékes Ede dr.)

A szerző a távoktatás koncepcióját és módszereit elemzi. A távoktatás definíciója kifejezi a tanár és tanuló földrajzi szeparációját, a magas szintű oktatásszervezést, a kommunikációs technológia használatát és az interaktivitást. A távoktatás hagyományos módszere a könyv és a posta volt. 1980-as évek közepe óta a számítástechnika egyre nagyobb szerepet játszik, majd a komputerhálózatok, az internet került a figyelem előterébe. *Pfaffenberger* 1994-es jóslata alapján 1998-ban mintegy 100 millió felhasználó tud érintkezni az internettel a nyugati világban. A web szerverek multimédia környezetet biztosítanak, és lehetővé teszik, hogy a tanárok valóban integrált tanítást és tanulást tudjanak megvalósítani.

Kulcsszavak: távoktatás, oktatásszervezés, kommunikációs technológia

The present status and the possibilities of the distance education in medicine. Author analyses the concept and methods of distance education. The definition of distance education consist of geographic separation of the learner and the teacher, the high level of educational organisation, the use of modern technology for communication with interactivity. Before the widespread use of electronic communications for teaching and learning, the conventional method for distance education was the books and postal service. Since the mid 1980's the attention shifted to the computer technology and computer networks the Internet is radically different with previous electronic media. *Pfaffenberger* estimated in 1994, that by 1998 about 100 million people would have access to the Internet. The web servers gives a multimedia environment, which potencially can provide a truely integrated teaching and learning system to educators worldwide.

Key words: distance education in medicine, educational organisation, technology for communication

A szakmai tudásanyag folyamatos bővítése minden szakember igénye. Ennek kielégítésére hosszú évtizedeken keresztül csak a szakkönyvek vagy diasorozatok álltak rendelkezésre. Az utóbbi 10–20 évben azonban rohamos technikai átalakulás indult meg, és ennek keretében a tesztanyaggal ellátott jegyzetek, hang- és videokazetták tömege árasztotta el a piacot. Az igazi áttörést azonban mégis ott látom, amikor számítógépes oktató programcsomagok (floppy vagy CD formájában) jelentek meg a piacon. Ezt követően a ma fő „trendje" az interneten keresztüli tanulás (1, 7, 13).

A tanulási folyamatnak is különböző formái és lehetőségei vannak. Egy folyamatos (kontinuus) továbbképzés is csak akkor értékes, ha a tudásanyag elsajátítása bizonyított (vizsga, tesztelés). Napjaink igazi fejlődését az jelenti, hogy a távoktatás módszerei segítségével posztgraduális, sőt graduális képzettséget, diplomát lehessen biztosítani a hallgatónak, és az így nyert diploma egyenértékű legyen a hagyományos diplomával. Ehhez azonban igen mélyrehatóan kell a módszereket kidolgozni, alkalmazni és tesztelni. Jelen tanulmány ezt a kérdést feszegeti, és igyekszik egy elfogadható koncepciót leírni.

A távoktatás működő formái a nyugat-európai országokban

Angliától Hollandiáig, Svédországtól Németországig változó formában a graduális és posztgraduális (folyamatos vagy tanfolyami) képzés területén alkalmazzák a távoktatást mint oktatási módszert. Az eredményes és hathatós oktatás nem az orvostudomány területén indult, hanem más szaktudományok, matematika, villamosmérnöki tudomány, számítástechnika, közgazdaságtan, történelem stb. terén. A távoktatási formák igénybevételével a graduális képzés terén egyetemi szintű diplomához lehet jutni (Bechelor's vagy Master's degree), posztgraduális formáknál ugyancsak diplomával járó minősítésekhez jut a hallgató. Ezek a formák lehetővé teszik a hallgatók számára a teljes értékű képzést munkavállalás mellett, de szintén így lehetséges a „fő" diploma után újabb diplomához jutni (2, 3, 14). Ezekben az országokban a távoktatás formáinak teljes skáláját alkalmazzák a speciális formában írt könyveken, hangkazettákon át az interneten megjelenő modern multimédia-megoldásokig.

A szerkesztőség felkérésére az Orvosi Hetilap 140. évfolyama alkalmából készült tanulmány

A távoktatás koncepciója

A jelenkor erőteljesen fokozott munkatempója, valamint az egyes szakterületek robbanásszerű fejlődése – más, individuális okok mellett – igényli a hagyományos képzési „falak" áttörését. Az információtechnológia, valamint a kommunikációs csatornák óriási fejlődése lehetővé teszi a szokványos iskolai tanítási módszerek átalakulását, az otthon tanulás – komputer előtti tanulás előtérbe helyezését. Ez nem jelenti a face-to-face tanítás elvetését, mert egyrészt konzultációra szükség van, másrészt a konzultációt távkommunikációval is meg tudjuk oldani (telekonzultáció). A tutorok közvetlen foglalkozása a hallgatóval szükséges, de nem feltétlen fizikai közelségben. A távoktatásban minden oktatási eszközt biztosítani lehet a hallgató számára. Sokszor ebben a formában több, korszerűbb információhoz jut, mint az előadásokra járó hallgató, ugyanis a jól előkészített anyagok bőséges és igen demonstratív illusztrációt, példatárakat tartalmaznak, amelyre nincs lehetőség az előadások keretében, sőt a szakkönyvekben sem helyezhetők el a terjedelmi gátak miatt. A tudásellenőrzés rendszere is kidolgozott. Határozottan lehet állítani, hogy egy magas szinten elkészített számítógépes tudásellenőrzési rendszer tízszer megbízhatóbban képes a tudásanyagot ellenőrizni, mint egy szóbeli vizsga kérdéssora. Ez ma már nemcsak a lexikális tudás, hanem a logikai gondolkodás kontrollját is jelenti. A hagyományos képzésben részt vevő hallgató tanulása is átalakul, ha a tananyag jobb elsajátítása érdekében a távoktatás eszközei is beépülnek, hiszen a korszerű otthon tanulás mindenképpen szükséges (4, 5, 6, 9).

Milyen oktatási formákban lehetséges alkalmazni a távoktatás tárházát?

1. A hagyományos egyetemi, főiskolai graduális oktatás részeként, mint kiegészítő oktatási formát. Bizonyos területeken elindult a tisztán távoktatásra alapozott graduális képzés is.

2. Posztgraduális egyetemi, főiskolai képzés keretében akár teljes mértékben távoktatási formák között, akár kevert oktatási formában.

3. A folyamatos szakmai továbbképzés keretében.

A távoktatás országos szervezete hazánkban

A művelődési és közoktatási miniszter 1991-ben a hazai távoktatási tevékenység ösztönzésére és koordinálására létrehozta a Nemzeti Távoktatási Tanácsot (NTT). A Tanács feladata a távoktatással összefüggő szakmai tevékenység ösztönzése, a felhasználói szféra igényeinek, szükségleteinek felmérése, a távoktatás képviseletének ellátása kormányzati szinten, valamint a nemzetközi távoktatási együttműködések kialakítása és koordinálása. Az NTT kialakította az erre vállalkozó egyetemek és főiskolák köréből a Regionális Távoktatási Központokat, amelyek a vonzáskörükbe tartozó felsőoktatási intézményekkel és más szervezetekkel létrehozták a Nemzeti Távoktatási Hálózatot.

A hálózathoz tartozó intézményekből kialakított Egyesület elhatározta, hogy az egyes intézmények teljes önállósága mellett összehangolja a távoktatási, távtanulási, tananyagfejlesztési, -terjesztési tevékenységeiket, sőt elősegítik az egyes egyetemek közti áthallgatás, átoktatás rendszerét, valamint a távoktatás eszközeinek közös használatát.

A rendszer már eddig is komoly eredményeket ért el, sőt a nemzetközi távoktatási hálózatba is bekapcsolódott. Egy *nagy szépséghiba* azonban van: sem a NTT-ban, sem a *Regionális Központok* között nem lehet találni egészségügyi szakembert vagy orvosegyetemi (egészségügyi főiskolai) képviseletet. Ebből a szomorú tényből adódott, hogy az orvosegyetemeknél egyedi, elzárt, magányos indításokkal találkozunk. Azt is sajátos magyar jelenségnek tartom, hogy minden újszerű módszert a családorvosokon próbálunk ki, melyre példa a PHARE által támogatott, egyébként maximálisan helyes távoktatási rendszer, vagy a háziorvosi átképzés terén kialakított távképzési, vizsgáztatási rendszer a HIETE-n (6, 11, 15).

A távoktatás eszköztára

1. Távoktatásra alakított szakkönyvek. A szokásos módszerrel felépített, tömör szövegre alapozott tankönyv helyett nagy margóval képzett, legalább a tartalom 50%-át képező ábra-, kép-, jegyzetlehetőség adja a korszerű távtanulási kézikönyv alapját. A könyvhöz tesztfüzet mellékelése kötelező.

2. Hangkazetták. Egy-két évtizeddel ezelőtt nagyon modern megoldási formának tűnt, különösen, ha „műsorfüzettel" és tesztlapokkal társult. Ma egyre inkább háttérbe szorul alkalmazása. Ennek ellenére kongreszszusi anyagok, fontos előadások rögzítésére még használják.

3. Videokazetták. Átmeneti állapotnak tartom, hogy a videokazetták ma még a távoktatás legfontosabb eszközének számítanak, de ez elsősorban azon praktikus tényből ered, hogy az orvosok, illetve más egészségügyi dolgozók többségénél a videolejátszó a család természetes eszköze, a komputerek fejlettebb generációi még csak részben. A gond inkább az, hogy távoktatásra csak az igazán jól elkészített videoanyagok alkalmasak. Ha nagyon hosszú ideig látom és hallom az előadót – megjelenített szöveg nélkül –, akkor a tananyagnak csak kb. 30%-a marad értékes anyag az agyam számára.

4. Szoftvercsomagok floppy disken (hajlékony mágneslemezen). A nyugati országokban az elmúlt öt évben a különböző indítású oktató szoftvercsomagok kitöltötték a piac 60%-át. Elterjedése annak is köszönhető, hogy az ún. tömörítési eljárásokkal az eddigieknél jóval nagyobb anyagot (szöveget és képet) lehetett a lemezeken elhelyezni. A lemezek ára viszonylag igen alacsony, ez is növelte elterjedésüket. A probléma abból adódott, hogy inkább résztematikák szerepeltek a programokban, és nem tudatosan oktatási célra készültek. Kivételt talán csak azok a programok jelentenek, amelyeket megszabott tanfolyamhoz, kurzushoz (például egy metodika bemutatása) készítettek.

Néhány évvel ezelőtt a nagy gyógyszercégek elárasztották az orvosokat erősen szelektált, tendenciózus anyagokkal, szerencsére ez csaknem megszűnt, és ma már inkább az a jellemző, hogy magas kvalitású szerzők igénybevételével komoly szintű szakmai programcsomagok készülnek.

5. Multimédia megjelenítésű CD lemezek. Ma az egyik, igen gyorsan terjedő távoktatási forma, hiszen igen magas technikai szinten sokkal többet képesek nyújtani, mint a könyvek. Egyáltalán nem véletlen, hogy ha egy nyugat-európai orvosi könyvesboltban könyvet keresek, azonnal megkérdezik, könyv vagy CD lemez formájában kérem-e (8).

Mi a nagy népszerűség oka?

– a terjedelem többszöröse lehet a könyvének, alacsonyabb előállítási költség mellett;

– a képi megjelenítés igen széles skáláját (kép, szimuláció, ábra, videoklipp) teszi lehetővé;

– a „hypertext formájú lapozás" (forró pontok, „lásd még") lehetővé teszi az egyes hivatkozási pontok (szavak) azonnali megkeresését;

– jegyzetkészítés, maradandó kiegészítések elhelyezése megoldható a Windows típusú programoknál.

A CD lemez a ma orvosának nélkülözhetetlen otthoni tanulóeszköze, hiszen gyorsan forgatható enciklopédiaként lehet használni.

6. Az internet adta oktatási lehetőségek. Ezekben az években az információs társadalom kialakulásának vagyunk szemtanúi. Az internet használatának rohamszerű növekedése az elmúlt egy-két évben hazánkban arra utal, hogy két-három éven belül igen sok szakmai információ csak ezen a rendszeren fog eljutni a szakemberhez munkahelyén vagy otthonában (13).

Az orvostársadalom számára az első lépés az ismerkedés stádiuma: meg kell ismerni a rendszert ahhoz, hogy könnyen és gyorsan jussunk hozzá megszabott – számunkra érdekes – információkhoz. Így csak második lépés lehet a valódi oktatási anyagok beszerzése. Ezen a téren még igen gyenge szolgáltatással nézünk szembe. Sőt valljuk be, hogy az ingyenes MEDLINE használata is csak részleges siker, mert a teljes cikk megszerzése már jelentős anyagi terhet jelent az orvos számára. Az elektronikus levelezés, mint a kommunikáció modern eszköze, terjed, de az orvostársadalomban egyelőre kevesen veszik rutinszerűen igénybe. Az internetes oktatási formák, mint kurzusok, telekonzultáció metodikája megoldott, a gyakorlati oktatásba történő behelyezése még várat magára.

7. A satellita tv-közvetítések. Aki részt vett Magyarországon az MSD által szervezett oktatási formán, mely a BBC segítségével valósult meg, érezhette a valódi interaktív tanítás minden előnyét. Ezt a formát mégsem sorolom a klasszikus távoktatási formák közé, mert valójában csak a csoportos oktatás tárgykörébe sorolható, és nem ad aktívabb oktatási formát a nagy nyilvánosság és a nyelvi problémák miatt. Valójában meg kell valósítani a tv-csatornákon keresztüli magyar nyelvű egészségügyi oktatást a szakemberek részére.

Az oktatás és a tudásellenőrzés kapcsolata

A távoktatás csak akkor hasznos, ha a tudásszint ellenőrzésével egybekötött. Ezt egyrészt az oktatóprogramok interaktivitása oldja meg, másrészt minden oktatóprogramban öntesztelő rendszert is el kell helyezni. A távoktatás keretében az önálló vizsgázó tesztelést is megoldják. A különböző oktatási formák (hang, video, programcsomag stb.) harmonikus kapcsolatát éppen a tudásellenőrzés egységes megoldása biztosítja. Például videokazetta áttanulmányozása után a hallgató vizsgalemezt kap, és a videoanyag alapján felel a tesztkérdésekre (12).

A távoktatási programcsomag felépítése

a) Technikai struktúra

1. A legegyszerűbb megoldás a téma szerint csoportosított szöveges leírás. Ezt ma már senki nem használja. Ehelyett a szövegi és képi megjelenítés – a témakörhöz igazodó mennyiségben – harmonikus egysége adja a leírás módját.

2. Ennél magasabb szintű megoldás, ha a leírás mellett kérdésfeltevések és válaszok is szerepelnek, így az interaktivitás legalább szimulálva van.

3. Az adott probléma (fejfájás) vagy szindróma (mellkasi fájdalom) vagy betegség (pneumonia) diagnózisának felállítása logikai kérdéssorokra alapozva, esetismertetésekhez kötött formában.

4. A 3. pont változata, mikor diagnosztikus vagy terápiás célzattal döntéselőkészítést tervez a program (szakértői rendszer) az orvos aktív közreműködésével.

5. *A multimédiás szakenciklopédiák* magukban foglalják a témakör vagy problémakör igen mélyreható elemzését, amely kiváló minőségű képi anyag megjelenítésével társul. Ebben álló és mozgó képek (video), valamint szimulációs megoldások egyenlő arányban szerepelnek, de a hagyományos ábra és táblázat sem nélkülözhető. A multimédia forma magában foglalja a hypertext-megoldást is.

b) Szakmai struktúra

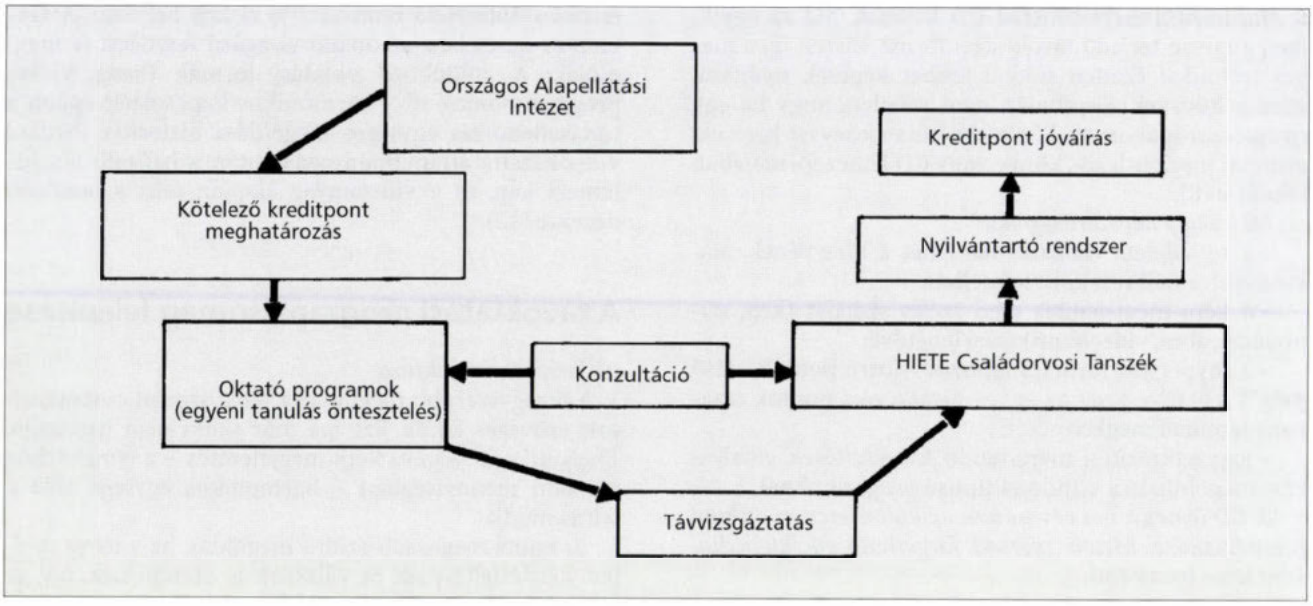
– A szakmai kompetencia szabályozza, milyen felépítést kell elkészíteni. Nyilván más formában készül a programcsomag a családorvos vagy egy specializált szakorvos részére.

– A programcsomag célkitűzése is szabályozza a felépítést, hiszen eltérő technikai feladatok jelentkeznek egy epidemiológus, egy bőrgyógyász vagy éppen belgyógyász számára, de az is fontos, hogy milyen részfeladat (diagnosztikus, terápiás) megoldására készül a program.

– Ha egy betegséget, szindrómát akarok leírni, akkor a leírás menetrendje is fontos, szinte algoritmusszerűen (például a kórelőzmény-felvételtől a terápián át a gondozásig) épül fel.

A tudásellenőrzés számítástechnikai megoldásai

A komputeres tudásellenőrzést általánosan használják tanfolyamok, szakvizsga tesztelésénél. A táv-tudásellenőrzés bonyolult feladat, és bizonyos etikai elvárásokat is igényel. Ennek ellenére régóta használják, különösen a kontinuus (folyamatos) továbbképzés kontrolljaként.



1. ábra: A távoktatás keretében végzett vizsgáztatás rendszere a HIETE-n

A tudásfelméréshez megfelelő nagyságú, időszakosan frissített tudás-adatbázis szükségeltetik. Ebből az adatbázisból lehet meríteni az aktuális ellenőrző tesztet. A legfontosabb szempontok

- az időfaktor meghatározása
- a kérdések súlyozása
- a kérdések mennyisége
- a kérdések felépítése
  - multi-choice típusú kérdés
  - egyszerű
  - csoportosított
  - logikai
  - képi felismerés
- értékelés kritériumainak meghatározása

A HIETE-n a háziorvosok egy témakörben átlagosan 40–50 kérdést kapnak multichoice formában („kakukktojás", képfelismerés is). Meghatározott idő alatt kell a tesztet teljesíteni 70–75% sikerrátával. Amennyiben teljesítette a tesztet, a teszt értékének megfelelő kreditpontot jóváír számára a Családorvosi Tanszék *(1. ábra)*.

A távoktatási formák alkalmazási lehetőségei és feladatok Magyarországon az egészségügy területén

1. Alkalmazási lehetőség

Az egyetemi struktúrák átalakulása törvényszerűen magával hozza a hagyományos oktatási formák átalakulását. A hagyományos graduális képzés területén is egyre kiterjedtebb oktatási forma lesz az oktató multimédia-programcsomag és az internet. A műszaki és más tudományegyetemek már kiterjedten használják.

Az egészségügyben valódi távoktatási forma csak a háziorvosi átképzés és a továbbképzés terén tudott komoly szinten beindulni, más területeken csak sporadikus megjelenéssel találkozunk.

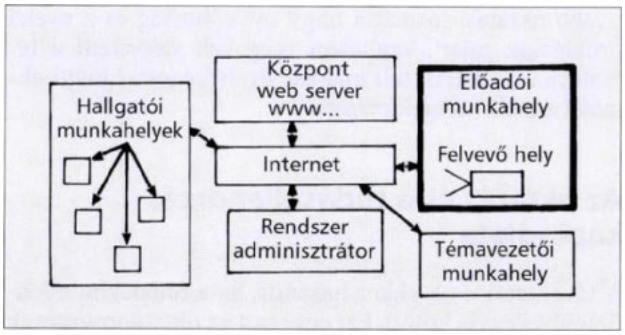
A háziorvosok átképzési folyamata olyan kihívást jelentett, amelyre több egyetem helyesen reagált. A HIETE távoktatási formáiban a programcsomagok alkalmasak az otthoni, ellenőrzött tanulásra, sőt a kreditpont elnyeréséhez szükséges teszteket is floppyn teljesíthetik a hallgatók.

2. A programcsomag elkészítése

Az anyagok elkészítése munkaigényes feladat. Legcélszerűbb munkacsoportok kialakítása, melyekben egészséges arányt kell biztosítani a szakembernek, a szervezőnek és a technológiai feladatokat megvalósító szakembernek egyaránt. A programcsomagok (kurzus-anyag, CD stb.) elkészítése idő- és munkaigényes feladat, és ezen a téren a munka finanszírozása még nincs megoldva, egyes pályázati lehetőségektől (PHARE, OMFB) eltekintve. A munkában az egyetemeknek kell élen járniuk.

3. A távoktatás rendszeres bevezetése a graduális és posztgraduális képzés területén

Az egyetemek pénzügyi megszorításaik miatt hamar rákényszerülnek a távoktatási formák bevezetésére, amely egyértelműen költségkímélő forma, és legalább olyan sikeres, mint a hagyományos oktatás. Lehetővé teszi a második, harmadik diploma munka melletti megszerzését, biztosítja a magas szintű otthoni képzést.



2. ábra: Az Edusystem felépítése

Megvalósítandó távoktatási feladatok az egészségügy területén

Az intézmények (egyetemek) szintjén

A teljesítmények (tesztek) nyilvántartása
Tananyagfejlesztés
Konzultációk biztosítása
Forrásközpontok (oktatási kabinetek) működtetése
Tutori hálózat kialakítása

A hallgatók szintjén

Egészségügyi távoktatási hálózat kialakítása (WEB szerver)
Az egészségügyi távoktatási központok az egyetemekhez kötött formában működhetnek
A távoktatással nyerhető diplomák kinyilvánítása

A társadalom szintjén

A tudáshoz való hozzáférés lehetőségének biztosítása
A távoktatási rendszer beépülése a hagyományos oktatás struktúrájába
A megvalósítható szakterületeken a követelményrendszer kidolgozása
A technológiai feltételek biztosítása
A hazai és nemzetközi hálózathoz csatlakozás biztosítása

Speciális feladatmegoldások

a) Egyetemek közti távoktatási kapcsolatrendszer

Az egyes egyetemek közötti oktatási kapcsolat mélyítése lehetséges a távoktatási kapcsolatok kialakításával. Az egyes tantárgyak nem ritkán interdiszciplinárisak, így az áthallgatás ma már olyan formában megvalósítható (pl. ISDN stb.), hogy a hallgatók on-line élvezhetik a helyileg távollevő tanár magyarázatait, kommentárjait.

b) Távkonzultációk

A nyugati egyetemeken egyre inkább terjed a távkonzíliumok alkalmazása a mindennapos orvosi gyakorlatban, mikor a felvetett szakmai kérdésekre a legkiválóbb specialisták adnak kompetens és megfelelő szintű magyarázatot vagy javaslatot.

c) A szakfeladatoknak megfelelő távoktatási formák elkészítése

Csak szakavatott teamek kialakítása biztosítja a profi távoktatási formák elkészítését (például a BME kialakított egysége). Ami a formákat illeti, az alábbi ismert lehetőségeket érdemes preferálni:

- CD lemezek kiadása;
- kis csoportok távoktatása tutor segítségével;
- kis csoportok távoktatása internet segítségével;
- egyetemeken belül műtétek, eljárások, módszerek bemutatása;
- egyedi otthoni tanulás interneten keresztül.

Internet/intranet formátumú távoktatási rendszer kialakítása a graduális és posztgraduális képzés támogatására

Az MT-system, a HIETE és a BME együttes munkatevékenységével egy olyan távoktatási rendszer alakult ki, amely lehetővé teszi az intézeteken belüli és az intézetek közti on-line vagy off-line kommunikációt az internet hasznosításával. A rendszer (Edu-system) segítségével a központi WEB szerver felhasználásával a továbbképző központokból (egyetemekről) az ország bármely helyén lévő egészségügyi egység (szakrendelő, kórház, gondozó, orvosklubok, betegrendezvények) felé multimédia típusú oktatási anyagokat lehet transzferálni, amennyiben a fogadó egység internetkapcsolattal rendelkezik.

A rendszer célkitűzései

1. Továbbképző kurzusok működtetése a folyamatos képzés számára.
2. Speciális metodikák bemutatása, elsősorban azon területeken, ahol a multimédia-megjelenítés a tudásanyag elsajátítása érdekében fontos.
3. Egyetemi és főiskolai hallgatók képzési kurzusai (előadások rögzítése, képanyagok, tananyagok, irodalom továbbítása, konzultációk szervezése, az interaktivitás biztosítása).
4. Egészségügyi tájékoztató anyagok, felvilágosító anyagok, gyógyszerismertetők transzferálása orvos- és betegklubok, iskolák felé.

A rendszer felépítése

A rendszer általánosan használt számítástechnikai elemet alkalmaz, a rendszer kezelése nem igényel speciális szakismeretet és biztosítja a kapcsolódási felületeket az egyes elemek között.

A rendszer építőkövei:
központ (Web szerver)-irányítórendszer (rendszeradminisztrátor);
előadói munkahely (közvetítési hely);
témavezetői munkahely;
hallgatói munkahelyek.

A rendszer az alábbi feladatok elvégzésére alkalmas:
a) kurzus tematikai lista
b) aktuális kurzus működtetése
c) hallgatói lista, regisztrálás
d) gyakori kérdések listája
e) on-line konzultáció
f) feladatkiadások (projektek)
g) keresési funkció *(2. ábra).*

A távoktatási formák iránti igény felmérése

1. A háziorvosok

Jelenleg a háziorvosok vannak legjobban a szakmai és financiális presszionak kitéve, mert az átképzési folyamat, valamint a folyamatos továbbképzés kötelező volta miatt rákényszerülnek a modern oktatási formák alkalmazására. Számukra ez a forma sokkal előnyösebb, mint a könyvek vásárlása, hiszen a távoktatásban válogatott anyagot kapnak témakörönként, a könyvekben viszont sokszor nem tudnak eligazodni.

A háziorvosok ugyanakkor speciális felkészítésű anyagokat igényelnek, nagyon sok gyakorlati megközelítéssel, esetfeldolgozással. A képi megjelenítés is nélkülözhetetlen. A tapasztalat szerint ma az ilyen anyagok előállítása a legnehezebb, és nagy előkészítő munkát igényel. Sajnos, a kitűnő amerikai anyagok igen drágák.

A háziorvosok szintjén az információszolgáltatás is nagyon fontos, ez is hasonló rendszerben oldható meg.

2. Az egyetemek és főiskolák hallgatói és az egyetemekhez (főiskolákhoz) csatlakozó, továbbképzésben részt vevő orvosok, szakemberek

Az egyetemek szintjén az igény teljesen egyértelmű, és a munka elkezdődött. Az orvostudományi egyetemek – elsősorban pénzügyi okok miatt – elmaradtak, itt reális a lehetőség a már kialakított vagy elkészült rendszerek bekapcsolására. Az egyetemek szintjén a legnagyobb igény a speciális módszerek, technikák, műtéti eljárások bemutatására távoktatási rendszerrel az oktatótermekben.

A továbbképzési rendszer keretében mindegyik orvosi egyetem most kapta meg a jogot a továbbképzésre, ez jelentősen fogja növelni a távoktatási rendszer bevezetésének igényét.

3. Az internettel rendelkező állampolgárok oktatása

Az utóbbi időben egyre növekvő érdeklődés figyelhető meg a lakosság körében is az egészségügyi kérdéseket illetően. Ugyanakkor a nagy világ-gyógyszercégek is hangsúlyt és pénzt fektetnek be az életminőségjavítás-célprogramjaikba. Ezek hátterében igen magas szintű, komoly szakmai munkák és feladatok is vannak, ezek megcélzása sem reménytelen.

IRODALOM: 1. *Fuminger, H.:* The role of advanced information technology in the development of distance education networks in central and eastern Europe. EOUN (European Open University Network), Brüsszel, 1995. – 2. *Halász G.:* A távoktatás törvényi szabályozása a Német Szövetségi Köztársaságban. Phare-tanulmány, Budapest, 1996. – 3. *Kékes E., Fodor M.:* Számítástechnikai oktatás formái és lehetőségei Európában és hazánkban. Med. Univ., 1996, *29,* 153–156. – 4. *Kékes E., Balkányi L.:* Az orvosi ismeretek megítélése multimédia-módszerrel. LAM, 1996, *6,* 248–250. – 5. *Kékes E.:* A távoktatás és számítógépes perspektívái. Kórház, 1995, *6,* 56–58. – 6. *Kékes E.:* A távoktatás lehetőségei az egészségügyben. LAM, 1996, *8,* 556–563. – 7. *Keegan, D.:* Foundations of distance education Rotledge. London, 1990. – 8. *Kidd, M. R., Hutchings, G. A., Hall, W. és mtsa.:* Hypermedia application in medical education. In MEDINFO, 92. Szerk.: Lun, K. C., Degoulet, P., Piemme, T. E., Rienhoff, O., Elsevier, Amsterdam. 1992, 1095–2000. old.– 9. *Kovács I.:* Új út az oktatásban. AULA Kiadó, Budapest, 1996. – 10. *Kovács I.:* A távoktatás terjedése. Magyar Felsőoktatás, 1997, *7,* 20–26. – 11. *Kovács L., Micsik A.:* Mbone audio-video konferenciarendszer. Networhshop, Budapest, 1996. – 12. *McDougall, L., Dowling, G.:* Computer in education. Elsevier, Amsterdam. 1990. – 13. *Pfaffenberger, B.:* Internet in plain Englesh NY. MIS Press., 1994. – 14. *Piemme, T. E.:* Computer assissted learning and evaluation in medicine. JAMA, 1988, *260,* 367–372. – 15. *Szilágyi Á. és mtsai:* A távoktatás megítélése Magyarországon. Budapest–Szeged–Debrecen Távkonferencia, 1996.

A témakörrel összefüggő és elérhető WEB helyek

Introduction to distance education
www.distance-educator.com/intro.htm
Multimedia on the Internet
www.cursor.co.uk/info/multimedia/Internet.html
Nemzeti Távoktatási Tanács www.ntt.hu
Pro-patiente www.pro-patiente.hu
Professional development and continuing education
www.wecb.org/edu/learning/prof.htm
Satellita oktatás *www.eurotransmed.nl.*
The Internet style of learning www.4teachers.org
Three models of distance education
www.umuc.edu/ide/modltabl.html

(Kékes Ede dr., *Budapest,* Szabolcs u. 35. 1135)

Prof. Aberwas feljegyzéseiből:

„Válsághelyzetekben automatikusan választódnak ki a legalkalmatlanabb emberek a lehető legrosszabb döntések meghozatala céljából."

TOVÁBBKÉPZÉS

Kis GTP-kötő fehérjék orvosi jelentősége

Ligeti Erzsébet dr. és Geiszt Miklós dr.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, Élettani Intézet (igazgató: Spät András dr.)

A kis GTP-kötő fehérjék egyetlen, 21 kD körüli tömegű polipeptidláncot tartalmazó szabályozó fehérjék, amelyek GTP-t kötő formájukban aktívak, míg GDP-t kötő állapotban inaktívak. Számos alapvető sejtfunkció szabályozásában szerepelnek, így a sejtosztódást, sejtmozgást, sejtalakváltozásokat, sejten belüli membránforgalmat, a citoplazma és a sejtmag közötti anyagáramlást, komplex enzimek összeépülését irányítják. A közelmúltban számos mutációt ismertünk meg, amelyek a kis G-fehérjék működését befolyásolják és jellegzetes megbetegedéseket okoznak. Ezen kórképeket és a kialakulásukhoz vezető molekuláris eltéréseket ismerteti a közlemény.

Kulcsszavak: kis GTP-kötő fehérjék, szabályozó proteinek, Ras onkogén, tumor pathogenesis, leukémia, hipertónia

Medical importance of small GTP-binding proteins. Small GTP-binding proteins consist of one single, 21 kD polypeptide chain. These regulatory proteins are active in the GTP-bound but inactive in the GDP-bound form. They are involved in the regulation of several important cell functions, such as cell division, cell motility, shape changes, intracellular membrane traffic, transport of macromolecules between cytoplasm and nucleus, assembly of enzyme complexes. Recently several mutations have been described which modify the function of small G-proteins resulting in typical pathological changes. These diseases and the molecular alterations involved in their pathomechanism are summarized in this review.

Key words: small GTP-binding proteins, regulatory proteins, Ras oncogenes, tumour pathogenesis, leukaemia, hypertension

Heterotrimer és monomer G-fehérjék

A GTP-kötő fehérjék (vagy G-fehérjék) olyan szabályozó proteinek, amelyek működését alapvetően meghatározza a hozzájuk kötődő guanin (ezért G) nukleotid: GTP-t kötött formájuk aktív, míg GDP-t kötött formában inaktívak. Szerkezeti alapon két alapvető csoportjukat különítjük el: a heterotrimer (α, β, γ alegységből álló), és a monomer vagy „kis" G-fehérjéket. Először a heterotrimer G-fehérjéket ismerték meg az 1970-es években, és ezért a felfedezésért ítélték oda *Martin Rodbell*nek és *Alfred Gilman*nak 1994-ben az orvosi Nobel-díjat. A kis G-fehérjékről rendelkezésre álló ismeretek alapvetően az elmúlt évtized termékei, és ez ma a sejtbiológia egyik legforróbb kutatási területe.

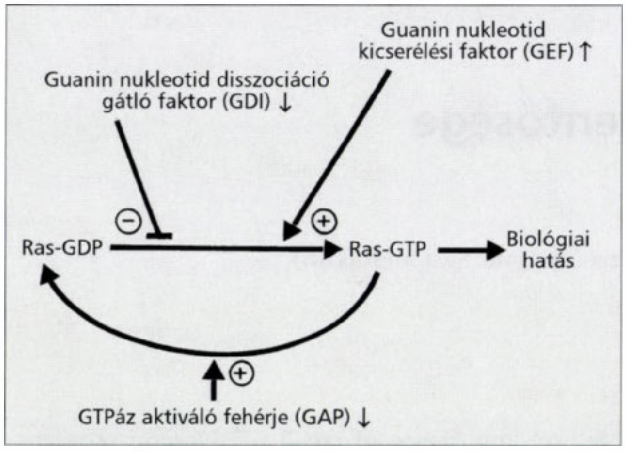
A monomer G-fehérjék egyetlen, 21 kD körüli tömegű polipeptidláncból állnak, erre utal a p21 G-fehérje elnevezés is. Amíg a heterotrimer G-fehérjék zömében a plazmamembránban találhatók, ahol fő funkciójuk az információ továbbítása a membránreceptortól a szabályozott enzimhez vagy ioncsatornához (14, 15, 24), addig a kis G-fehérjék elhelyezkedése nagyon változatos képet mutat: megtaláljuk őket a plazmamembránban, majdnem az összes intracelluláris membránban (endoplazmás retikulum, Golgi, szekretoros vezikula, endocitotikus vezikula, magmembrán), a citoszkeleton különböző képződményeihez kötve, valamint a citoplazmában is. Több példát ismerünk arra, hogy a sejtfunkció változását a kis G-fehérje áthelyeződése kíséri – vagy akár váltja ki.

A kis G-fehérjékre ható szabályozó faktorok

Mind a heterotrimer, mind a kis G-fehérjék enzimek, amelyek a kötött GTP hidrolízisére képesek, és ezáltal saját maguk inaktiválását idézik elő, azaz korlátozott ideig működő molekuláris „kapcsoló"-nak tekinthetők. Kritikus pozícióban levő egyetlen aminosav megváltozása (mutációja vagy célzott kicserélése) képes az enzimaktivitás teljes megszüntetésére és az aktív, GTP-t kötő forma fennmaradását eredményezi. Az ilyen mutánsok esetében megváltozott sejtfunkció (l. lejjebb) egyértelműen jelzi a GTP-hidrolízis jelentőségét az aktivált G-fehérje által elindított biológiai jel leállításában.

A kis G-fehérjék endogén GTP-áz aktivitása általában több nagyságrenddel alacsonyabb, mint a heterotrimer G-fehérjéké, viszont specifikus fehérjéken keresztül szabályozódik *(1. ábra)*. A GTP-áz aktiváló proteinek (GAP-ok) önmagukban nem rendelkeznek enzimaktivitással, de képesek 4–5 nagyságrenddel meggyorsítani a kis G-fehérje hidrolitikus tevékenységét. A GAP-ok

Rövidítések: EGF = epidermal growth factor; ERK = extracellular signal regulated protein kinase; GAP = GTPáz aktiváló protein; GDI = guanine nucleotide dissociation inhibitor; GDS = guanine nucleotide dissociation stimulator; GEF = guanine nucleotide exchange protein; MEK = MAP/ERK kináz; PAK = p-21 activated kinase; PDGF = platelet derived growth factor



1. ábra: A kis G-fehérjékre ható szabályozó fehérjéket a Ras példáján mutatjuk be
(a szabályozó fehérjék neve melletti nyíl a biológiai funkcióra kifejtett hatás irányát mutatja)
(a rövidítések értelme a rövidítések jegyzékében, l. a továbbiakban is)

tehát a G-fehérje inaktiválását gyorsítják, azaz az érintett biológiai funkció lassításában, leállításában működnek közre.

Az inaktív G-fehérje nagy affinitással köti a GDP-t, úgyhogy a nukleotid spontán kicserélődése igen lassú, alig mérhető folyamat. A G-fehérje újraaktiválásához a nukleotid-kicserélődés serkentése szükséges. A kis G-fehérjék esetében ezt a funkciót is specifikus szabályozó fehérjék látják el. A nukleotid kicserélését serkentő faktorok (guanine nucleotide exchange factor [GEF] vagy guanine nucleotide dissociation stimulator [GDS] elősegítik a kötött nukleotid leválását, és új nukleotidmolekula bekötődését. Mivel a sejtben a szabad GTP-koncentráció legalább egy nagyságrenddel meghaladja a GDP koncentrációját, az újonnan megkötött nukleotid nagy valószínűséggel GTP lesz, és a G-fehérje aktivált állapotba kerül. A kicserélési faktorok tehát alapvetően serkentik a G-fehérje által szabályozott biológiai funkciót.

A kis G-fehérjékre ható szabályozó fehérjék harmadik csoportja, a nukleotid-disszociációt gátló faktorok (guanine nucleotide dissociation inhibitor [GDI]) viszont gátolják a kötött nukleotid disszociációját. Ezenfelül mind a GAP, mind a GEF proteinek hatását gátolják, ezáltal mintegy ketrecbe zárva forgalmon kívül helyezik és tartják az érintett G-fehérjét. A biológiai funkció szempontjából tehát a GDI faktorok a GAP-okhoz hasonlóan negatív (gátló) hatásúak.

Az egyes kis G-fehérjéken eltérő proteinek fejtik ki a fenti szabályozó hatásokat, és a regulátorfehérjék számának rohamos növekedésével *(2. ábra)* egyre több párhuzamosságot és funkcionális átfedést ismerünk meg.

A kis G-fehérjék csoportjai és funkcióik

A kis G-fehérjék családja igen népes, jelenleg több mint 60 fehérje tartozik ide, amelyek aminosav-sorrendje jelentős hasonlóságot mutat. Ezen fehérjéket 5 csoportba (alcsaládba) soroljuk (13) (a legfontosabbakat a *1. táblázat* foglalja össze), amelyek ismert funkcióikban és sejten belüli elhelyezkedésükben is jelentős különbségeket mutatnak. Mindegyik monomer G-fehérje esetében igaz viszont, hogy GTP-t kötő formájukban további fehérjékkel képesek reagálni, és ezzel a szabályozott (cél, target vagy effektor) fehérje funkcióját módosítják, vagy nagyobb, szupramolekuláris komplexek kialakulását indítják el. Egyetlen kis G-fehérje több különböző effektor fehérjével is reagálhat, a G-fehérje polipeptidláncának eltérő, vagy részben átfedő szakaszain keresztül. Az egy-egy célfehérjével reagáló aminosavszakaszokat effektor doméneknek nevezzük.

1. táblázat: A kis G-fehérjék családjai és legismertebb szabályozó fehérjéik emlős sejtekben

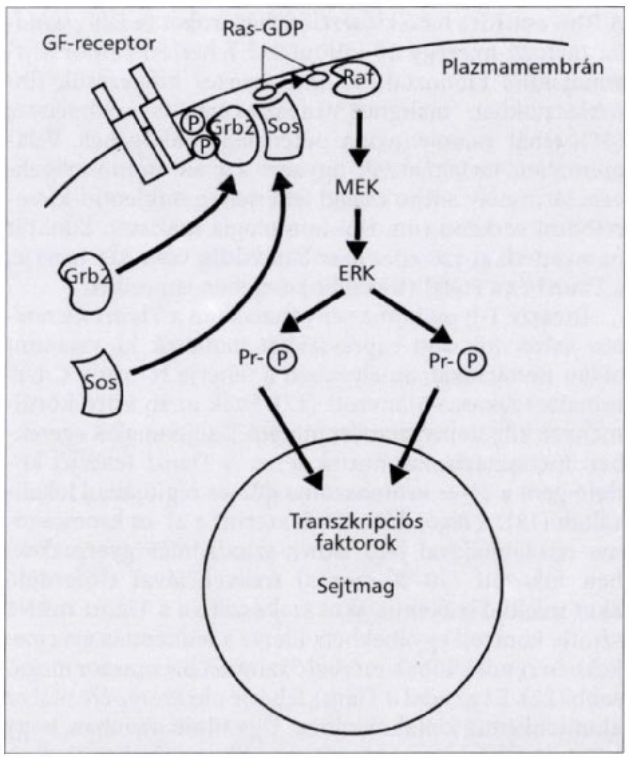
	Ras	Rho	Rab	ARF	Ran
G-fehérje	H, K, N-**Ras** **Rap 1, 2**	**Rho-A, B, C** Rac-1, 2, 3 Cdc42	Rab1- Rab32	ARF1- ARF7	Ran
GEF	SOS Ras-GRF	Dbl **Vav** **Tiam-1** **Fgd-1** Lbc Lfc Lsc	?	ARF-GEP ARNO Cytohesin	RCC1
GAP	P120GAP **NF-1**	p50Rho-GAP **Bcr** p190GAP Chimerin **Oligophrenin-1**	**Tuberin**	ARF-GAP	Ran-GAP
GDI	?	Rho-GDI	Rab-GDI	?	?

(a vastagon szedett fehérjék patológiai jelentőségéről ezen cikkben említést teszünk)

A kis G-fehérjék közül elsőként a Ras fehérjét ismertük meg, és ennek alapján az egész családot Ras-homológ fehérjékként is szokták említeni. Maguk a *Ras fehérjék elsősorban a génátírás és a sejtosztódás szabályozásában* vesznek részt, és legújabban az apoptosist gátló jelpályákban is szerepet tulajdonítanak nekik. Közvetítőként szerepelnek különböző növekedési faktorok (epidermális növekedési faktor [EGF], thrombocyta-eredetű növekedési faktor [PDGF] stb.) és hormonok (inzulin) mitogén hatásának a sejtfelszíni receptortól a sejtmag felé történő átvitelében, és fontos szerepet játszanak a sejtek malignus transzformációjában is (25).

A Ras fehérje eddig az egyetlen kis G-fehérje, ahol egy teljes, a sejtmembrántól a sejtmagig vezető, a sejtek funkciójában alapvető szerepet játszó jelpályát sikerült kideríteni (8).

A tirozinkináz aktivitással rendelkező receptor (például EGF vagy PDGF) ligandkötése a receptor autofoszforilációját és több, eredetileg citoszolikus fehérje kikötődését indítja el. A receptorfehérjéhez egy adapterfehérje (Grb2) segítségével kötődik az egyik Ras kicserélési faktor (Sos), amely ezáltal közel kerül a plazmamembránban elhelyezkedő Ras fehérjéhez, és aktiválja azt (9). A GTP-t kötő formába kerülő Ras-protein azután egy kináz-kaszkádot indít el (Raf, MEK, ERK), amely végeredményeként foszforilált citoplazmatikus fehérjék a magba vándorolnak, és ott specifikus transzkripciós faktorokat aktiválnak, megváltoztatva egyes fehérjék átírását *(2. ábra)*.

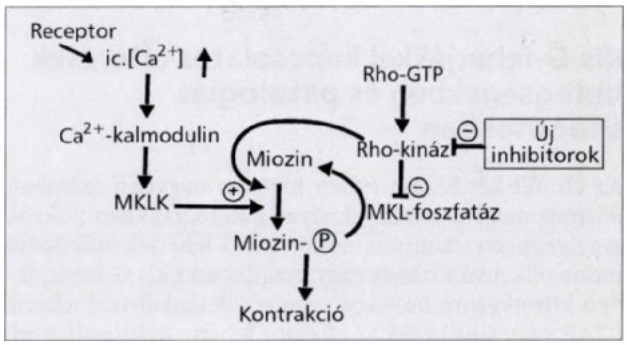


2. ábra: A Ras szerepe a szignál átadásában a plazmamembrán receptortól a sejtmagig

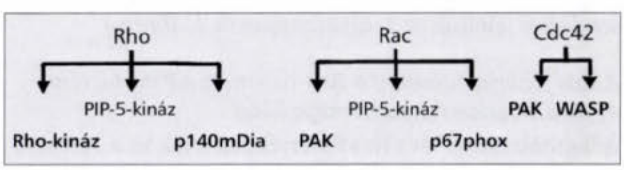
Amit ma biztosan tudunk, az az, hogy a fenti jelpálya nem az egyetlen, amelyen keresztül a Ras fehérje a biológiai hatásait kifejti (36, 39). Sikerült ugyanis olyan mutánsokat előállítani, amelyek nem kötődtek a Ras kinázhoz, mégis volt mitogén hatásuk. Ezzel párhuzamosan egyre több fehérjét írtak le, amelyekhez a Ras GTP-függő módon kötődik, illetve amelyek nélkülözhetetlenek a Ras hatásának kifejtéséhez. Továbbá nyilvánvalóvá vált, hogy nemcsak a tirozin-kináz aktivitással rendelkező, hanem a hét transzmembrán szegmenst tartalmazó receptorok (például adrenerg receptorok) is képesek a Ras aktiválására. Jelenleg azonban csak mozaikkockákat ismerünk, amelyből a teljes kép kialakítása jó néhány évet vesz igénybe.

A *Rho alcsalád fehérjéi elsősorban a sejtek alakváltozásainak és motilitásának szabályozásában* szerepelnek (27), azaz olyan biológiai funkciókat határoznak meg, mint a morfogenezis az egyedfejlődés során, tumorsejtek invazivitása, a hemopoetikus sejtek vándorlási képessége, vagy a neuronsejtek nyúlványnövekedése. Emellett a Rac, és legújabban a Rho fehérjéről is leírták, hogy mitogén szignálok közvetítésében is szerepelnek (3).

A molekuláris mechanizmusok, amelyeken keresztül ezek a hatások létrejönnek, ma még nagyon kevéssé ismertek. Az egyik biztos közreműködő a 160 kD molekulatömegű Rho-kináz enzim, amelyet a Rho aktivál, és amely képes foszforilálni mind magát a miozin könnyű láncot, mind a miozin könnyű lánc foszfatázt. Ennek a mechanizmusnak egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítunk a simaizomsejtekben a Ca^{2+}-tól független izomkontrakció kiváltásában *(3. ábra)*, valamint a tumorsejtek invazív viselkedésében (21). A miozin foszforilációja alapvetően befolyásolja az aktin-filamentumok kötegekbe rendeződését, és további aktin-kötő fehérjék elrendeződését is, tehát a további alakváltozások kialakításában is lényeges elem lehet. Ehhez társul egy lipid, a foszfatidilinozitol-4,5-biszfoszfát (PIP2) szintézisének serkentése a PIP-5-kináz által. A PIP2 ugyanis számos citoszkeletális és aktin-kötő fehérje sejtmembránhoz való kötődését szabályozza. Ezenkívül a Rac hatásainak létrehozásában szerepel egy 65–67 kD tömegű kináz, a p21-aktivált kináz (PAK), a Cdc42 fehérje esetében pedig a PAK mellett egy további target-fehérjét azonosítottak: a Wiskott–Aldrich Syndrome Proteint (WASP, l. lejjebb). A Rho-családba tartozó G-fehérjék legfontosabb effektor fehérjéit az *4. ábra* foglalja össze.



3. ábra: A Rho szerepe a simaizom-kontrakció kiváltásában és az újonnan leírt inhibitorok hatásmechanizmusa



4. ábra: A Rho család legfontosabb effektor fehérjéi
(a vastagon szedett fehérjék patológiai szerepéről a jelen cikkben teszünk említést)

Ezen általános, sok sejtféleségen megnyilvánuló hatások mellett a Rac fehérje egy nagyon speciális szerepet is játszik: közreműködik fagocitáló sejtekben az aktív, szuperoxid aniont termelő NADPH oxidáz enzimkomplex kialakításában (1). Ezáltal stimulálja a toxikus oxigén metabolitok termelését, amelyeknek alapvető szerepük van a kórokozók elpusztításában, de részt vesznek például a postischaemiás szövetkárosodás kialakulásában is. Ebben a funkcióban a Rac effektor fehérjéje a fagocita NADPH oxidáz 67 kD molekulatömegű citoszolikus alegysége ($p67^{phox}$) (11, 12).

A *Rab és az ARF család fehérjéi egyaránt a sejten belüli membránforgalom irányításában* vesznek részt, de eltérő módon. Az *ARF (ADP-ribozilációs faktor)* fehérjéket eredetileg mint az adenilcikláz aktivitást stimuláló heterotrimer G-fehérje (Gs) kolera toxinnal történő ADP-ribozilációjában szereplő kofaktort fedezték fel, és innen származik a nevük is. Élettani szerepük azonban a sejten belüli vezikulaképzés és vezikulamozgás irányítása, legjobban ismert az endoplazmatikus retikulum és a Golgi közötti, valamint a Golgin belüli forgalom szabályozásában játszott szerepük. Ezáltal tehát a fehérjék poszttranszlációs módosításában (glükozilálás a Golgiban) és a célmembránokba való eljuttatásában vesznek részt (30).

A *Rab fehérjék* az endo- és exocitozis során végbemenő membránfúziós lépések irányításában vesznek részt. A Rab fehérje családnak több mint 20 tagja ismert, ezek mindegyike csak egy-egy jól definiált intracelluláris membránfajtához asszociálva fordul elő. Mai elképzelések szerint az aktivált Rab proteinek különböző citoplazmatikus fehérjéket képesek megkötni, és ezek segítségével biztosítják a membránfúzió specificitását (34).

A *Ran fehérjék* a citoplazma és a mag között fehérjetranszport szabályozásában szerepelnek (28).

Kis G-fehérjékkel kapcsolatos eltérések betegségekben és patológiás állapotokban

Az elmúlt két-három évben hirtelen nagyobb számban jelentek meg közlemények olyan patológiás állapotokról, amelyekben valamilyen módon kis G-fehérjék működése módosult. A változások vagy magukban a kis G-fehérjékben következnek be, vagy valamelyik szabályozó fehérje (GAP vagy GEF) vagy az effektor fehérje módosult. Ezek az új ismeretek nemcsak az adott betegség szempontjából érdekesek, de nagyon értékes információkat nyújtanak azokról a ma még nagymértékben ismeretlen fiziológiás folyamatokról, amelyek szervezésében és szabályozásában a kis G-fehérjék részt vesznek. (Az emberi megbetegedésekkel kapcsolatba hozott fehérjéket eltérő szedéssel jelöltük az *1. táblázatban* és *4. ábrán*.)

A Ras fehérje, valamint a Ras-ra ható GAP mutációja egyaránt serkenti a tumorképződést

A legtöbb mutációt a Ras fehérjékben írták le: a 12-es, 13-as, valamint 61-es pozícióban levő aminosavak változása megszünteti mind a kis G-fehérje endogén GTP-áz aktivitását, mind érzékenységét a GAP fehérje iránt. Tehát egy folyamatosan aktivált Ras fehérje keletkezik, ami a sejten kívüli stimulusoktól függetlenedett, folyamatos mitogén szignált ad az érintett sejt számára. A Ras fehérje aktivált mutációi sajnos igen gyakoriak, humán tumorok mintegy 30%-ában mutattak ki aktiváló Ras-mutációt. Leggyakrabban pancreas- (90%), vastagbél- (50%), tüdő- (30%) és pajzsmirigy- (25%) carcinomákban fordul elő (25). Érthető, hogy a Ras fehérjét és az egész fehérjecsaládot onkogénként fedezték fel.

Egy másik, a Ras fehérjét érintő változásra az 1-es típusú neurofibromatosist (Recklinghausen-betegség) okozó gén azonosításakor derült fény. A géntermék ugyanis a Ras fehérjére ható GAP (*neurofibromin*, NF1), amely a betegekben egyáltalán nem vagy egy módosult, biológiailag inaktív formában jelenik meg.

Az érintett betegekben a velőcsőből fejlődő szövetek jóindulatú daganatai alakulnak ki, amelyek azonban bizonyos esetekben neurofibroszarkómává alakulhatnak át. Ezen malignus sejtekből teljesen hiányzik a neurofibromin-aktivitás, és a Ras fehérje több mint fele aktivált, GTP-t kötött állapotban van, míg egészséges nyugvó sejtekben a Ras fehérjének csak 2–5%-a található GTP-kötésben (6). Érdekes, hogy bár az NF1 fehérje valamennyi sejtféleségben előfordul, hiánya csak a velőcsőből származó sejteken okoz eltéréseket, annak ellenére, hogy ezekben a sejtekben is megtalálható a Ras fehérjére ható másik GAP (p120 Ras-GAP).

A Rho fehérjére ható kicserélési faktor túlműködése szerepel a leukémiák kialakulásában

A Rho családra ható kicserélési faktorokat (a *Dbl családba* tartozó mintegy 10 különböző fehérjét) tumor sejtvonalakból klónozták, és mesterséges kifejezésük fibroblasztokban malignus transzformációt eredményez (41), tehát valamennyien potenciális onkogének. Valamennyien tartalmazzák ugyanis azt az aminosavszekvenciát, amely a Rho család fehérjéin a nukleotid-kicserélődést serkenti (ún. Dbl-homológia szakasz). Konkrét patogenetikai szerepet azonban eddig csak két fehérje, a Tiam1 és a FGD1 (l. később) esetében ismerünk.

Invazív T-lymphoma sejtvonalakban a *Tiam1 kicserélési faktor* fokozott expresszióját mutatták ki, valamint olyan mutációkat, amelyekben a fehérje N- vagy C-terminalis szakasza hiányzott (17). Ezek az in vitro körülmények között invazivitást mutató T-sejtvonalak egerekben metasztázisokat hoztak létre. A Tiam1 fehérjét kódoló gént a 21-es kromoszóma q22-es régiójában lokalizálták (18). A legújabb adatok szerint a 21-es kromoszóma triszómiájával járó Down-szindrómás gyermekekben fokozott (10–20-szoros) frekvenciával előforduló akut mieloid leukémia akut szakaszában a Tiam1 mRNS szintje kontroll egyénekben, illetve a leukémiás gyermekekben remisszióban mérhető szintnél háromszor magasabb (22). Ez az adat a Tiam1 fehérje oki szerepére utal az akut leukémia kialakulásában. Úgy tűnik azonban, hogy a Tiam1 fehérje szerepe sejt-specifikus, mivel epithelsejtekben éppen ellenkező, az invazivitást gátló hatását mutatták ki (20).

A Rho egyik effektor fehérjéje szerepel a hipertenzió kialakulásában

Ez a megfigyelés, amelynek molekuláris háttere egyelőre nem teljesen tisztázott, valószínűleg a leghamarabb vezet új terápiás eljárás kidolgozásához. Kifejlesztették ugyanis az egyik Rho effektor fehérje, a p160Rho-kináz (l. fent)

hatékony gátlószerét, amelyről kimutatták, hogy in vitro körülmények között erélyesen gátolja a különböző receptor-agonistákkal (noradrenalin, hisztamin, acetilkolin, szerotonin, endothelin, thromboxán-agonista) kiváltott kontrakciót vascularis és bronchialis simaizomban, nem befolyásolta azonban a Ca^{2+}-mal létrehozott összehúzódást. Orális adagolás esetén gyors és jelentős (40–60 Hgmm) vérnyomáscsökkenést tapasztaltak spontán, veseeredetű, valamint DOCA-hipertenzív patkányokban, míg normotenzív állatokban a vérnyomásesés 10 Hgmm-nél kisebb volt (38). Az eredmények arra mutatnak, hogy simaizomsejtekben a Rho → Rho-kináz út jelentős a különböző receptor-agonisták hatásának közvetítésében, és a hipertenzió több formájában is fokozott aktivitású ez a szignáltranszdukciós út. A Rho → Rho-kináz út fokozott aktivitásának celluláris mechanizmusa egyelőre ismeretlen, valószínű azonban, hogy valamelyik szabályozó fehérje változása állhat a háttérben: a Rho-GAP-hatás csökkenése, vagy a Rho-GEF hatás fokozódása.

A Rho másik effektor fehérjéjének mutációja öröklődő süketséget okoz

A p140mDia fehérjéről, a DFNA1 gén termékéről kimutatták, hogy specifikusan kapcsolódik mind a Rho-GTP-hez, mind a profilin nevű, aktin-kötő citoszkeletális fehérjéhez, tehát a Rho effektor fehérjéjének tekinthető, amely a citoszkeletonra irányuló hatásokat (vagy azok egy részét) közvetítheti a profilinen keresztül az aktinhoz (40). Ezen fehérje mutációját mutatták ki egy Costa Rica-i családban, amelyben 8 generációra visszamenő, autoszomális domináns öröklődésmenetet mutató süketséget írtak le.

A család mind a 78, a betegség által érintett élő tagjában ugyanazt a mutációt találták: a p140mDia fehérje 32 aminosavval rövidebb formáját, amely másképp kötődik a profilinhez, mint a teljes hosszúságú fehérje. A fenti mutációt a család egészséges tagjai közül senkiben sem találták meg, és ugyancsak nem volt kimutatható a megvizsgált 330 kontroll egyén egyikében sem (26). A p140mDia fehérjét a cochlearis szőrsejteken kívül sok más szervben (agy, szív, tüdő, vese, máj, harántcsíkolt izom) is kimutatták. Az a tény, hogy a fehérje mutációja kizárólag a belső fülben okozott funkciókiesést, arra mutat, hogy szőrsejtek különösen érzékenyek a citoszkeleton finom változásaira.

Bakteriális toxinok a Rho fehérje módosításán keresztül diarrhoeát okoznak

Számos bakteriális toxin képes kovalens módosításokat végrehajtani a Rho család tagjain, amivel többnyire gátolják azok funkcióját. A *Clostridium difficile* törzsek által termelt toxinok monoglükoziláció útján gátolják a Rho fehérjék működését. A C. difficile toxinok hatására az érintett sejtek lekerekednek, a sejtközötti szoros kapcsolatok megbomlanak, ami az epithelrétegek permeabilitásának nagymértékű növekedéséhez, diarrhoea kialakulásához vezet. A *Clostridium botulinum* C és D törzse által termelt C3-exotoxin specifikusan a Rho A, B és C fehérjék ADP-ribozilációját végzi el az effektor doménben, és ezzel megakadályozza a G-fehérje kapcsolódását a különböző effektorfehérjékkel. A C3-exotoxint termelő törzsek azonban elsősorban háziállatokat (juh, szarvasmarha) fertőznek meg, így az emberi botulizmus kórképének kialakításában a Rho fehérjék ADP-ribozilációja mai elképzelések szerint nem szerepel.

Legújabb beszámolók szerint két további toxin (egyes *Bordetella* törzsek által termelt dermonekrotikus toxin és sok diarrhoeát okozó *E. coli* törzs által is termelt citotoxikus nekrotizáló faktor) éppen ellenkezőleg, a Rho fehérjék folyamatos aktiválása útján fejti ki toxikus hatását, amelyet fokozott aktin polimerizáció, de csökkent cytokinesis jellemez, és így sokmagvú óriássejtek kialakulásához vezet (4).

A Rac fehérjére ható GAP és GEF hatás megváltozása befolyásolja a Philadelphia kromoszómához társuló leukémia kialakulását

Az akut limfoid, valamint a krónikus mieloid leukémiákban előforduló *Bcr/Abl mutáció* a Rac fehérje szabályozását valószínűleg több ponton is befolyásolja.

Egészséges körülmények között az Abl fehérje tirozin-kináz aktivitású, amelyet membránreceptorok felől érkező szignálok szabályoznak, a Bcr pedig sok különböző funkcionális domént tartalmazó fehérje, amelynek többek között Rac-GAP aktivitása is van, és a Ras aktiválásban szerepet játszó fehérjékhez is képes kötődni. A Bcr/Abl kiméra fehérje a 9-es és a 22-es (Philadelphia) kromoszóma egy darabjának kicserélődése következtében jön létre, úgy, hogy a keletkezett fehérjéből hiányzik az eredeti Abl fehérje tirozin-kináz aktivitásának szabályozásáért felelős szakasz, valamint az eredeti Bcr fehérje Rac-GAP aktivitású darabja. A Bcr/Abl onkogénnek tehát konstitutív (a fiziológiás szabályozástól függetlenedett) tirozin-kináz aktivitása van, amely az érintett sejtekben a Ras aktiválódását és malignus transzformációt hoz létre. A közelmúlt új felfedezése, hogy a Bcr/Abl kimérát kifejező sejtekben a Rac aktivitása is fokozott, és ezen sejtek malignus transzformációját funkcióhiányos mutáns Rac fehérjének a sejtbe juttatásával ki lehet védeni (35). A Bcr/Abl kiméra protein két különböző támadásponton is befolyásolja a Rac-ot: a folyamatos tirozin-kináz aktivitás a Vav kicserélődési faktor foszforilációját és aktiválódását eredményezi, ugyanakkor hiányzik a normál Bcr fehérje Rac-GAP hatása.

Végeredményben tehát a Rac aktivitás fokozott stimulálása társul a biológiai funkciót gátló faktor hiányával.

A Rac-GAP, valamint a Rac egyik effektor fehérjéjének mutációja egyaránt mentális retardációt okoz

Az X-kromoszómához kötött mentális retardáció (MRX) genetikai hátterét illetően heterogén betegségcsoport, amelyben az egyetlen közös a vezető tünet, azaz a férfipopuláció 0,15–0,3%-ában előforduló szellemi visszamaradottság. A betegséget okozó egyik gént sikerült azonosítani az X-kromoszóma hosszú karján, a Xq12 pozícióban. Az *„oligophrenin-1"*-nek elnevezett géntermék egy 91 kD molekulatömegű fehérje, a RhoA, a Rac1, valamint a Cdc42Hs kis G-fehérjék GTPáz aktivitását fokozza. Az MRX betegségben szenvedő egyik betegben és családjában megtalálták az oligophrenin-1 funkcióvesztéssel járó mutációját, amely mutáció 100 kontroll egyén közül egyikben sem fordult elő (7). Tehát egy Rac/Rho/Cdc42-GAP hatás kiesése súlyos eltéréseket okoz az idegsejtek kapcsolatainak kifejlődésében.

A betegség egy másik genetikai formájában a mutáció az Xq22 locust érinti, amely a Rac egyik effektorfehérjéjét, a *PAK3*-t (p21-aktivált kináz) kódolja. A génben bekövetkezett pontmutáció miatt az érintett egyénekben a PAK3 fehérje rövidebb, kináz aktivitást nem mutató formája szintetizálódik (5), tehát a Rac által közvetített szignálok egy része elvész. Érdekes, hogy két, elvileg ellentétes hatású mutáció (a Rac-szignált a

Rho/Rac-GAP hiánya erősíti, a Rac-target PAK3 funkcióvesztéses mutációja viszont gyengíti) azonos következménnyel jár: az idegsejtek fejlődésének mentális retardációhoz vezető súlyos zavarával.

A Rac másik effektor fehérjéjének mutációja gátolja a baktériumok elleni védekezést

A mikroorganizmusok elleni védelemben alapvetőek a toxikus oxigén metabolitok, amelyek mind a szuperoxid-anionból keletkeznek. A szuperoxid-ionok legfontosabb forrását az aktivált fagocitasejtek képezik, amelyekben a plazmamembránban kialakuló NADPH oxidázkomplex képes elektronátvitelre az intracelluláris NADPH-ról az extracelluláris (vagy fagoszómális) O_2-re. Szuperoxid-termelés hiányában a krónikus granulomatosis (CGD) betegség alakul ki, amelyet korai életkorban kezdődő, ismétlődő, súlyos bakteriális fertőzések jellemeznek.

Az aktív NADPH oxidáz enzimkomplex a sejt aktiválásakor épül össze minimum 4 alegységből, amelyből a $gp91^{phox}$ és $p22^{phox}$ integráns membránfehérjék, a $p47^{phox}$, valamint $p67^{phox}$ viszont eredetileg a citoplazmában helyezkedik el (29, 31). A Rac GTP-t kötött formája elengedhetetlen a működő enzimkomplex kialakulásához (1), és egybehangzó vizsgálatok szerint a $p67^{phox}$ fehérje szerepel a Rac targetjeként (11, 12). A $p67^{phox}$ fehérje mutációja a CGD recesszív, autoszomálisan öröklődő formáját okozza.

A Rac és Cdc42 fehérjékre ható kicserélési faktor elősegíti baktériumok bejutását hámsejtekbe

A *Salmonella typhimurium* baktériumról már korábban kimutatták, hogy a megtámadott bélhámsejtek alakváltozását, a sejtszélek felgyűrődését és fokozott macropinocitosist okoz, ami elősegíti a kórokozó bejutását a megtámadott bélhámsejtbe. Ezzel egyidejűleg beindul az érintett hámsejtekben a gyulladást serkentő citokinek termelése. Mindezen változások létrehozásához alapvetően szükséges a baktériumok protein-szekréciós tevékenysége.

A legújabb kísérleti adatok szerint (19) a S. typhimurium által a megtámadott hámsejtbe injektált protein, a *SopE* a Rac1 és a Cdc42 G-fehérjékre ható kicserélési faktor, amely képes mind a citoszkeleton átalakulását, mind a fehérjeátíráshoz (transzkripció) szükséges kinázkaszkád aktiválását elindítani.

A Cdc42 kicserélési faktorának hiánya szerepel a faciogenitalis dysplasia kialakulásában

A faciogenitalis dysplasia (Aarskog-Scott-szindróma) X-kromoszómához kötött öröklődő megbetegedés, amelyet az aránytalan alacsonynövés, az arckoponya, a csigolyák, valamint az urogenitalis traktus fejlődési rendellenességei jellemeznek (33). A *faciogenitalis dysplasia* gén által kódolt FGD1 fehérjéről a közelmúltban kimutatták, hogy a Cdc42Hs G-fehérje specifikus kicserélési faktora (33), amelynek fokozott megjelenése hasonló alakváltozásokat idéz elő az érintett sejtekben, mint a Cdc42 fehérje konstitutív aktiválása (32, 44). A faciogenitalis dysplasiában szenvedő betegekben a FGD1 gén olyan mutációját azonosították, amely a fehérje egy rövidebb, a kicserélési faktor funkciót betöltő aminosavszakaszt (Dbl-homológia domén) nem tartalmazó formáját eredményezik, tehát funkcióvesztéses mutáció következik be (33). Ez a megfigyelés arra mutat, hogy a FGD1 fehérje nélkülözhetetlen az embrionális fejlődésben.

A Cdc42 effektor fehérjéjének mutációja szerepel a Wiskott–Aldrich-szindróma kialakulásában

A Wiskott–Aldrich-szindróma (WAS) X-komoszómához kötött, recesszív öröklődésmenetet mutató betegség, amely jellegzetes triász formájában jelenik meg: thrombocytopenia, visszatérő infekciók és ekcéma. A betegekben a sejtbiológiai eltérések csak a hemopoetikus sejteket érintik. A betegséget okozó gént és termékét azonosították (10), és a vizsgált betegekben a géntermék, a *Wiskott–Aldrich-szindróma protein (WASP)* több mint 50 különböző mutációját írták le. Az intakt WASP fehérje specifikusan kapcsolódik a Cdc42Hs G-fehérje aktív, GTP-t kötő formájához, és közvetíti annak aktin polimerizációt serkentő hatásait (23, 37).

Néhány mutáns fehérje vizsgálata azt mutatta, hogy azok képesek ugyan kötődni az aktív Cdc42-höz, de nem képesek további citoszkeletális fehérjékhez kapcsolódni. A megváltozott citoszkeleton-funkció magyarázatot adhat a vezető klinikai tünetek kialakulására: a megakaryocytákból kisebb és deformált thrombocyták keletkeznek, amelyek a lépben gyorsabban pusztulnak el, valamint a leukociták vándorlási hiányosságai csökkentik a mikroorganizmusokkal szembeni védelmi képességet (2, 37).

A Rab fehérjére ható GAP hiánya szerepel a sclerosis tuberosa kialakulásában

Az autoszomális dominánsan öröklődő sclerosis tuberosa betegséget több szervben megjelenő, jóindulatú tumorok (hamartomák) jellemzik, bár egyes esetekben malignus átalakulást is megfigyeltek, elsősorban a vesékben. A tuberous sclerosis complex 2 (TSC2) tumorszuppresszor génként ismert, amelynek termékét a közelmúltban klónozták.

A géntermékről, a 190 kD molekulatömegű *tuberin* fehérjéről kimutatták, hogy erősen fokozza a Rab5 kis G-fehérje GTPáz aktivitását, viszont nem hat a Rab család számos további tagjára (Rab3a, Rab6). Tuberin hiányában az érintett sejtek folyadékendocitózisa jelentősen fokozott (43). Ez az első közlemény, amelyben egy Rab fehérjét érintő genetikai változás klinikai következményeiről számolnak be.

Nagyon izgalmas további kérdés, hogy a sejtek membránkörforgásának megváltozása hogyan vezet proliferációhoz és malignus átalakuláshoz. Indirekt adatok alapján a növekedési faktor receptorok csökkent internalizációjával, tehát a mitogén szignálok fokozott továbbításával hozzák összefüggésbe (43).

A Rap-GAP aktivitás csökkenése szerepet játszik egyes gliomák kialakulásában

Érdekes módon a *tuberin*ről azt is leírták, hogy gyenge Rap-GAP aktivitása van, és a sporadikus astrocytomák 30%-ában csökkent vagy teljesen hiányzó tuberin-expressziót találtak (42). Ezen vizsgálatok kiterjesztése azt mutatta, hogy az astrocytomák és ependymomák 50–60%-ában, a sporadikus schwannomák és meningeomák 30-33%-ában a Rap1 aktivitása fokozott, ugyanakkor nem találtak eltérést egyetlen vizsgált oligodendroglioma esetben sem. Tehát a Rap1 és G-fehérje közreműködésével történő szignáltranszdukciós útnak kitüntetett szerepe lehet egyes sporadikus gliomák kialakulásában (16).

A kis G-fehérjék működéséről szinte napról napra többet tudunk, azonban a jelátviteli folyamatokban betöltött szerepük még nem teljesen világos. Valószínű, hogy a megválaszolatlan kérdések tisztázása közben még több kis G-fehérjét szabályozó géntermékről fog kiderülni, hogy szerepelnek bizonyos betegségek kialakulásában. A kis G-fehérjék kutatása így izgalmas találkozási ponttá válhat az orvostudományi alapkutatások és a klinikum között.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetüket fejezik ki dr. Buday Lászlónak és dr. Hunyady Lászlónak a kézirat kritikus átolvasásáért, valamint Molnár Gergelynek és Fedina Editnek a kézirat elkészítésében nyújtott technikai segítségért. A szerzők saját kísérleti tevékenységét az OTKA (T025078, N25487), az ETK, valamint az FKFP (0041/1997) anyagi támogatása tette lehetővé.

IRODALOM:

1. *Abo, A., Pick, E., Hall, A. és mtsai:* Activation of the NADPH oxidase involves the small GTP-binding protein p21rac1. Nature, 1991, *353,* 668–670. – 2. *Abo, A.:* Understanding the molecular basis of Wiskott–Aldrich syndrome. CMLS Cell Mol. Life Sci., 1998, *54,* 1145–1153. – 3. *Aelst, L. V., D'Souza-Schorey, C.:* Rho GTPases and signaling networks. Genes & Dev., 1997, *11,* 2295–2322. – 4. *Aktories, K.:* Bacterial toxins that target Rho proteins. J. Clin. Invest., 1997, *99,* 827–829. – 5. *Allen, K. M., Gleeson, J. G., Bagrodia, S. és mtsai:* PAK3 mutation in nonsyndromic X-linked mental retardation. Nat. Genet., 1998, *1,* 25–30. – 6. *Basu, T. N., Gutmann, D. H., Fletcher, J. A. és mtsai:* Aberrant regulation of ras proteins in malignant tumour cells from type 1 neurofibromatosis patient. Nature, 1992, *356,* 713–715. – 7. *Billuart, P., Bienvenu, T., Ronce, N. és mtsai:* Oligophrenin-1 encodes a rhoGAP protein involved in X-linked mental retardation. Nature, 1998, *392,* 923–926. – 8. *Buday L.:* Onkogének és tumor szuppresszor gének a növekedési faktorok jelátvivő pályáiban. Orv. Hetil., 1994, *135,* 2579–2584. – 9. *Buday, L., Downward, J.:* Epidermal growth factor regulates p21ras through the formation of a complex of receptor, Grb2 adapter protein, and Sos nucleotide exchange factor. Cell, 1993, *73,* 611–620. – 10. *Derry, J. M. J., Ochs, H. J., Francke, U.:* Isolation of a novel gene mutated in Wiskott–Aldrich syndrome. Cell, 1994, *78,* 635–644. – 11. *Diekmann, D., Abo, A., Johnston, C. és mtsai:* Interaction of Rac with p67phox and regulation of phagocytic NADPH oxidase activity. Science, 1994, *265,* 531–533. – 12. *Dorseuil, O., Reibel, L., Bokoch, G. M. és mtsai:* The Rac target NADPH oxidase p67phox interacts preferentially with Rac2 rather than Rac1. J. Biol. Chem., 1996, *271,* 83–88. – 13. *Exton, J. H.:* Small GTPases Minireview Series. J. Biol. Chem., 1998, *273,* 19923. – 14. *Gether, U., Kobilka, B. K.:* G-protein coupled receptors. J. Biol. Chem., 1998, *273,* 17979–17982. – 15. *Gilman, A. G.:* G proteins: transducers of receptor-generated signals. Ann. Rev. Biochem., 1987, *56,* 615–649. – 16. *Gutmann, D. H., Saporito-Irwin, S., DeClue, J. E. és mtsai:* Alterations in the rap1 signaling pathway are common in human gliomas. Oncogene, 1997, *15,* 1611–1616. – 17. *Habets, G. G., Scholtes, E. H., Zuydgeest, D. és mtsai:* Identification of an invasion-inducing gene, Tiam-1, that encodes a protein with homology to GDP-GTP exchangers for Rho-like proteins. Cell, 1994, *77,* 537–549. – 18. *Habets, G. G., van der Kammen, R. A., Jenkins, N. A. és mtsai:* The invasion-inducing TIAM1 gene maps to human chromosome band 21q22 and mouse chromosome 16. Cyt. Cell Gen., 1995, *70,* 48–51. – 19. *Hardt, W. D., Chen, L. M., Schuebel, K. E. és mtsai:* S. typhimurium encodes an activator of Rho GTPases that induces membrane ruffling and nuclear responses in host cells. Cell, 1998, *93,* 815–826. – 20. *Hordijk, P. L., ten Klooster, J. P., van der Kammen, R. A. és mtsai:* Inhibition of invasion of epithelial cells by Tiam 1-Rac signaling. Science, 1997, *278,* 1464–1466. – 21. *Itoh, K., Yoshioka, K., Akedo, H. és mtsai:* An essential part of Rho-associated kinase in the transcellular invasion of tumor cells. Nature Med., 1999, *5,* 221–225. – 22. *Ives, J. H., Dagna-Bricarelli, F., Basso, G. és mtsai:* Increased levels of a chromosome 21-encoded tumour invasion and metastasis factor (TIAM1) mRNA in bone marrow of Down syndrome children during the acute phase of AML(M7). Gen. Chrom. Cancer, 1998, *1,* 61–66. – 23. *Kolluri, R., Tolias, K. F., Carpenter, C. L. és mtsai:* Direct interaction of the Wiskott–Aldrich syndrome protein with the GTPase Cdc42. Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, *93,* 5615–5618. – 24. *Lamb, T. D., Pugh, E. N. Jr.:* G-protein cascades: gain and kinetics. Trends in Neural Sciences, 1992, *15,* 291–298. – 25. *Lowy, D. R., Willumsen, B. M.:* Function and regulation of ras. Ann. Rev. Biochem., 1993, *62,* 851–891. – 26. *Lynch, E. D., Lee, M. K., Morrow, J. E. és mtsai:* Nonsyndromic deafness DFNA1 associated with mutation of a human homolog of the Drosophila gene diaphaous. Science, 1997, *278,* 1315–1318. – 27. *Mackay, D. J. G., Hall, A.:* Rho GTPases. J. Biol. Chem., 1998, *273,* 20685–20688. – 28. *Moore, M. S.:* Ran and nuclear transport. J. Biol. Chem., 1998, *273,* 22857–22860. – 29. *Morel, F., Doussiere, J., Vignais, P. V.:* The superoxide-generating oxidase of phagocytic cells. Eur. J. Biochem., 1991, *201,* 523–546. – 30. *Moss, J., Vaughan, M.:* Molecules in the ARF orbit. J. Biol. Chem., 1998, *273,* 21431–21434. – 31. *Német K., Fekete Gy., Schuler D. és mtsai:* Krónikus granulomatózus betegség (CGD): a neutrofil granulocita NADPH-oxidáz enzimrendszerének működésképtelensége. Orv. Hetil., 1997, *138,* 397–401. – 32. *Olson, M. F., Pasteris, N. G., Gorski, J. L. és mtsa:* Faciogenital dysplasia protein (FGD1) and Vav, two related proteins required for normal embryonic development, are upstream regulators of Rho GTPases. Curr. Biol., 1996, *6,* 1628–1633. – 33. *Pasteris, N. G., Cadle, A., Logie, L. J. és mtsai:* Isolation and characterization of the faciogenital dysplasia (Aarskog–Scott Syndrome) gene: a putative Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor. Cell, 1994, *79,* 669–678. – 34. *Schimmöller, F., Simon, I., Pfeffer, S. R.:* Rab GTPases, directors of vesicle docking. J. Biol. Chem., 1998, *273,* 22161–22164. – 35. *Skorski, T., Wlodarski, P., Daheron, L. és mtsai:* BCR/ABL-mediated leukemogenesis requires the activity of the small GTP-binding protein Rac. Proc. Natl. Acad Sci., 1998, *95,* 11858–11862. – 36. *Sternberg, P. W., Alberola-Ila, J.:* Conspiracy theory: RAS and RAF do not act alone. Cell, 1998, *95,* 447–450. – 37. *Symons, M., Derry, J. M. J., Karlak, B. és mtsai:* Wiskott–Aldrich syndrome protein, a novel effector for the GTPase CDC42Hs, is implicated in actin polymerization. Cell, 1996, *84,* 723–734. – 38. *Uehata, M., Ishizaki, T., Satoh, H. és mtsai:* Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. Nature, 1997, *389,* 990–994. – 39. *Vojtek, A. B., Der, C. J.:* Increasing complexity of the Ras signaling pathway. J. Biol. Chem., 1998, *273,* 19925–19928. – 40. *Watanabe, N., Madaule, P., Reid, T. és mtsai:* p140mDIA, a mammalian homolog of Drosophila diaphanous, is a target protein for Rho small GTPase and is a ligand for profilin. EMBO J., 1997, *16,* 3044–3056. – 41. *Whitehead, I. P., Campbell, S., Rossman, K. L. és mtsa:* Dbl family proteins. Biochim. Biophys. Acta., 1997, *1332,* F1–F23. – 42. *Wienecke, R., Guha, A., Maize, J. C. Jr. és mtsai:* Reduced TSC2 RNA and protein in sporadic astrocytomas and ependymomas. Ann. Neurol., 1997, *42,* 230–235. – 43. *Xiao, G. H., Shoarinejad, F., Jin, F. és mtsai:* The tuberous sclerosis 2 gene product, tuberin, functions as a Rab5 GTPase activating protein (GAP) in modulating endocytosis. J. Biol. Chem., 1997, *272,* 6097–6100. – 44. *Zheng, Y., Fischer, D. J., Satos, M. F. és mtsai:* The Faciogenital dysplasia gene product FGD1 functions as a Cdc42Hs-specific guanine nucleotide exchange factor. J. Biol. Chem., 1996, *271,* 33169–33172.

(Ligeti Erzsébet dr., *Budapest,* Pf. 259. 1444)

Prof. Aberwas feljegyzéseiből:

„Aki mind többet tud egyre kevesebbről, majd végül mindent tud a semmiről, az a specialista."

Lucetam®

PIRACETAM

A NEURONÁLIS FUNKCIÓ ERŐSÖDIK, JAVUL A MIKROCIRKULÁCIÓ

...ÉS A SZUNNYADÓ SZELLEMI ENERGIA FELSZÍNRE TÖR

JAVALLATOK • dementia • organikus psychosyndroma • cerebrális trauma, agyműtét utáni állapot • aphasia • dyslexia • vertigo • stroke/TIA • corticalis myoclonus • vestibuláris nystagmus • alkoholos cognitív zavarok

EGIS

További információ beszerezhető: EGIS Gyógyszergyár Rt. Termék Osztály
1101 Budapest, Salgótarjáni út 20. Tel.: 260-2282 Fax: 265-2192 e-mail: info@egis.hu

A pitvari fibrilláció megelőzése pitvari vagy pitvar-kamrai szekvenciális pacemaker-beültetéssel

Lőrincz István dr., Vaszily Miklós dr.[1], Szabó Zoltán dr., Horváth Géza dr.[1], Kovács Péter dr., Polgár Péter dr., Karányi Zsolt és Wórum Ferenc dr.[1]

Debreceni Orvostudományi Egyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Kakuk György dr.)
Szívsebészeti Klinika (igazgató: Péterffy Árpád dr.)[1]

Számos tanulmány igazolta, hogy sinuscsomó-betegségben az izolált kamrai pacemaker-kezelés hosszú távon előnytelen hatású. A kamrai stimuláció az esetek csaknem 100%-ában krónikus pitvari fibrillációt vált ki azokban, akiknek az implantáció előtt volt már pitvari fibrillációjuk. Szerzők célkitűzése az volt, hogy megvizsgálják, vajon a rekurráló pitvari fibrillációban szenvedő betegek izolált pitvari és kétüregi (pitvar-kamrai szekvenciális) pacemaker-kezelése mennyiben befolyásolja a paroxysmusok kialakulását, illetve alkalmas-e a módszer a pitvari fibrilláció prevenciójára. Egyetemükön 16 esetben történt pacemaker-beültetés pitvari fibrillációval járó sinuscsomó betegségben. Öt betegben AAI, 11 esetben pedig DDD rendszert alkalmaztak. Az átlagos életkor 61 (24–78) évnek adódott. Közülük 7 volt nő, 9 pedig férfi. A beültetés előtt vagy alatt minden esetben történt sinus- és AV-csomófunkció-elemzés és echokardiográfia. Lényeges műtéti szövődmény, elektród- és/vagy generátorhiba nem fordult elő. Minden beteg ellenőrzésük alatt áll. A 4. héten, a 3. hónapban, majd 6 havonta rendelik vissza betegeiket. A nyomon követés időtartama: 31 ± 8 hónap (3–93 hó). Az izolált pitvari vagy AV szekvenciális kétüregi pacemaker-terápia a betegek 90%-ában volt hatásos a pitvarfibrilláció prevenciójában. Egy esetben propafenon alkalmazásával egészítették ki a pacemaker-kezelést. Eredményeik alapján állítják, hogy az izolált pitvari vagy pitvar-kamrai pacemaker-kezelés (AAI, AAT vagy DDD módban) megfelelő stimulációs program kiválasztásával alkalmas arra, hogy meggátolja a pitvari fibrilláció kialakulását. Egyúttal a pacemaker-szindróma is elkerülhető, sőt a thromboemboliás események rizikója is csökkenthető.

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció megelőzése, non-farmakológiai kezelés, pacemaker

Prevention of atrial fibrillation by atrial based cardiac pacing. A large number of studies have demonstrated the long term disadvantage of single lead ventricular pacing in sick sinus syndrome. Ventricular pacing mode predicts chronic atrial fibrillation in patients with preimplant paroxysmal atrial fibrillation. The goal of the report was to study the effectiveness of single atrial and dual chamber (atrio-ventricular sequential) pacemaker treatment in the prevention of atrial fibrillation for patients with sick sinus syndrome complicated with paroxysmal atrial fibrillation. In our university hospital 16 atrial based 5 and dual chamber 11 pacemaker were implanted for treatment of patients with sick sinus syndrome (with or without AV conduction disturbances) complicated with paroxysmal atrial fibrillation. The mean age were 61 (24–78), nine males and seven females. Before or during pacemaker implantation sinus node and AV node function analysis, and echocardiography were performed. There were no surgical complications, lead and/or generator failure. All patients had routine follow-up performed at 4 weeks, 3 months, 6 months. Mean follow up was 31 ± 8 months (range 3 to 93 months). The atrial based and dual chamber pacing were effective in 90% of our cases. In one patient the treatment had to be combined with propafenone. According to our result, the atrial based pacing may be used to reduce the incidence of atrial fibrillation with careful programming of the base atrial pacing rate, and it is associated with lower frequencies of thromboembolic complications and pacemaker syndrome.

Key words: atrial fibrillation, non pharmacological therapy of arrhythmias, arteficial pacemaker

A pitvari fibrilláció a leggyakoribb klinikailag jelentőséggel bíró ritmuszavar, aminek az incidenciája az életkorral és az ún. strukturális szívbetegségek kialakulásával fokozatosan emelkedik. Az agyi keringészavarok, a stroke hátterében is – különösen az idősekben – gyakran a pitvari fibrilláció, illetve a következményes embólia áll.

Rövidítések: A = amiodaron; AAI = pitvari P hullám gátlós pacemaker; AAT = pitvari P hullám által vezérelt pacemaker; AV = atrioventricularis; BB = béta-blokkoló; D = disopyramid; DDD = atrioventricularis szekvenciális multiprogramozható pacemaker; F = flecainid; K = chinidin; PF = pitvarfibrilláció; PM = pacemaker; PMT = pacemaker mediálta tachycardia; Pr = propafenon; S = d,1-sotalol; V = verapamil; VVI = kamrai készenléti, R-hullám-gátlós pacemaker

A pitvarfibrillációban szenvedők mortalitása kétszer annyi – főleg stroke miatt –, mint a kontrollcsoporté (34, 55).

Az akut, a kezdetben paroxysmusokban jelentkező pitvarfibrilláció különféle degeneratív folyamatok révén krónikus pitvarfibrillációhoz vezet (25). Korábban úgy vélték, hogy a pitvarfibrilláció krónikussá válásában egyedül az alapbetegség progressziójának van szerepe, mert sok esetben bizonyították a pitvari szövet idiopathiás degenerációját és fibrotikus átalakulását, s úgy gondolták, hogy ezt a definitív állapotot már nem lehet befolyásolni, ezért az ilyen pitvari fibrillációt nem lehet megszüntetni. Ezzel a nézettel teljesen ellentétes az a teória – amelyet többen is kísérletesen igazoltak –, hogy

a pitvarfibrillációs epizódok mind emberben, mind állatkísérletekben olyan elváltozásokhoz vezetnek, amelyek az arrhythmia kialakulásában, fennmaradásában jelentős szerepet játszanak, s ez a sinusritmus helyreállításának gátjává válik. A pitvari fibrilláció maga is pitvari fibrillációt nemz, magyarul minél hosszabb ideig áll fenn a pitvarfibrilláció, annál nehezebb azt megszüntetni a kialakult ún. remodelling miatt (13, 54). A fenti új eredmények alapvetően megváltoztatták a terápiás stratégiát. Az újonnan fellépő pitvarfibrilláció kezelésének fő célja annak kialakulásának meggátlása és a fennálló fibrilláció minél előbbi megszüntetése, az öngerjesztődő, önperpetuáló folyamat felszámolása.

Az utóbbi években a tachyarrhythmiák gyógyszeres kezelése mellett, a non-farmakológiai módszerek is előtérbe kerültek (16, 34, 55). Az IA, IC és III csoportba tartozó antiarrhythmiás szerek széles körben használatosak pitvarfibrilláció megszüntetésére, illetve a sinusritmus fenntartására, a tapasztalat azonban az, hogy a betegek kb. 50%-ában az arrhythmia egy éven belül visszatér (11, 35). Ráadásul a fenti szerek széles körű használata, proarrhythmiás hatásuk miatt – főleg csökkent bal kamra-funkcióval rendelkező betegek esetén – korlátozott. Ezeken kívül a gyakori hospitalizáció, a gyógyszeres kezelés, a tartós antikoaguláció, az elektromos cardioversio költségkihatásai sem elhanyagolhatóak (7, 8, 52, 53). A már említett non-farmakológiai módszerek közé tartozik a pitvari fibrilláció pacemaker-terápiája, a perkután radiofrekvenciás ablatiója, a pitvari defibrillátorbeültetés, valamint a sebészeti (labirintus) megoldások (34, 55).

A bradycardiával járó és/vagy a brady-tachy szindróma képében jelentkező sinuscsomó-betegség pacemakerkezelése igen korán elterjedt. A pacemakerek kb. 40%-át sinuscsomó-betegség miatt implantálják a világon (38). Annak ellenére, hogy a patológiai elváltozások a pitvarban találhatók, a kamrai stimuláció terjedt el (16, 30). Bebizonyosodott, azonban, hogy az egyszerű frekvencianövelés előnyös hatású ugyan, de az izolált kamrai stimuláció pitvarfibrillációt és különöző panaszokat (hypotensio, szédülés, angina, szívelégtelenség stb.) okozhat, melyet összefoglaló néven pacemaker-szindrómának neveztek el (7, 8, 37). Az elmúlt 10 év retrospektív vizsgálatai bebizonyították, hogy a sinus bradycardiával járó sinuscsomó-betegségben VVI típusú kezelés során sokkal gyakrabban fordul elő pitvari fibrilláció, mint a pitvari stimulációs csoportban (27, 36, 37, 41, 45, 49). A pacemaker-implantáció előtti pitvarfibrillációban szenvedőkben a VVI stimuláció szinte 100%-ban pitvari fibrillációt indukál (44). Az első prospektív randomizált tanulmányt, amely a pitvari elektromos stimuláció hatásait hasonlította kamrai pacemaker-kezeléssel *Andersen és mtsai* készítették Dániában 1994-ben. A vizsgálat 5 éve alatt a kamrai pacemaker csoportban gyakrabban fordult elő pitvarfibrilláció (23%), mint a pitvari csoportban (14%) a 40 hónapos nyomon követés során (3). Ugyancsak ritkábban fordult elő a pitvari pacemakerrel kezelt betegek csoportjában thromboemboliás szövődmény, pacemaker-szindróma és hirtelen haláleset is (28, 46).

Jelen munkánk célkitűzése volt, hogy külföldi példák nyomán megvizsgáljuk, vajon a rekurráló pitvarfibrillációban szenvedő betegek izolált pitvari készenléti (AAI, AAT) és/vagy kétüregű multiprogramozható (AV szekvenciális, DDD) pacemaker-kezelése mennyiben befolyásolja a paroxysmusok jelentkezésének gyakoriságát a tartós krónikus pitvarfibrilláció kialakulását, illetve alkalmas-e a módszer a rekurráló pitvarfibrilláció prevenciójára.

Betegek és eredmények

A Debreceni Orvostudományi Egyetem I. Belklinikáján és a Szívsebészeti Klinikáján 16 esetben indikáltuk, majd történt pacemaker-implantáció rekurráló pitvarfibrillációval szövődött sinus bradycardiában megnyilvánuló sinuscsomó-betegség eseteiben. A betegek a korábban alkalmazott különböző sinusritmus-stabilizáló antiarrhythmiás szerek mellett is panaszosak voltak, a pacemaker-beültetés előtti 3 hónapban legalább 3 pitvarfibrillációval járó panaszuk volt. Az alapbetegség szerinti megoszlás a következő volt: 1. ischaemiás szívbetegség 3 betegben, 2. hypertensiós szívbetegség 3 betegben és 3. a többi 10 esetben organikus, strukturális szívbetegséget nem sikerült igazolni. 5 betegben izolált pitvari (AAI), 11 esetben DDD algoritmust alkalmaztunk *(1. táblázat)*. Betegeink átlagéletkora a pacemaker-beültetés időpontjában 61 ± 14 évnek adódott. Közülük 7 nő volt, 9 pedig férfi. 4 betegben a korábbi beültetett VVI rendszert pacemaker-szindróma klinikai tünetei, és a gyakori pitvarfibrilláció kialakulása miatt cseréltük DDD rendszerre, s ezt követően DDD vagy AAI stimulációt alkalmaztunk. A betegek anamnézisében a pitvarfibrilláció első jelentkezése átlagban 20 (3–86) hónap volt. A betegek antiarrhythmiás gyógyszeres kezelésben (propafenon, amiodaron, chinidin, disopyramid, d,l-sotalol etc.) részesültek, s azok vagy hatástalanok voltak, vagy mellékhatás miatt kellett megszüntetni adásukat, esetleg a kifejezett bradycardia miatt nem alkalmazhattuk a vezetést lassító antiarrhythmiás szert. Átlagban négyféle (2–7) antiarrhythmiás szert szedtek a betegeink. A beültetés előtt vagy alatt minden esetben sinuscsomó-funkció: atropin-teszt, sinuscsomó feléledési idő, és atrioventricularis csomó funkcióellenőrzés: AV Wenckebach pont meghatározása (26), ill. echokardiográfia történt. Izolált pitvari pacemaker kezelést AAI módban akkor alkalmaztunk, ha preoperatív vagy intraoperatív elektrofiziológiai vizsgálat során AV blokkot nem tudtunk indukálni, ha Wenckebach-pont 130/min felett volt, továbbá, ha az átvezetési idő az Einthoven II. elvezetésben 0,24 secundumtól nem volt hosszabb, s nem állt fenn Tawara-szárblokk. Fontos kritérium volt továbbá, hogy az echokardiográfiás elemzés során a bal pitvar nagysága ne haladja meg az 50 mm-t, s a bal kamra ejekciós frakciója ne legyen 40% alatt (7, 51). A fenti feltételek hiánya esetén DDD rendszert ültettünk be. Betegeinkbe unipoláris, passzív fixációs, pitvari „J" elektródot használtunk. A pitvari elektródokat a jobb pitvari fülcsében rögzítettük, jó érzékelő helyzetben 0,5 ms impulzusszélesség mellett az átlagos ingerküszöb 0,6 ± 0,2 mV-nak adódott. A kamra stimulálása mindig a jobb kamra csúcsából történt. Az implantációval kapcsolatba hozható lényeges szövődmény – elektród- és/vagy generátorhiba – nem alakult ki. Betegeinket ellenőrzés céljából a negyedik héten, a harmadik hónapban majd hathavonta rendeljük vissza. A nyomon követés időtartama 31 ± 8 (3–93) hónap. A nyomon követés során két beteg esetén a pacemaker-kezelést béta-receptorblokkolóval, egy esetben 3 × 300 mg propafenon alkalmazásával egészítettük ki, így kombinált antiarrhythmiás (farmakológiai és pacemaker) kezelés vált szükségessé. Egy betegben a kezelés sikertelen volt, adjuváns antiarrhythmiás kezelés ellenére. Az izolált pitvari vagy AV szekvenciális kétüregű pacemaker-terápia a betegek 94%-ában volt hatásos a pitvarfibrillációs paroxysmusok prevenciójában.

Megbeszélés

A pitvari fibrilláció pitvari elektromos stimulációval történő prevenciója, pitvari pacemaker-beültetéssel való megelőzése *Coumel és mtsai* úttörő munkássága alapján

1. táblázat: A betegek főbb klinikai adatai

Sor-szám/nem	Élet-kor/név	Frekvencia-átlag	PF első jelentkezése (hó)	Egyéb eltérés	Pacemaker-stimuláció módja	Antiarrhythmicumok		Szövőd-mény	Kísérő-betegség
						Implantáció előtt	Implantáció után		
1./N	43/KI	48	6	–	AAI	K, Pr, P, BB	0	0	–
2./F	64/GG	50	12	II. fokú AVB	DDD	K, P	0	0	–
3./F	50/GI	46	8	kóros WP	DDD/AAI	K, Pr, A, P	0	0	ISZB
4./N	57/LE	50	7	angina	AAI	BB, K, Pr, P, D	0	0	–
5./N	57/BJ	46	7	kóros WP	DDD	K, Pr, D, BB	0	0	hypertensio
6./F	74/JJ	38	4	kóros WP	VVI/DDD/AAI	K, Pr, BB, D	Pr	PMT	–
7./F	69/SA	52	5	–	AAI	Pr, K, D, BB	BB	PMT	hypertensio
8./N	73/DI	48	5	–	AAI	K, Pr, D, BB	0	0	–
9./N	78/BB	54	47	–	VVI/DDD/AAI	Pr, K, A, D, BB	0	PMT	hypertensio
10./F	70/KL	56	12	–	VVI/DDD/AAI	K, Pr, A, D, P, S, BB	0	0	–
11./N	69/MG	50	20	–	VVI/DDD/AAI	K, BB, S	0	0	–
12./F	24/PI	50	3	–	DDD/VVI	K, D, Pr, P, S	Pr, V	0	fluttern
13./F	48/TL	40	85	–	DDD/AAI	K, D, Pr, BB, P, S, F	BB	0	–
14./N	77/KI	46	4	–	VVI/DDD/AAI	Pr, S, BB	0	0	ISZB
15./F	69/HJ	52	13	kóros WP	DDD/AAI	K, Pr, D, A, S	0	0	ISZB
16./F	58/HF	54	86	–	AAI	K, P, Pr, A	BB	0	–

Rövidítések: Pr = propafenon, P = procainamid, A = amiodaron, K = chinidin, D = disopyramid, S = d,l-sotalol, F = Flecainid, BB = béta-blokkoló, V = Verapamil, PMT = pacemaker „mediated" (által közvetített, okozott) tachycardia

terjedt el, akik paraszimpatikus túlsúly során kialakult bradycardia-tachycardia-szindrómát kezeltek sikeresen (5, 12). Később többen igazolták a sinus bradycardiával szövődött pitvarfibrilláció pitvari stimulációt magában foglaló pacemaker-kezelés eredményességét (21, 45, 51, 52). Ezekben a betegekben az antiarrhythmiás hatás a következő három arrhythmogen tényező kiiktatása vagy befolyásolása eredményeképpen érvényesült: *a)* a frekvenciaemelés, *b)* tartós overdrive az ectopia elnyomó hatása (20, 51), valamint *c)* az esetlegesen létrejött extrasystole vezetődésének a befolyásolása.

Ismert, hogy a pitvarfibrilláció kialakulásában szerepet játszó elektrofiziológiai mechanizmusok érvényre jutását speciális elektromos stimulációval, a hemodinamikai állapot rendezésével vagy az ún. strukturális, anatómiai rendellenesség korrekciójával lehet megakadályozni. Különböző elektrofiziológiai eltérések játszhatnak szerepet PF-ban, mint a tartós bradycardia, a pitvari extrasystole arrhythmogen szerepe, a lassú pitvari vezetés. Szélesebb P hullámot (megnyúlt interatrialis vezetés) találtak bypass műtétek után, valamint pitvari utópotenciál jelenléte is a PF-hajlam növekedését jelenti (9, 17). Az intraatrialis vezetés is hosszabb ezekben a betegekben (23). A károsodott szívizomban és az elhalt szövet körül az ép szövetben nem uniform anizotrópiás vezetés következménye a megnyúlt atrialis vezetési idő (31, 47). Ismert a pitvari extrasystolék kóroki szerepe. Azokban a betegekben, akikben a pitvari ES kapcsolási ideje rövidebb, gyakrabban alakul ki a PF, szemben azokkal akikben ez a kapcsolási idő hosszabb (6, 10), sőt közvetlenül a pitvarfibrilláció kialakulása előtt is szaporább szívműködést észleltek, amit a szimpatikus tónus fokozódásának a következményének tartanak (10, 29). Nehéz elképzelni a készenléti pacemaker antiarrhythmiás hatását a pitvari extrasystolék vagy a tachycardia kialakulásának gátlásában, azonban a triggerelt típusú pacemaker befolyásolhatja az extrasystolékat vagy a sinusritmus propagációját és a PF kialakulását. Folyamatos felülvezérlésű stimuláció befolyásolja az alap pitvari vezetést, és elnyomja a károsodott rostok impulzus-generálódását (24). Mások a pitvari ciklus kórosan nagy variabilitásának (> 200 ms) tulajdonítanak fontos szerepet a betegek kb. 45%-ában, amit a pitvari készenléti vagy fix stimuláció megszüntet (29).

Betegeink fő panaszát a bradycardia és a számos antiarrhythmiás gyógyszer alkalmazása ellenére visszavisszatérő pitvarfibrillációs arrhythmiák képezték. A tanulmányba bevont betegek egy részében a pacemakerkezelés indikációjának felállításakor intracardialis preoperatív elektrofiziológiai vizsgálati lelet vagy az intraoperatív mérések eredményei alapján választottuk meg a megfelelő stimulációs módot. A betegeink másik csoportjában a korábban sinus bradycardia és pitvarfibrilláció kombinációja miatt beültetett VVI rendszert cseréltük ki, mert a VVI stimuláció során, a beültetés után a pitvarfibrilláció gyakorisága fokozódott az egyidejű antiarrhytmiás gyógyszeres kezelés ellenére. A pitvari (AAI, AAT) vagy kétüregi (DDD) tartós pacemakerkezelés során a pitvari elektródokat a fülcsében helyeztük el. Betegeinkben nem volt kórosan hosszú az intraatrialis vezetés idő és interatrialis blokk sem állt fenn, mert ez eleve feltételezte volna az ilyen típusú stimulációs rendszer sikertelenségét. Elengedhetetlen fontosságú a megfelelő ingerlési mód és stimulációs hely megválasztása. Egy eset kivételével a megfigyelési idő alatt recidíva nem alakul ki, a pitvari stimuláció sikeresen akadályozta meg a vissza-visszatérő pitvarfibrillációt. A pitvari elektród elhelyezése és típusa sarkalatos pontja a pitvari stimuláció arrhythmia preventív hatékonyságának. Eseteinkben a jobb pitvari fülcsében rögzítettük az elektródot. Eredményeink alátámasztják mások tapasztalatait, akik ritkábban észleltek pitvari fibrillációt azokban, akikben a pitvari elektródot a jobb pitvari fülcsében rögzítették (19) szemben azokkal, akik-

ben a jobb pitvar lateralis falára (42). Az egyelektródos jobb pitvari stimuláció során elhelyezhető az elektród a jobb fülcsén kívül a lateralis falon (42), valamint a sinus coronarius szájadékában és az interatrialis septumon is (48). Újabb adatok szerint azonban úgy tűnik, hogy a jobb pitvar két régiójában történő szívingerlés előnyösebb, mint az egyelektródos (felső pitvar vagy coronaria sinus-szájadék) stimuláció, mert ezekben a betegekben megnőtt az arrhythmiamentes időszak, s mérséklődtek az arrhythmia által okozott tünetek is, és meg lehetett változtatni az antiarrhythmiás gyógyszerek mennyiségét és minőségét is (32, 33, 39, 40). A másik új módszer a szinkronizált biatrialis pacemaker-kezelés (jobb pitvari és bal pitvar), amit francia szerzők vezették be olyan betegekben, akikben az interatrialis vezetés zavar áll fenn, s eredményeik biztatók, a pitvarfibrilláció rekurrálását 50%-kal sikerült csökkenteniük (14). Számos prospektív randomizált tanulmány indult el az elmúlt években, amelyek eredményeit kíváncsian várjuk, ilyen például a Dual-site Atrial Pacing for Prevention of Atrial Fibrillation (DAPPAF), Pacemaker Selection in the Elderly (PASE), Mode Selection Trial (MOST), és Canadian Trial of Physiologic Pacing (CTOPP), Systematic Trial of Pacing to Prevent Atrial Fibrillation (STOP-AF) multicentrikus vizsgálatok, melyek feltehetően választ adnak számos ma még nem teljesen tisztázott kérdésre (4, 15). Egy „pilot study" eredménye már rendelkezésünkre áll, mely szerint a „dual site pacing" alkalmas a pitvari fibrilláció prevenciójára (18). Az American College of Cardiology és American Heart Association 1998-as ajánlása II/b típusú indikációk közé sorolja a pitvarfibrilláció pacemakerrel történő prevencióját. Ez azt jelenti, hogy nem teljesen elfogadott a pitvarfibrilláció pacemaker-kezeléssel történő prevenciója. Inkább a szubjektív tapasztalatok döntőek az ajánlásban, s nem pedig az evidenciákon alapuló tények (1). Betegeinkben a pacemaker-kezelés indokolt volt a sinus bradycardia miatt, s az antiarrhytmiás jótékony hatás csak aláhúzta a frekvenciaemelés és a szinkron pitvar-kamrai működés jótékony antiarrhythmiás hatását.

Jelenlegi indikáció összefoglalása: ha nincs interatrialis vezetési zavar és bradycardia, akkor a fülcsében elhelyezhető az elektród (43). Ha interatrialis zavar áll fenn, akkor biatrialis, ha pedig gyakori pitvari extrasystolia játszik szerepet az arrhythmia genezisében, akkor jobb pitvari proximalis és distalis elektródok alkalmazása tűnik a legjobb megoldásnak. *Allessie* szerint intraatrialis blokk esetén is alkalmazható izolált jobb pitvari stimuláció, ha a stimulációs helyet elektrofiziológiai vizsgálat során pontosan meghatározzák (2). A jobb pitvar felső részének stimulációja elsősorban olyan betegekben akadályozza a pitvari fibrilláció kialakulását, akikben nincs intraatrialis vezetési zavar (43). Nem dőlt még el azonban, hogy a pitvari egyes, egy pitvarban két helyen történő stimuláció vagy a mindkét pitvar stimulációjával végzett interatrialis vezetésszabályozás-e a megfelelő, alkalmas-e a pitvari fibrilláció megelőzésére.

Eredményeink továbbá igazolták azt a tényt is, hogy a nem körültekintően indikált VVI stimuláció – különösen sinuscsomó-betegségben – ép retrográd vezetés mellett maga is pitvari fibrillációt idézhet elő. A pacemakerrel élő betegekben nyilvánvalóan gyakoribban a pitvari arrhythmiák, mert 1. ugyanaz az alap szívbetegség vezet tachyarrhythmiához, mint bradyarrhythmiához, 2. az idős korban mind a pitvari fibrilláció előfordulása, mind a pacemaker-terápia szükségessége gyakoribb, 3. bizonyos pacemaker ingerlési módok maguk is elősegítik az arrhythmia kialakulását. Az AV szinkronitás hiánya, a retrográd vezetés okozta pitvari feszülés, a nem megfelelő pitvari frekvencia mind külön-külön és is együttesen fokozzák a vulnerabilitast, arrhythmogenitast. A VVI stimuláció során kialakuló pitvarfibrillációnak számos oka lehet. Ismert, hogy a VVI stimuláció során – szemben azokkal az esetekkel, akikben az AV szinkronitás megtartott – a pitvari nyomás jobban emelkedik, s a pitvar a zárt billentyűk mellett húzódik össze, ami egy idő után a pitvari tágulás következtében kialakuló vezetési idő megnyúlásához, a diszperzió növekedéshez, s ily módon pitvarfibrillációhoz vezet (2). A fentieken kívül fontos szerepet játszik a retrográd (ventriculo-atrialis) vezetés következtében kialakuló egyidejű pitvari és kamrai kontrakció, ami a baroreceptor mediálta vasodepressorválasszal befolyásolja a pitvar működését.

Konklúzió: Eredményeink és az irodalmi adatok alapján állítjuk, hogy a pitvari pacemaker-kezelés (AAI, AAT vagy DDD módban), megfelelő stimulációs program kiválasztásával alkalmas arra, hogy bradycardiával (primer vagy gyógyszerszedés által okozott) járó pitvari fibrillációs rohamok kialakulását meggátolja. Elképzelhető, hogy adjuváns antiarrhythmiás kezelés szükségessé válik, azonban nagy valószínűséggel a betegek jelentős részében elkerülhető a különböző I/A típusú antiarrhythmiás szert is tartalmazó kombináció, az ismétlődő egyenáramú sokkal végzett cardioversio (22, 36). Egyúttal elkerülhető a pacemaker-szindróma is, sőt – irodalmi adatok alapján – a thromboemboliás események rizikója is csökkenthető (27, 28, 45, 46, 50). A jövő útja valószínű az egyénre, a fibrillációra szabott specifikus pacemaker és/vagy beültethető defibrillátor alkalmazása, amelyet szükség esetén ablatióval és/vagy antiarrhythmiás gyógyszeres kezeléssel egészítünk majd ki (15).

IRODALOM: 1. *ACC/AHA* Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. Executive summary. Circulation, 1998, *97,* 1325–1335. – 2. *Allessie, M. A.:* How might pacing prevent atrial fibrillation. Arch. mal. coeur vaiss., 1998, *91,* S. III. – 3. *Andersen, H. R., Thuesen, L., Bagger, J. P. és mtsai:* Prospective randomized trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. Lancet, 1994, *344,* 1523–1528. – 4. *Andersen, H. R., Nielsen, J. C.:* Pacing in sick sinus syndrome. – Need for a prospective, randomized trial comparing atrial with dual chamber pacing. PACE, 1998, *21,* 1175–1179. – 5. *Attuel, P., Pellerin, D., Mugica, J. és mtsa:* DDD pacing: an effective treatment modality for recurrent atrial arrhythmias. PACE, 1998, *11,* 1647–1654. – 6. *Bennett, M. A., Pentecost, B. L.:* The pattern of onset and spontaneous cessation of atrial fibrillation in man. Circulation, 1970, *41,* 981–988. – 7. *Bőhm Á., Székely Á., Fiók J. és mtsa:* Tartós pitvari pacemaker kezeléssel szerzett tapasztalataink. Orv. Hetil., 1994, *135,* 2137–2141. – 8. *Bőhm, Á., Pintér, A., Székely, Á. és mtsa:* Clinical observations with long term atrial pacing. PACE, 1998, *21,* 246–249. – 9. *Buxton, A. E., Josephson, M. E.:* The role of the P wave duration as a predictor of postoperative atrial arrhythmias. Chest, 1981, *80,* 68–73. – 10. *Capucci, A., Santarelli, A., Boriani, G. és mtsa:* Atrial premature beats coupling interval determines lone paroxysmal atrial fibrillation onset. Int. J. Cardiol., 1992, *36,* 87–93. – 11. *Coplen, S. E., Antman, E. M., Berlin, J. A. és mtsai:* Efficacy and safety of quini-

dine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. Circulation, 1990, *82*, 1106–1116. – 12. *Coumel, P., Frioccourt, P., Mugica, J. és mtsai:* Long-term prevention of vagal arrhythmias by atrial pacing at 90/min. Experience of six cases. PACE, 1983, *6*, 552–560. – 13. *Daoud, E. G., Niebauer, M., Bogun, F. és mtsai:* Atrial fibrillation induced shortening of atrial refractoriness on humans (abstract). Circulation, 1995, *92*, I–404. – 14. *Daubert, C., Mabo, PH., Berder, V. és mtsai:* Atrial tachyarrhythmias associated with high degree interatrial conduction block: Prevention by permanent resynchronisation. Eur. J. C. P. E., 1994, *4*, 35–44. – 15. *Delfaut, P., Saksena, S., Prakash, A. és mtsa:* Long-term outcome of patients with drug-refractory atrial flutter and fibrillation after single- and dual-site right atrial pacing for arrhythmia prevention. JACC, 1998, *32*, 1900–1908. – 16. *Fahy, G. J., Wilkoff, B. L.:* Pacing strategies to prevent atrial fibrillation. Cardiol. Clin., 1996, *14*, 591–596. – 17. *Fukunami, M., Yamada, T., Ohmori, M. és mtsai:* Detection of patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P wave triggered signal-averaged electrocardiogram. Circulation, 1991, *83*, 162–169. – 18. *Friedman, P. A., Hill, M. R., Hammill, S. C. és mtsai:* Randomized prospective pilot study of long-term dual-site atrial pacing for prevention of atrial fibrillation. Mayo Clin. Proc., 1998, *73*, 848–854. – 19. *Fyfe, T., MacIntyre, P. D., Robinson, J. F. és mtsa:* Blind atrial pacing for patients with sinus node disease who develop atrial fibrillation during permanent pacemaker implantation. Int. J. Cardiol., 1997, *58*, 188–191. – 20. *Garrigue, S., Barold, S. S., Cazeau, S. és mtsai:* Prevention of atrial arrhythmias during DDD pacing by atrial overdrive. PACE, 1998, *21*, 1751–1759. – 21. *Hesselson, A. N., Parsonnett, V., Bernstein, A. D. és mtsa:* Deleterious effects of long-term single-chamber ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome: The hidden benefits of dual-chamber pacing. J. Am. Coll. Cardiol., 1992, *19*, 16542–16549. – 22. *Irwin, M., Carbol, B., Senaratne, M. és mtsa:* Long-term survival of chosen atrial-based pacing modalities. PACE, 1996, *19*, 1796–1798. – 23. *Josephson, M. E., Scharf, F. L., Kastor, J. A.:* Atrial endocardial activation in man: electrode catheter technique for endocardial mapping. Am. J. Cardiol., 1977, *39*, 972–981. – 24. *Kimura, T., Imanishi, S., Arita, M. és mtsai:* Two differential mechanism of automaticity in diseased human atrial fibers. Jpn. J. Physiol., 1988, *38*, 851–867. – 25. *Kopeczky, S. L., Gersh, B. J., McGoon, M. D. és mtsai:* The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. N. Engl. J. Med., 1987, *317*, 669–674. – 26. *Lőrincz I., Wórum F., Kovács P. és mtsai:* Klinikai elektrofiziológiai vizsgálatok carotis sinus syndromában szenvedő betegekben. Orv. Hetil., 1994, *135*, 1743–1750. – 27. *Mattioli, A. V., Vivoli, D., Mattioli, G.:* Influence of pacing modalitites on the incidence of atrial fibrillation in patients without prior atrial fibrillation. A prospective study. Eur. Heart J., 1998, *19*, 282–286. – 28. *Mattioli, A. V., Castellani, E. T., Vivoli, D. és mtsai:* Prevalence of atrial fibrillation and stroke in paced patients without prior atrial fibrillation. A prospective study. Clin. Cardiol., 1998, *21*, 117–122. – 29. *Mehra, R., Hill, M. R. S.:* Prevention of atrial fibrillation/flutter by pacing techniques. In Interventional Electrophisiology. Szerk.: Saksena, S., Luderitz, B. 1996, Futura Pulishing Co, Armonk, NY. 521–540. old. – 30. *Papageorgiou, P., Monahan, K., Anselme, F. és mtsai:* Electrophysiology of atrial fibrillation and its prevention by coronary sinus pacing. Semin. Interv. Cardiol., 1997, *2*, 227–232. – 31. *Papageorgiou, P., Monahan, K., Boyle, N. G. és mtsai:* Site-dependent intra-atrial conduction delay – Relation to initiation of atrial fibrillation. Circulation, 1996, *94*, 384–389. – 32. *Papageorgiou, P., Anselme, F., Kirchhof, C. J. és mtsai:* Coronary sinus pacing prevents induction of atrial fibrillation. Circulation, 1997, *96*, 1893–1898. – 33. *Prakash, A., Saksena, S., Hill, M. és mtsai:* Acute effects of dual-chamber right atrial pacing on patients with spontaneous and inducible atrial flutter and fibrillation. J. Am. Coll. Cardiol., 1997, *29*, 1007–1014. – 34. *Prystowsky, E. N., Benson, Jr., D. W., Fuster, V. és mtsai:* Management of patients with atrial fibrillation. AHA Medical Statement. Circulation, 1996, *93*, 1262–1277. – 35. *Pritchett, E. L., McCarthy, E. A., Wilkinson, W. E.:* Propafenone treatment of symptomatic paroxysmal supraventricular arrhythmias. A randomized, placebo-controlled, crossover trial in patients tolerating oral therapy. Ann. Intern. Med., 1991, *114*, 539–544. – 36. *Reimold, S. C., Lamas, G. A., Cantillon, C. O. és mtsai:* Risk factors for the development of recurrent atrial fibrillation: role of pacing and clinical variables. Am. Heart J., 1995, *129*, 1127–1132. – 37. *Rosenquist, M., Brandt, J., Schüller, H.:* Atrial versus ventricular pacing in sinus node disease. Am. Heart J., 1986, *111*, 292–297. – 38. *Rosenquist, M., Brandt, J., Schüller, H.:* Long-term pacing in sinus node disease: Effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. Am. Heart J., 1988, *116*, 16–22. – 39. *Saksena, S., Prakash, A., Hill, M. és mtsai:* Prevention of recurrent atrial fibrillation with chronic dual-site right atrial pacing. J. Am. Coll. Cardiol., 1996, *28*, 687–694. – 40. *Saksena, S., Delfaut, P., Prakash, A. és mtsai:* Multisite electrode pacing for prevention of atrial fibrillation. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 1998, *9*, 155–162. – 41. *Santini, M., Alexidou, G., Ansalone, G. és mtsai:* Relation of prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defects and modes of permanent cardiac pacing. Am. J. Cardiol., 1990, *65*, 729–735. – 42. *Seidl, K., Hauer, B., Schwick, N. és mtsai:* Is the site of atrial lead implantation in dual chamber pacing for importance for preventing atrial fibrillation? The hidden benefits of lead implantation in the right atrial appendix. (Abstract) PACE, 1995, *18*, 810. – 43. *Senatore, G., Stabile, G., De Simone, A. és mtsai:* Determinants of atrial pacing efficacy in preventing atrial fibrillation. (Abstract) PACE, 1998, *21*, 811. – 44. *Sgarbossa, E. B., Prakash, A., Hill, M. és mtsai:* Dual chamber sequential pacing management of sinus node dysfunction: Advantages over single-chamber pacing. Am. Heart J., 1982, *104*, 1319–1327. – 45. *Sgarbossa, E. B., Pinkski, S. L., Maloney, J. D. és mtsai:* The role of pacing modality in determining long-term survival in the sick sinus syndrome. Ann. Intern. Med., 1993, *119*, 159–165. – 46. *Sgarbossa, E. B., Pinkski, S. L., Maloney, J. D. és mtsai:* Chronic atrial fibrillation and stroke in paced patients with sick syndrome. Relevance of clinical characteristics and pacing modalities. Circulation, 1993, *88*, 1045–1053. – 47. *Spach, M. S., Miller, W. T. Jr., Dolber, P. C. és mtsai:* The functional role of complexities in the propagation of depolarization in the atrium of the dog: Cardiac conduction disturbances due to discontinuities of effective axial resistivity. Circ. Res., 1982, *50*, 175–191. – 48. *Spencer, W. H., Zhu, D. W. Z., Markowitz, T. és mtsai:* W. A.: Atrial septal pacing: A method for pacing both atria simultaneously. PACE, 1997, *20*, 2739–2745. – 49. *Stangl, K., Seitz, K., Wirtzfeld, A. és mtsai:* Differences between atrial single chamber pacing (AAI) and ventricular single chamber pacing (VVI) with respect to prognosis and antiarrhythmic effect in patients with sick sinus syndrome. PACE, 1990, *13*, 2080–2085. – 50. *Stone, J. M., Bhakta, R. D., Lutgen, J.:* Dual chamber sequential pacing management of sinus node dysfunction: Advantages over single chamber pacing. Am. Heart J., 1982, *104*, 1319–1327. – 51. *Sutton, R.:* Pacing in atrial arrhythmias. PACE, 1990, *13*, 1823–1827. – 52. *Sutton, R., Bourgeois, I.:* Cost benefit analysis of single and dual chamber pacing for sick sinus syndrome and atrioventricular block. Eur. Heart. J., 1996, *17*, 574–582. – 53. *Székely Á., Sugár T., Böhm Á.:* Pitvart vezérlő pacemaker beültetés. Orv. Hetil., 1990, *131*, 2855–2859. –54. *Wijffels, M. C. E. F., Kichof, C. J. H. J., Dorland, R. és mtsa:* Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation, 1995, *92*, 1954–1968. – 55. *Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology.* Atrial fibrillation: current knowledge and recommendation for management. Eur. Heart J., 1998, *19*, 1294–1320.

(Lőrincz István dr., *Debrecen*, Pf. 19. 4012)

Prof. Aberwas feljegyzéseiből:

„A jelentések terjedelme egyenesen arányos az el nem végzett munka mennyiségével. Boldog az az ember, aki teljes munkaidejében csak jelentéseket ír!"

EDNYT®

ENALAPRIL MALEAT

2000-EN TÚL IS

OPTIMÁLIS VÉRNYOMÁSCSÖKKENTÉS

Az Ednyt bázisterápiára alapozott hazai tanulmányban, 2762 betegnél az átlag vérnyomásérték 137/83 Hgmm.*

*Kovács P. és mtsai.:Hypertonia és Nephrologia 1998: S2 (5):246

RG

RICHTER GEDEON RT.

Kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást! Orvoslátogató Hálózat 431-4010 Orvostudományi Főosztály 431-5780

Design: S' ART-Kömives István

Harmadik trimeszterbeli intrauterin magzati elhalások

Juhász Gábor dr., Major Tamás dr., Aranyosi János dr. és Borsos Antal dr.

Debreceni Orvostudományi Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Borsos Antal dr.)

A szerzők tanulmányukban a DOTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának 1988 és 1997 közötti szülészeti eseményeiből dolgozzák fel a harmadik trimeszterbeli intrauterin elhalással végződött eseteket. A retrospektív analízis során a szerzők – a fenti időszakban bekövetkezett 32 126 szülésből a vizsgált 163 terhesség adatainak elemzése kapcsán – áttekintést igyekszenek adni az intrauterin magzati elhalásokat jellemző okokról, az azok megelőzését szolgáló módszerekről. Új eredményként számolnak be a köldökzsinór hurkolódáshoz társuló magas intrauterin retardatio gyakoriságról. Munkájuk során nyert tapasztalataik alapján hangsúlyozzák a retrospektív elemzéshez szükséges adatok hozzáférhetőségének jelentőségét, a pontos és részletes dokumentáció fontosságát mind orvosi, mind jogi szempontból.

Kulcsszavak: intrauterin elhalás, magzati diagnosztika

Third trimester intrauterine fetal deaths. Retrospective analysis of third trimester intrauterine deaths has been performed at the Department of Obstetrics and Gynecology University Medical School Debrecen, Hungary. Among 32 126 deliveries between 1988 and 1997 retrospectively 163 intrauterine deaths occurred in the third trimester. Cases were analysed on the basis of the Nordic-Baltic Perinatal Death Classification. The role of intrauterine growth retardation, cord complication and fetal malformation are discussed. An interesting finding was the high rate of intrauterine growth retardation where cord complication was supposed to be the cause of intrauterine death. Concerning both to medical and legal aspects precise and exact documentation should be needed for the correct retrospective analysis.

Key words: intrauterine death, fetal diagnosis

A perinatalis mortalitás összetevői közül az intrauterin elhalásokkal kapcsolatban jelenik meg a legkevesebb közlemény, a téma nemzetközi irodalma is szegényesnek mondható. Jelentőségét ugyanakkor jól jelzi, hogy Magyarországon 1997-ben 493 magzat halt el méhen belül. Az esetek értékelése minden kolléga alapvető érdeke. A téma aktualitását fokozza az új törvényi szabályozás, miszerint szülésről beszélünk, ha a magzat a betöltött 24. hét után jön világra. Az új definícióval nemcsak a számszerű statisztikai adatok válnak majd kedvezőtlenebbé, de új dilemmák is megjelennek: hányadik gesztációs héttől reális a császármetszés elvégzése intrauterin magzati veszélyállapot esetén, idő előtti burokrepedés kezelése stb. (3).

Beteganyag és módszerek

Munkánk során a Debreceni Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 1988–1997 között bekövetkezett utolsó trimeszterbeli intrauterin magzati elhalásokat vizsgáltuk. A szükséges adatokat a szülészeti és halálozási naplókból, valamint a szülészeti kórlapokból szereztük be. A csoportosításhoz és az adatelemzéshez az 1996-ban bevezetett Nordic-Baltic Perinatal Death Classificationt (10) használtuk *(1. táblázat)*. Ennek megfelelően vizsgáltuk, hogy az elhalás az intézeten kívül vagy belül következett-e be, és milyen megoszlást mutatott a gesztációs kor függvényében. Az intrauterin elhalt magzatok között vizsgáltuk a magzati malformatio, retardatio előfordulási gyakoriságát. Külön dolgoztuk fel az ikerterhességeket. A rendelkezésünkre álló adatok és a boncjegyzőkönyvek alapján igyekeztünk az intrauterin elhalás okát megállapítani.

Eredmények

Az 1988–1997 közötti időszakban a DOTE Női Klinikáján 32 126 szülés történt, s ebből összesen 211 utolsó trimeszteri halálesetet regisztráltunk. A halva született magzatok részletes megoszlását a *2. táblázat*ban tüntettük fel. A 211 intrauterin elhalásból 48 szülés alatt történt, míg 163 esetben a szülés megindulása előtt panasszal jelentkező, vagy rutin prenatalis ellenőrzés során megjelent gravidánál észleltük a magzat elhalását. Ez utóbbi 163 esetet dolgoztuk fel részletesen.

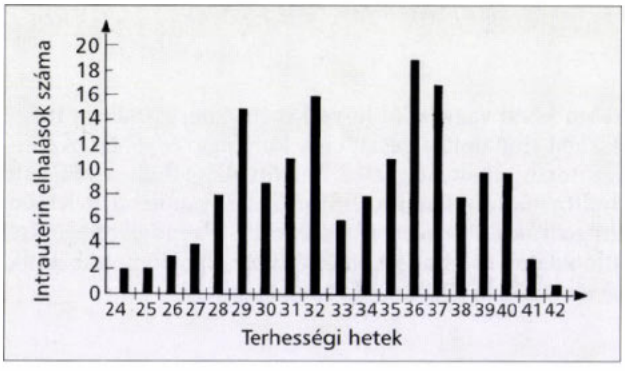
A terhesség alatti intrauterin elhalás intézeten kívül következett be 128 alkalommal, míg 35 esetben az elhalást a terhespatológiai osztályon obszervált terhesnél észleltük. Az intrauterin elhalások közül a megszületés utáni vizsgálat 9 esetben igazolt súlyos, a későbbi élettel nem összeegyeztethető fejlődési rendellenességet.

Az intrauterin elhalásokat a gesztációs kor függvényében az *1. ábrán* tüntettük fel. A betöltött 40. terhességi hét után 14 esetben következett be intrauterin elhalás, ami az összes eset 8,5%-a.

A szerzők közleményükkel köszöntik Lampé László professzort 70. születésnapja alkalmából.

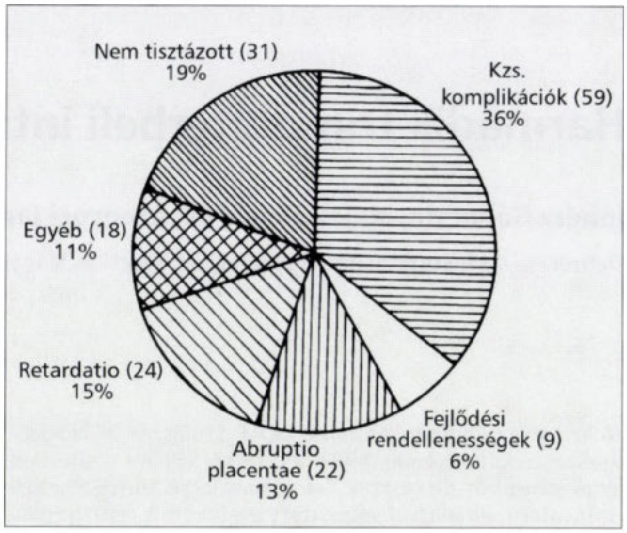
1. táblázat: A perinatalis veszteség beosztásához használt változók és kategóriák

Nordic-Baltic Perinatal Death Classification
Felhasznált változók:
A halál ideje az intézeti felvételhez és a szüléshez viszonyítva
Magzati malformatio
Gesztációs kor
Növekedési retardatio
5 perces Apgar-score
Kategóriák:
I. Magzati abnormalitás
II. Prenatalis halálozás. Szinguláris terhesség, növekedésben retardált magzat, ≥ 28. gesztációs hét
III. Prenatalis halálozás. Szinguláris magzat, ≥ 28. gesztációs hét
IV. Prenatalis halálozás. ≤ 28. gesztációs hét
V. Prenatalis halálozás. Többes terhesség.
VI. Szülés alatti halálozás, intézeti felvételt követően (≥ 28. gesztációs hét)
VII. Szülés alatti halálozás, intézeti felvételt követően (≤ 28. gesztációs hét)
VIII. Csecsemőhalálozás. 28–33. gesztációs hét és 5'-es Apgar-score > 6
IX. Csecsemőhalálozás. 28–33. gesztációs hét és 5'-es Apgar-score < 7
X. Csecsemőhalálozás. > 34. gesztációs hét és 5'-es Apgar-score > 6
XI. Csecsemőhalálozás. > 34. gesztációs hét és 5'-es Apgar-score < 7
XII. Csecsemőhalálozás. ≤ 28. gesztációs hét
XIII. Nem klasszifikált



1. ábra: Intrauterin magzatelhalás a terhességi kor függvényében

A rendelkezésünkre álló dokumentáció (szülészeti napló, kórlap, boncjegyzőkönyv) alapján igyekeztünk megállapítani az intrauterin elhalás valószínű okát. Ezek megoszlását a *2. ábrán* tüntettük fel. Az esetek 19%-ában egyértelmű halálokot az összes adat és információ figyelembevételével sem sikerült azonosítani. Fontos megemlíteni, hogy az esetek nagy hányadában több tényező együttesen szerepelt, ezek közül mindig az intrauterin elhalás feltehető közvetlen okaként szereplő egyetlen okot tüntettük fel. Intrauterin retardatio és lepényleválás együttes jelenlétekor nyilvánvalóan az abruptio placentae szerepel az elhalás okaként. Köldökzsinór (Kzs) -komplikáció esetén, különösen sodrott köldökzsinórhoz gyakran társult intrauterin retardatio. A köldökzsinór-komplikáció miatti intrauterin elhalások 32,7%-ában 5 súlypercentil alatti magzatok születtek.



2. ábra: Intrauterin magzatelhalások valószínűsített okai

A vizsgált időszakban 16 gravidánál fordult elő ikerterhességgel kapcsolatos intrauterin magzati halálozás, melyekből három esetben mindkét magzat intrauterin elhalt. Öt esetben az élve született magzat két héten belül meghalt, míg nyolc esetben az iker túlélt. A 16 esetből 5 volt monochorialis, 3 bichorialis terhesség, nyolcról pedig nem állt megbízható adat a rendelkezésünkre.

Megbeszélés

Az intrauterin elhalás bekövetkeztében számos tényező szerepelhet. A halálokok közül különösen régebben a leggyakoribb a *krónikus asphyxia* volt. A magzati fizioló-

2. táblázat: A DOTE Női Klinikán bekövetkezett pre- és subnatalis halálozások (1988–1997)

iu. elhalás oka \ év	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	Összesen
Kzs komplikáció	12	4	3	4	8	8	6	3	6	5	59
Abruptio placentae	4	2	0	5	0	3	2	2	4	1	23
Malformatio	15	5	6	1	7	4	3	2	2	1	46
Retardatio	4	1	3	4	3	1	2	3	1	2	24
Egyéb	6	4	2	3	2	0	0	3	3	0	23
Nem tisztázott	8	2	8	6	7	1	1	1	2	0	36
Összesen	49	18	22	23	27	17	14	14	18	9	211

Megjegyzés: A táblázatban minden esetben egy tényezőt tüntettünk fel az intrauterin elhalás okaként. Részletes magyarázatot lásd a szövegben

gia és patológia újabb ismeretei szerint a perinatalis elhalást minden esetben hypoxia és acidosis előzi meg, és az oxigénellátás zavara közel 50%-ban (koraszülötteknél még ennél is nagyobb arányban) az egyedüli halálok.

A terhesség alatti magzati ellenőrző vizsgálatok legfontosabb célja az intrauterin elhalás, valamint az intrauterin asphyxiából származó neonatalis károsodások megelőzése (1). Az ideális ellenőrző módszer olyan korán jelezné a fenyegető intrauterin asphyxiát, hogy a terhesség azonnali terminálása esetén semmilyen ebből származó újszülöttkori károsodást nem észlelhetnénk. Teljesen nyilvánvaló, hogy ilyen módszer nem áll rendelkezésünkre.

A 36. hét előtti fenyegető intrauterin asphyxia esetén a terhesség terminálása ugyanakkor a koraszülésből származó veszélyek és komplikációk egész sorát okozhatja. Ez a tény is hozzájárul ahhoz, hogy mind hazánkban, mind a nemzetközi gyakorlatban igen eltérően alkalmazzák a terhesség alatti magzati ellenőrző módszereket (13). Az alkalmazás sokszor nem kellően átgondolt, nem tesz különbséget az alacsony és magas kockázatú terhességek között, és legtöbbször nem statisztikai számításokkal alátámasztott, a perinatalis mortalitást bizonyítottan csökkentő módszerek alkalmazását jelenti (8). A magzati szívműködés ellenőrzésére szolgáló módszerek a fokozott rizikójú terhességekben jó eredménnyel jelzik a magzat érintettségét, problémamentes terhességekben rutinszerűen alkalmazva azonban nem csökkentik kimutathatóan a perinatalis mortalitást. A szívműködés mellett a magzati légzőmozgások, mozgások, magzati tónus és a magzatvíz mennyiségét is értékelő biofizikai profil időigényessége miatt rutinszerűen nem alkalmazható. Egyszerűsége és randomizált tanulmányokban bizonyított prediktív értéke miatt ajánlható a magzatmozgások számolása. Az ily módon „előszűrt" terhességekben már jobb eredménnyel alkalmazhatjuk az egyéb vizsgálómódszereket. A magzati keringésvizsgálatok elterjedésével elsősorban a krónikus lepényi elégtelenség talaján kialakult asphyxia diagnosztikája változott meg. A nem egységes nemzetközi gyakorlatot jelzi azonban, hogy az USA bizonyos területein ez mind a mai napig nem terjedt el a klinikumban.

Az intrauterin elhalás okaként gyakran szereplő *köldökzsinór-komplikációk* közül jelentősége lehet a vitorlás tapadású (insertio velamentosa) lepénynek. Burokrepedéskor megtörténhet, hogy a szabadon futó ereken keresztül halad a szakadás és az ér (erek) sérülésének 5–10 percen belül a magzat elvérzése lehet a következménye. A túl hosszú (80 cm-nél hosszabb) köldökzsinór esetén létrejöhet hurkolódás, előlfekvés, előesés, de a túl rövid (30 cm-nél rövidebb) köldökzsinór is veszélyezteti a magzatot, mert a szülés haladása során a magzatnak a szülőcsatornában való előrehaladásakor a rövid zsinór megfeszül, benne a keringés megszűnik, a köldökzsinór elszakadása ugyanakkor extrém ritkán fordul elő. Saját anyagunkból a köldökzsinór-rendellenességek kapcsán ki kell emelni, hogy meglehetősen gyakran szerepelnek halálokként, bár a kóroki szerep nem minden esetben bizonyítható. Szorosan meghúzott valódi köldökzsinórcsomó nyilvánvalóan a lepényi keringés teljes elzáródását okozhatja, amennyiben viszont a megszületés utáni első vizsgálat egyértelműen intrauterin elhalást okozó tényezőt nem azonosít, az enyhén sodrott köldökzsinór is halálokként lehet feltüntetve. Kérdéses, hogy ezekben az esetekben az elhalás közvetlen oka a sodrott köldökzsinórban kialakuló keringészavar vagy a krónikus keringészavarhoz társuló egyéb kóros történés. Ez utóbbi elméletet támasztja alá a köldökzsinórsodródás esetén észlelt gyakori retardatio. Ilyen irányú adatot a nemzetközi irodalomban nem találtunk, de megállapításunk ismét hangsúlyozza az intrauterin retardatio felismerésének szükségességét.

Az *intrauterin retardatio* jelentősége évtizedek óta nyilvánvaló a méhen belüli elhalásokban. Alapvető problémát jelent a fogalom egységes definíciójának, az objektív diagnosztikai módszereknek a hiánya és a terápiás lehetőségek korlátozottsága. A diagnosztikai módszerek, mindenekelőtt a magzati keringésvizsgálat fejlődésének eredményeként a pusztán intrauterin retardatio talaján kialakult asphyxia miatti elhalással ma már szerencsére ritkán találkozunk. Nem elhanyagolható azonban az intrauterin elhalás, a retardatio és számos egyéb szülészeti kórkép kapcsolata. Toxaemia nyilvánvalóan hajlamosít intrauterin retardatióra, csakúgy, mint lepényleválásra, bizonyos vírusfertőzések retardatiót és intrauterin magzatelhalást egyaránt okozhatnak.

Az *abruptio placentae* gyakorisága közel 1%, de ennek egy része kisebb jelentőségű, esetleg csak a szülés után, mint accidentalis lelet kerül felismerésre. Anyagunkban az irodalmi közléseknek megfelelő arányban fordult elő lepényleválás kapcsán intrauterin elhalás. A napjainkban szerencsére ritka anyai mortalitásban is előkelő szerepet játszik a lepényleválás talaján kialakuló nagyfokú vérvesztés és véralvadási zavar. Az általunk vizsgált 22 esetben anyai haláleset nem történt, és csupán egy alkalommal lépett fel transzfúziót igénylő disseminált intravascularis coagulatio. Lepényleválás bekövetkeztekor csak a megfelelő időben elvégzett császármetszés mentheti meg az anya életét, nem szabad a hiányzó magzati indikáció miatt a műtét elvégzésével késlekedni.

Különböző statisztikák szerint 3%-ra tehető az újszülöttkorban felismerhető *fejlődési rendellenességek* előfordulása. Ezek 20%-a súlyos torzképződés, 20%-a középsúlyos anomália, 60%-a alig észrevehető vagy az életműködéseket alig érintő ún. minor rendellenesség. A magzatot ért noxák 5%-ban halvaszületést, 3–6%-ban fejlődési rendellenességet, 2–4%-ban szervi károsodásokat, elsősorban idegrendszeri ártalmakat idéznek elő. A fejlődési rendellenességek közül legnagyobb gyakorisággal (30%) a központi idegrendszer rendellenességei fordulnak elő, mint például a spina bifida, hydrocephalus, anencephalia. Néhány évtizeddel ezelőtt sajnos nemritkán a megszületést követően észlelték csak ezeket a rendellenességeket; a szülészeti ultrahang elterjedésével szerencsére ez mind ritkábban fordul elő. Az ultrahang-diagnosztika fejlődése így megváltoztatta a malformatiók helyét a szülészeti gyakorlatban, és lett a perinatalis magzati halálozás az 1980-as években tapasztalt csökkenésének az egyik jelentős tényezője. Nem elhanyagolható a *fertőzések* szerepe sem. A terhesség ideje alatt bekövetkező bakteriális és virális infekciók előfordulása – az egyszerű megfázástól eltekintve – 5%-ra tehető. A fertőzéssel járó veszélyek a megbetegedés természetétől és a fertőződés időpontjában fennálló ter-

hességi kortól függenek. A legfontosabb, prenatalis infekciót előidéző kórokozókat gyakran TORCH-komplex néven említjük (*tox*oplasmosis, *r*ubeola, *c*ytomegalia, *h*erpes simplex, *h*epatitis). Saját eseteinkben igazolt, bizonyítottan halálokként szereplő infekciót nem sikerült kideríteni, azonban ebben feltehetően szerepet játszik a diagnosztikai módszerek hiányossága és korlátozott elérhetősége.

A nemzetközi irodalomban sok figyelmet szentelnek az ikerterhesség esetén elhalt egyik magzat után a terhesség további sorsának és a perinatalis eredmények alakulásának (6, 9, 11). A magzati elhalás veszélye monochorialis terhesség vagy de novo struktúrális abnormalitás esetén nagyobb, ugyanakkor éppen monochorialis ikerterhesség esetén nagyobb a túlélő magzat kockázata is. Fentiek miatt is törekedni kell arra, hogy a rutin ultrahangszűrés során nyilatkozzunk a magzatok neméről, az elválasztó burok meglétéről vagy hiányáról. Hasonlóan fontos lenne a megszületés után a lepény és a burkok precíz vizsgálata. Sajnos azonban a feldolgozásban érintett 16 ikerterhesség közül az összes rendelkezésünkre álló dokumentáció alapján sem volt eldönthető az egy- vagy kétpetéjűség 8 esetben.

Mind a nemzetközi tapasztalatok, mind a DOTE Női Klinika gyakorlata alátámasztja, hogy még monochorialis terhességek esetén sem jelent problémát a régebben többször leírt anyai véralvadászavar vagy egyéb, a túlélő magzatot és anyát károsító megbetegedés. A terhesség megfelelő monitorizálás mellett biztonsággal továbbvihető a túlélő magzat megszületéséig, de legalább az életképesség eléréséig.

A fentebb ismertetett és az intrauterin elhalás okaként legtöbbször szereplő tényezőkön kívül számos más ok is szerepet játszhat a magzat méhen belüli elhalásában. Ezek gyakorlati jelentősége azonban az elmúlt időszakban lényegesen csökkent. Az anti-D profilaxis általánossá válásával szenzibilizáció talaján kialakult károsodást és intrauterin elhalást igen ritkán látunk. Tovább javíthatja a prognózist az intrauterin vércsere lehetősége. A gondozási színvonal javulásával, könnyen hozzáférhető és egyszerűen alkalmazható inzulinkészítmények segítségével a diabeteses fetopathia előfordulása lényegesen csökkent. Az ennek talaján kialakult elhalással csak elvétve találkozunk. Egyéb okok (például közlekedési baleset) ritkaságuk miatt inkább egyedi megítélést és terápiát igényelnek. Az elmúlt időszakban – az immunológia fejlődésével – új teóriák jelentek meg az intrauterin elhalások magyarázatára. Bizonyosra vehető az összefüggés az anticardiolipin és az intrauterin elhalás között (5). Ugyancsak jól ismert az antifoszfolipid-antitest pozitív terhesek kedvezőtlen szülészeti eredménye.

A rutin ultrahangszűrés mind hatékonyabbá válásával a magzati malformatiók szűrése nagyrészt megoldottnak tenkinthető. Igen ritkán fordul elő az in utero elhalt magzatnál a postnatalis élettel összeegyeztethetetlen fejlődési rendellenesség. A harmadik trimeszterben elvégzett ultrahangvizsgálat a retardatio lehetőségének felvetésével segít izolálni egy rizikócsoportot, akiknél a prenatalis teszteket gyakrabban indokolt elvégezni. Igen ellentmondásos ugyanakkor a köldökzsinór helyzetének leírása ultrahangvizsgálat kapcsán. Ugyancsak nem egységes a terminuson túli magzatok ellenőrzése (2, 7). Meggyőző klinikai érvek szólnak biztos terminus esetén a betöltött 42. terhességi héten végzett szülésindukció perinatalis mortalitást csökkentő hatásáról (4).

A kedvezőtlen eredménnyel zárult terhességek elemzése igen fontos a perinatalis mortalitás későbbi javításában. Indokolt ezek adatait rendszerezetten, a későbbi értékelés számára is hozzáférhető, egységes rendszerben tárolni. A szülészeti naplók adatai mellett a terhesgondozás és a szülészeti kórlap-dokumentáció hosszú távú megőrzése jogi szempontból is igen fontos. A részletes boncjegyzőkönyv egy példányát is célszerű a szülészeti dokumentációhoz csatolni. Sok helyen alkalmaznak egységes adatlapot a perinatalis veszteség regisztrálására (12, 14). Ennek bevezetése is célszerűnek látszik, az esetértékelés megbízhatóbbá tétele és a korrekt adatszolgáltatás céljából.

IRODALOM: 1. *Ananth, C. V., Smulian, J. C., Vintzielos, A. M.:* Epidemiology of antepartum fetal testing. Cur. Op. Obst. Gyn., 1997, *9*, 101–106. – 2. *Bobby, P. D., Divon, M. Y.:* Fetal testing in postdates. Cur. Op. Obst. Gyn., 1997, *9*, 79–82. – 3. *Cartlidge, P. H., Stewart, J. H.:* Effect on changing the stillbirth definition on evaluation of perinatal mortality rates. Lancet, 1995, *346*, 486. – 4. *Crowley, P.:* Interventions to prevent or improve outcome from delivery at or beyond term. (Cochrane Review) In The Cochrane Library. Issue 2. Oxford, Update Software, 1998. – 5. *DeCarolis, S., Caruso, A., Ferrazzani, S. és mtsai:* Poor pregnancy outcome and anticardiolipin antibodies. Fetal Diagn. Ther., 1994, *9*, 296–299. – 6. *Gaucherand, P., Rudigoz, R. C., Piacenza, J. M.:* Monofetal death in multiple pregnancies: risks for the co-twin, risk factors and obstetrical management. Eur. J. Ob. & Gyn. Repr. Bio., 1994, *55*, 111–115. – 7. *Ingemarsson, I., Kallen, K.:* Stillbirth and rate of neonatal deaths in 76761 postterm pregnancies in Sweden, 1982–1991: a register study. Acta Obst. Gyn. Scand., 1997, *76*, 658–662. – 8. *Kaunitz, A. M., Spence, C., Danielson, T. S. és mtsai:* Perinatal and maternal mortality in a religious group avoiding obstetric care. Am. J. Obst. Gyn., 1984, *150*, 826. – 9. *Kilby, M. D., Govind, A., Shaughn, P. M.:* Outcome of twin pregnancies complicated by a single intrauterine death: a comparison with viable twin pregnancies. Obst. Gyn., 1994, *84*, 107–109. – 10. *Langhoff-Roos, J., Borch-Christiensen, H., Larsen, S. és mtsai:* Potentially avoidable deaths in Denmark and Sweden 1991. Acta Obst. Gyn. Scand., 1996, *75*, 820–825. – 11. *Rydhstroem, H.:* Pregnancy with stillbirth of both twins. Brit. J. Obst. Gyn., 1996, *103*, 25–32. – 12. *Scott, M. J., Ritchie, J. W., McClure, B. G. és mtsai:* Perinatal death recording: time for a change? BMJ., 1981, *282*, 707. – *Villar, J., Bergsjo, P.:* Scientific basis for the content of routine antenatal care. Acta Obst. Gyn. Scand., 1997, *76*, 1–14. – 14. *WHO:* Recommended definitions, terminology and format for statistical and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976.

(Juhász Gábor dr., *Debrecen*, Pf. 37. 4032)

Szerzőink figyelmébe!

Tájékoztatjuk tisztelt Szerzőinket, hogy az Orvosi Hetilapban történő megjelentetésre szánt tanulmányaik biometriai tervezésében és az értékelés módszereire vonatkozó tanácsadásban készséggel áll rendelkezésükre szerkesztőségi munkatársunk *Dinya Elek dr.* (Munkahelyi telefon: 265-5532)

Sinecod®

SINE CODEINO

Butamiratium dihydrogen-citricum

TABLETTA, CSEPP, SZIRUP

Kínzó, éjszakai köhögések

Improduktív száraz ingerköhögés

Bronchoszkópiánál, pre- és posztoperatív köhögés csillapítására

Vannak pillanatok amikor igazán hatékony köhögéscsillapítóra van szükség.

NOVARTIS

Novartis Hungária Kft. • Consumer Health
1125 Budapest, Szilágyi E. fasor 22/a. • Tel: 275-2460
Bővebb információ az alkalmazási előiratban található.

Pályázati Felhívás

Kedves Kollégák!

Az elmúlt évi „CURIOSIN® Pályázat" nagy sikerére való tekintettel a Richter Gedeon Rt. ismét pályázatot hirdet a műtéti szakmák képviselői (sebészek, érsebészek, traumatológusok, ortopédsebészek, fül-orr-gégészek és urológusok) részére.

A pályamunka címe:

„CURIOSIN®-nal szerzett tapasztalataim a sebgyógyulásban"

Pályázni lehet eddig még nem publikált tudományos munkával (dolgozattal), amely később közleményként is megjelentethető. A pályázatok elfogadásának feltétele statisztikailag értékelhető számú beteg kezelésével szerzett tapasztalatok ismertetése.

A pályázatok díjazása:

1. helyezett: 300 000 Ft
2. helyezett: 200 000 Ft
3. helyezett: 150 000 Ft

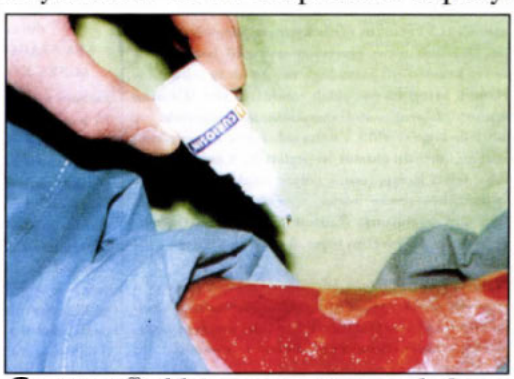
A díjak odaítéléséről független bíráló bizottság dönt.

A jeligével ellátott pályaművek leadási határideje: **2000. június 30.**

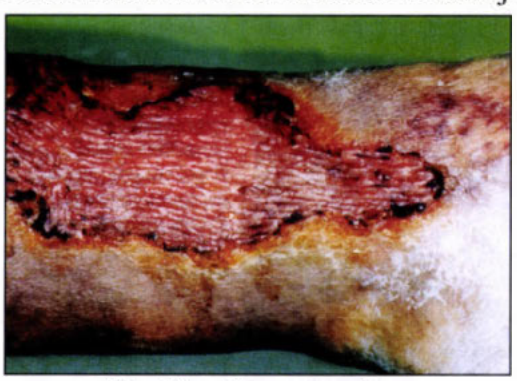
A nevet, címet, munkahelyet lezárt borítékban kérjük mellékelni.

Eredményhirdetésre és díjátadásra 2000. szeptember folyamán, szakmai est keretén belül kerül sor.

A helyszínről és az időpontról a pályázatban résztvevőket írásban értesítjük.



CURIOSIN® oldat cseppentése a sebalapra



Kezelés után, gyógyultan

Dr. Szabó Éva és mtsai. (DOTE Bőrklinika) felvételei

A pályázatot az alábbi címre kérjük küldeni:

RICHTER GEDEON RT.
Termékmarketing osztály – Dr. Ádám Éva
1103 Budapest, Gyömrői út 44.
Tel.: 431-4016 vagy 431-4026

CURIOSIN®

A CURIOSIN® a lábszárfekélyek, felfekvések, nehezen gyógyuló sebek oki terápiáját jelenti.

KAZUISZTIKA

Malignus lymphomákhoz társuló angiooedema

Viczián Ágnes dr., Szemere Pál dr., Barcsák János dr. és Préda István dr.

Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Budapest, Belgyógyászati és Cardiovascularis Centrum, II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Préda István dr.)

A malignus lymphomák incidenciája folyamatosan nő. Ez indokolja, hogy azon esetekben is kívánatos gondolni lehetőségükre, amikor az első, kezdeti tünetek nem ilyen természetű megbetegedésre utalnak. A szerzők két eset kapcsán malignus lymphomában ritkán jelentkező, illetve arra nem jellemző tünet, az angiooedema előfordulását ismertetik. Az eseteikben megfigyelt jelenségeket elemezve taglalják a paraneoplasticus patomechanizmus lehetőségeit (pl. C' 1 inhibitor) malignus lymphomában. Felhívják a figyelmet arra, hogy ilyen tünet jelentkezésekor célszerű malignus lymphoma lehetőségét is számításba venni.

Kulcsszavak: malignus lymphoma, angiooedema, acquiered C1-inhibitor deficientia

Malignant lymphoma with angiooedema. The incidence of malignant lymphoma cases in constantly growing. Therefore it is worth-while to consider its presence even in cases where the symptoms do not give a clear indication of the disease. Two cases with angiooema being rare and not carachteristic signs for malignant lymphoma are reported. The authors discuss the supposed paraneoplastic patomechanism in malignant lymphoma, i. e. the possible role of C' 1 inhibiton. In the view at the cases discussed the authors propose to consider the possible diagnosis of malignant lymphoma if unexplained angiooedema is present.

Key words: malignant lymphoma, angiooedema, acquiered C1-inhibitor deficiency

Az angiooedema mint tünet, illetve jelenség nem ritkán észlelhető elváltozás, de eredetét és a teendőket illetően sokféle.

A hereditaer formán kívül, amelynek mechanizmusát az utóbbi évtizedekben kellő alapossággal tisztázták, különös figyelmet érdemel a szerzett forma, amely értelemszerűen valamilyen háttérbetegség következménye. Ismert, illetve tankönyvi adat, hogy ritkán malignus lymphomák bizonyos formáihoz társulhat a jelenség.

Mi magunk két ízben észleltük ezt a társulást. Mindkét esetünk különös figyelmet érdemel, mivel egyik esetben éppen ez a patológiás tünet hívta fel a figyelmet, illetve indikálta azokat a vizsgálatokat, amelyek a lymphoma létét igazolták. Míg a másik esetben a malignitás kezelése során jelentkezett angioodema, amely azután a terápia folytatásakor elmúlt.

Esetismertetések

1. eset: 72 éves férfi beteg jobb felső végtagra kiterjedő duzzanat, viszketés, feszítő érzés miatt jelentkezett orvosnál *(1. ábra).*

A tünetek alapján a megbetegedést allergiás alapon létrejött angiooedemának véleményezték, és több alkalommal antiallergiás kezelést alkalmaztak. A kezelés sikertelensége és a panaszok progressziója miatt irányították klinikánkra. A beteg laboratóriumi leleteiben (süllyedés, vérkép, qualitatív vérkép, szérum-elektroforézis, LDH) nem észleltünk eltérést.

Fizikális vizsgálata során a jobb inguinalis árokban kissé megnagyobbodott, mobilis, normális tapintású nyirokcsomót észleltünk, egyéb tájékon tapintható nyirokcsomó nem volt. Hepato-splenomegaliát nem találtunk, fizikális vizsgálattal egyéb eltérést nem észleltünk. Az inguinalis tájékról eltávolított nyirokcsomó szövettani vizsgálata centrocytás-centroblastos, alacsony malignitású B-sejtes non-Hodgkin-lymphomát igazolt (REAL II/4, Ann Arbor: III. stádium) *(2. ábra).*

Ezt követően mediastinum és hasi CT-vizsgálat történt, amely mindkét régióban számos megnagyobbodott nyirokcsomót mutatott ki. Csontvelővizsgálat, mellkas kétirányú rtg-felvétel, fül-orr-gégészeti vizsgálat kórosat nem mutatott.

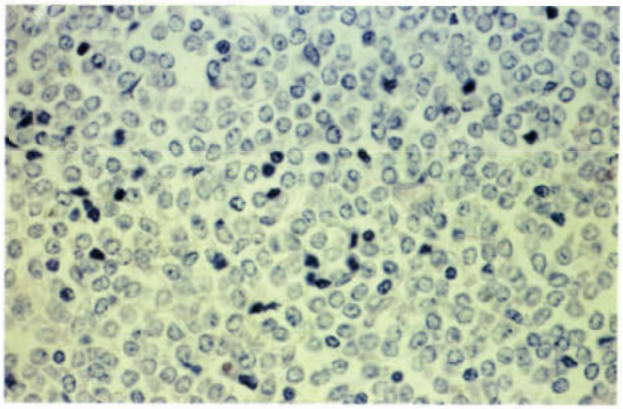
Mivel a betegség több régiót érintett, kombinált citosztatikus kezelést alkalmaztunk CHOP/BLEO (cyclophosphamid, vincristin, adriamycin, prednisolon-bleomycin) séma szerint, hat kezelést terveztünk, négyhetes intervallumokkal.

Az első citosztatikus kezelést követően még két alkalommal jelentkezett angiooedema, de manifesztációja, lefolyása enyhébb volt, mint a kezelés előttié. A második kezelés óta, három éve angiooedemát nem észleltünk. A beteg a kezelés befejezése óta, jelenleg is, azaz három éve komplett remisszióban van.

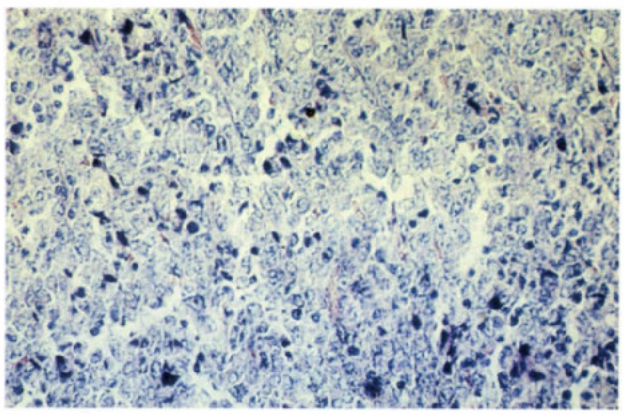
2. eset: 35 éves nőbeteg bal supraclavicularis árokban észlelt terime miatt jelentkezett klinikánkon. Fizikális vizsgálata során nemcsak itt, hanem az ellenoldalon, occipitalisan, valamint inguinalisan jelentősen megnagyobbodott, kemény tapintatú fájdalmatlan nyirokcsomókat találtunk, ezenfelül fizikális statusában kórosat nem észleltünk. Laboratóriumi értékeiből mérsékelten emelkedett LDH-érték (650 U/l), magasabb süllyedés (50 mm/h) említendő, egyéb laborértékei fiziológiás értéktartományon belüliek. Az excisiót követő szövettani vizsgálat T- és B-sejtekből álló, köpenysejtes non-Hodgkin-lymphomát véleményezett (REAL II/3, Ann Arbor: III. stádium) *(3. ábra).* A CT-vizsgálat a mediastinumban is kimutatott kórosan megnagyobbodott nyirokcsomókat. Hasi ultrahang, mellkasfelvétel, fül-orr-gégészeti, csontvelővizsgálat során kóros eltérést nem találtunk. Kombinált intravénás citosztatikus kezelést kezdtünk COP/BLAM (cyclophosphamid, vincristin, prednisolon – bleomycin, adriamycin, procarbazine) protokoll szerint, fél éven át, havonta hat kezelést terveztünk. Első kezelése után az egész testfélre, mindkét felső végtagra lokalizálódó angiooedema jelentkezett *(4., 5. ábra).*, mely iv. szteroid- és loratidin-terápiára jól reagált (4, 6, 8). Enyhébb lefolyású angiooedema egy hét múlva ismét jelentkezett, majd a további citosztatikus kezelések során fokozatosan elmaradt.

A beteg a negyedik citosztatikus kezelés óta komplett remisszióban van, összesen hat kezelést kapott.

1. ábra: Angiooedema a jobb karon (1. eset)



2. ábra: Centrocytás-centroblastos, alacsony malignitású non-Hodgkin-lymphoma (1. eset)



3. ábra: T- és B-sejtekből álló köpenysejtes, magas malignitású non-Hodgkin-lymphoma (2. eset)

4. ábra: Angiooedema a felső testfélen (2. eset)

5. ábra: Angiooedema a kézfejeken (2. eset)

Megbeszélés

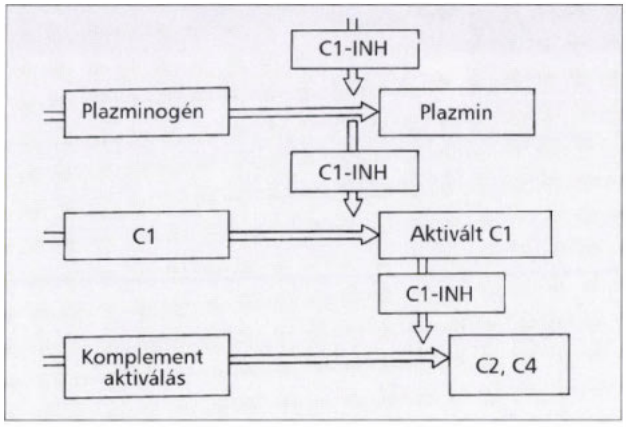
A két lymphomás betegünkben fellépő angiooedema ismertetését több okból is tanulságosnak tartottuk.

Az első betegben a vezető tünet az angiooedema volt, amelyet allergiás eredetűnek vélvén, antiallergiás kezelést alkalmaztak – sikertelenül. Csak a későbbiekben manifesztálódott generelizált lymphadenomegaliája. Megfelelő hosszú észlelési idő után mondhatjuk, hogy több citosztatikus kezelést követően az angiooedema többé nem jelentkezett, tehát a lymphoma és az angiooedema direkt ok–okozati összefüggése bizonyított, hiszen antiallergiás terápiára nem reagált.

Első esetünk felhívja a figyelmet arra, hogy a lympoma első manifesztációja lehet az angiooedema, szükséges tehát, hogy ismeretlen eredetű, okú angiooedema esetén gondoljunk (addig még rejtve maradt) lymphomára (2, 5).

A második esetben a malignus lymphoma hisztológiai diagnózisa megelőzte az angiooedema jelentkezését, sőt éppen citosztatikus kezelést követően észleltük kialakulását, s ez – ellentétben az első esettel – antiallergiás terápiára jól reagált. Recidívákat követően, ismételt citosztatikus terápia után csak fokozatosan szűnt meg. Ennél a betegnél tehát a citosztatikus terápia váltotta ki e kóros jelenség manifesztációját, ami aztán a kezelés előrehaladtával (nyilván a tumor volumenének csökkenésével) megszűnt.

Ez utóbbi megfigyelés magyarázatot adhat a két kórforma (lymphoma, angiooedema) kapcsolatának patomechanizmusára, illetve talán ok–okozati összefüggésére. Kézenfekvő, hogy ún. paraneoplasticus jelenségről van szó, analógiája a szolid tumorokban (elsősorban rectum-, colon-, tüdő-neoplasiákban) észlelhető urticaria. Létrejöttét legjobban valószínűleg az ún. pseudohereditaer (szerzett) típusú angiooedema keletkezésének mechanizmusával lehet megmagyarázni (10). A complement 1 faktor esterase inhibitor (C1–INH) egy sor fiziológiás folyamatot gátol, mint a kinineket, a fibrinolízist és a thrombosist, illetve a complement aktivációját *(6. ábra)*. Eseteinkben ezen inhibitor enzim hiányáról, illetve a C1–INH fokozott metabolizációjáról lehet szó. Ennek oka feltehetően C1 folyamatos aktivációja, melyet B-sejt lymphomákban leírt antiidiotipiás antitest okoz, ez az abnormális („nem saját") B-sejtek ellen irányul. Az ilyen (auto) antitest megjelenése fokozott aktivált C1, illetve C1–INH komplex keletkezéséhez és így fokozott felhasználásához (a normális két-három



6. ábra: A C1-inhibitor (C1-INH) hatásai

szorosa) vezet. Az eredmény klinikailag ugyanaz, mint örökletes C1-INH hiányában, azaz angiooedema.

Ismeretes, hogy hereditaer angiooedemában a C1-INH szintézise csökkent és fokozott a felhasználás (1. típus), még a 2. típusban egy a C1-INH-hoz hasonló protein jelent kompetíciót és természetesen rossz funkciót.

Feltételezhető továbbá, hogy klinikai megjelenése a tumor volumenétől függ, bizonyos mennyiségű tumoros szövet (illetve talán valamely termékének meghatározott mennyisége) szükséges a jelenség manifesztálódásához, erre utalnak klinikai tapasztalataink, ezért citosztatikus behatást követően végleg elmaradhat a jelenség.

Egyik esetünk támogatja, a másik eset ellentmond annak, hogy B-sejtes lymphoproliferativ betegséghez társuló angiooedemában antitesttermelés kimutatható (11). Kiegészítő magyarázat lehet talán, hogy egyik megfigyelt esetünkben az (auto)antitest éppen a C1-INH ellen keletkezett, de a herediter forma 2. típusának mechanizmusa elvileg ugyancsak feltételezhető, vagyis a tumor egyik produktuma hasonlít a C1-INH-hoz, és így a funkcióban van kiesés. Ilyen megfigyelésről azonban még nem számoltak be (9, 10).

C1-kvantitatív meghatározás, illetve C1-inhibitor-aktivitás-mérés egyik esetben sem történt.

IRODALOM: 1. *Bain, B. J., Catovsky, D., Ewan, P. W.:* Acquired angiodema as the presenting feature of lymphoproliferative disorders of mature B-lymphocytes. Cancer, 1993, *72,* 3318–3322. – 2. *Berard, C. W. és mtsai:* Malignant lymphomas as tumors of the immune system. Br. J. Cancer, 1980, *42,* 1. – 3. *Bohle, W., Rüther, U., Bokemeyer, C. és mtsai:* Acquired C1-inhibitor deficiency with angiooedema due to pleimorphic immunocytoma in a patient with three malignant tumors: long term follow-up data and presentation of an additional case. Ann. Hematology, 1996, *72,* 383–386. – 4. *Huston, David, P., Bressler, Robert, B.:* Urticaria and angiooedema. Clin. Allergy, 1992, *76.* – 5. *Harrison, N., Twelves, C., Addis, B. J. és mtsai:* Peripherial T-cell lymphoma presenting with angiooedema and diffuse pulmonary infiltrates. Am. Rev. Respir. Dis., 1988, *138,* 976–980. – 6. *Kaplan, A. P.:* Angiooedema (Editorial). N. Eng. J. Med., 1984, *310,* 1662. – 7. *Lipscombe, T. K., Orton, D. I., Bird, A. G., Wilkinson, J. D.:* Acquired C1-esterase inhibitor deficiency: three case reports and commentary on the syndrome. Australas J. Dermatol., 1996, *37,* 145–148. – 8. *Roger, W., Fox, Donald, W., Russel:* Drug therapy of chronic urticaria and angiooedema. Immunology and Allergy Clinics of North America, 1991, *11,* – 9. *Scheffer, A. Y., Austen, K. F., Rosen, F. és mtsai:* Acquired deficiency of the first component of complement. Report of five additional causes with commentary on the syndrom. J. Allergy Clinical Immunology, 1985, *75,* 640. – 10. *Holgate, S., Church, M. K.:* C1-INH in hereditaer anigoodema in allergy. Govwer Medical Publishing, London, UK: 1993. – 11. *Theofilopoulos, A. N.:* Immun complexes in cancer. N. Engl. J. Med., 1982, *307,* 1208.

(Viczián Ágnes dr., *Budapest,* Szabolcs u. 35. 1135)

KEDVEZMÉNY

A **Springer Orvosi Kiadó** készletéből a *Gyógyszeres terápia sorozat* alábbi kötetei 1999. november 1. és 30. között – *kizárólag a kiadónál történő vásárlás esetén* – jelentős kedvezménnyel vásárolhatók meg:

Gődény–Lampé: **Terhesség és nőgyógyászati kórképek** 1490,– Ft helyett **890,– Ft**

Gömör: **Nem-szteroid gyulladásgátlók** 1900,– Ft helyett **950,– Ft**

Matos: **Időskorú betegek kezelése** 1290,– Ft helyett **910,– Ft**

Pecze–Sas: **Hematológia** 1290,– Ft helyett **780,– Ft**

Springer Orvosi Kiadó
1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.
(nyitva hétfőtől csütörtökig 9 és 17 óra között, pénteken 15 óráig)
Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.
Telefon: 266-0958, *fax:* 266-4775
E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu

Springer

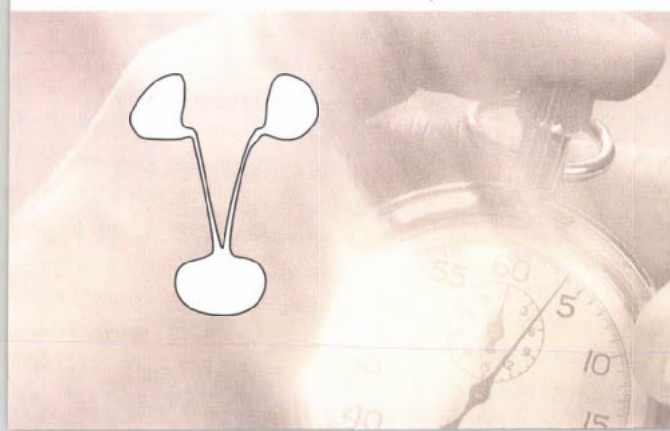
A gyors megoldás

Ciprobay

a turbo-kinolon

Előny az orvos és beteg számára:

- gyors tünetmentesség
- rövid terápiás idő
- alacsony recidiva arány



További részletes információkért kérjük olvassa el az alkalmazási előiratot, vagy forduljon irodánkhoz:
Bayer Hungaria Kft. 1012 Budapest, Pálya utca 4-6.
Telefon: 212 - 1540

Bayer

A daganatos betegek hipertermiás kezelése (Az ETT állásfoglalása a tudományos ismeretterjesztés helyzetéről)

Újabb hazai „rákellenes világszenzáció"-val szolgált a média az augusztus 20. körüli napokban. Az újdonság látszatát keltette néhány figyelemkeltő írás a napi sajtóban, majd egy, a tv-ben sugárzott film („A reménység 42 foka"). Egy magyar készülékről szóltak a hírek, mellyel a daganatos betegek eredményesen kezelhetők, egyelőre csak külföldön, elsősorban Németországban, mert közel egy évtizedes együttműködés keretében csak ott forgalmazható a magyar találmány. A részleges vagy a teljes test felmelegítéséről, a hipertermiáról van szó, melyet „az illetékes hazai körök nálunk mindeddig elutasítottak". A média nem hagyott kétséget az olvasóban és a nézőben, hogy valamennyi daganat-féleség mellékhatás nélkül eredményesen kezelhető, s hogy egyre többen térnek haza külföldről gyógyultan. A híradások ugyanakkor nem közöltek adatokat a kezelés mérhető eredményeiről, nem említették sem a javulást mutató, sem az esetleges gyógyultnak minősített betegek arányát, nélkülöztek minden tudományos igényt.

A lokális (helyi) hipertermia közel fél évszázados eljárás, melynek terápiás alkalmazásával világszerte, nálunk is, sokan foglalkoztak, s azt jelenleg is alkalmazzák bizonyos daganatok komplex kezelésében, a sebészi, a sugár- és a gyógyszeres kezeléssel együtt, tehát kombinált terápia formájában. A melegítés technikájának a fejlesztésével is törekszenek az eredmények javítására. Az 1990-es évek eleje óta szakmai fórumok és az Egészségügyi Tudományos Tanács (ETT) tudomásával és támogatásával nálunk is több helyen gyűjtik a tapasztalatokat a helyi hipertermiával, bizonyos betegek komplex ellátásában. Átütő eredmények a világon még sehol sem születtek, de bizonyos daganat-féleségeknél kedvező tapasztalatokról többen beszámoltak. A hipertermia ma még nem sorolható a bizonyított gyógyhatású, az ún. evidenciákon alapuló gyógyító eljárások közé, de az arra alkalmasnak minősített központokban – engedéllyel – használható beavatkozás. Újszerű alkalmazása az egész-test-hipertermia, melynek a használatához kérelmet először 1999. szeptember 6-án, tehát az országos érdeklődést kiváltó tv-film bemutatása után nyújtottak be az ETT-hez. Egy héten belül megszületett a válasz: olyan szakmai protokoll elkészítését kérte az ETT, amely alapján, ugyanúgy mint Németországban (ott jelenleg három helyen), a kísérletes jellegű vizsgálatok elvégezhetők. Az ilyen típusú kísérleteknek nálunk sincs akadálya, ha azokat a világszerte elfogadott szakmai szabályok szerint végzik.

A hazai médiában a közelmúltban felreppent hírek és a hipertermiával kapcsolatos tények között szembetűnő az ellentmondás. A film és a sajtó azt a látszatot (s azt a hitet) kelti, hogy van a jelenleg nálunk alkalmazott módszereknél jobb eljárás, mely valamennyi daganatos beteget gyógyít, nincs kellemetlen mellékhatása, de a hozzá szükséges eszközt, bár magyar fizikus találmánya, csak külföldön használják és az eljárás – a hazai szakmai fórumok érdektelensége miatt – Németországban (és többhelyt külföldön) érhető csak el. A betegek, a hozzátartozók, a laikusok helytelen, félrevezető tájékoztatása kedvezőtlen általános, s akár nagyon súlyos, konkrét, egyéneket érintő következményekkel jár. De nem szolgálja a sérülékeny egészségügyi kultúránkat és annak kedvezőnek aligha mondható nemzetközi megítélését sem.

Az ETT ismételten felhívja a figyelmet a korszerű és korrekt tudományos ismeretterjesztés fontosságára, s a kérdéses feladatot vállaló és gyakorló médiaszakemberek felelősségére. Soha nagyobb szükség nem volt az egészségügyi kultúránk fejlesztésére, a tudományos világnézet erősítésére és terjesztésére, az egészségügyet támogató és javító valamennyi jó ügy önzetlen szolgálatára. A tudományos újságíróknak küzdeniük kell a vagyonközpontú értékrend kialakulása, valamint az erkölcs és a tudás társadalmi méretű csökkenése ellen. A médiumok számos, leginkább a televízióból közismertté vált, nem kellően kritikus megnyilvánulásának, elsősorban bizonyos gyógyító praktikák népszerűsítésének a káros következményei beláthatatlanok. A hipertermiának, egy ismert, régóta alkalmazott, esetenként ígéretes eljárásnak a torz, helytelen bemutatása és kritikátlan ajánlása aligha szerencsés, de máskor a sarlatánság, a kuruzslás fogalmát kimerítő eljárások, alaptalanul gyógyhatásúnak minősített eszközök és szerek népszerűsítése még nagyobb bajok forrása lehet. Ki tudja, hogy hányan voltak és vannak a megtévesztettek, a félrevezetettek, hányan vesztek el a hatásos gyógykezelés mellőzése miatt, becsülhető-e az anyagi kár, nélkülözhető-e az egészségügy megannyi területén hiányzó sokmillió forint. A helyét kereső, jószándékú természetgyógyászoknak is sokat ártanak a hiszékenység telhetetlen, nyerészkedő vámszedői.

Nagy szükség van médiánkban a korszerű és a korrekt tudományos ismeretterjesztésre. Ez lehet a leghatékonyabb fegyver az emberek, főleg a betegek jóhiszeműségével, kiszolgáltatott helyzetével, tájékozatlanságával visszaélő áltudománnyal szemben.

Egészségügyi Tudományos Tanács
Elnöksége

MD&B

Számoljon velünk!

Új készítményekkel bővült a hazai generikumpiac. Az *Aliud Pharma GmbH* által forgalmazott gyógyszerek magyarországi képviseletét az MD&B Kft. látja el ezév augusztusától.

A cég filozófiája, hogy minőségi, megbízható készítményeivel a rendkívül árérzékeny hazai piacon is versenyképesen szerepeljen. Az alacsony termelői árak a betegek számára is megfizethető készítményeket eredményeznek, s a visszafogott árpolitikát az OEP is „honorálta": a legtöbb ALIUD készítmény különböző mértékű támogatásban részesült, amelyek további kedvezményt jelentenek a betegeknek. Az Aliud készítmények közül nyolc féle hatóanyag többféle kiszerelésére hirdettek ki júliusban árakat, jelenleg kétféle hatóanyag – a Doxycyclin AL és az ISDN AL – többféle kiszerelése van már a gyógyszertárakban.

A hazai képviselet a Hungaropharma konszignációs raktárának segítségével szolgálja ki a megrendelőket.

A már rendelhető termékek:

Doxycylin AL 100 kapszula 10x, 20x

ISDN AL 20 retard kapszula 50x
ISDN AL 40 retard kapszula 50x
ISDN AL 60 retard kapszula 50x
ISDN AL 80 retard kapszula 50x

Az MD&B és az Aliud filozófiájának megfelelően a készítmények rendkívül kedvező áron kerültek forgalomba: a betegek számára **a Doxycyclin AL 100 kapszula 20x** kiszerelésben fix támogatás mellett 115 Ft-ba kerül a betegnek, **így Ft/mg ára 56%-kal olcsóbb, mint a hatóanyagcsoport átlagos Ft/mg ára.**

A 10x-os kiszerelésű Doxycyclin Al 200 kapszula esetében 28%-kal van a mg ár a hatóanyagcsoport átlagára alatt.

Az ISDN AL készítmények esetében az árpolitika hasonlóan kedvező: **az ISDN AL 50x készítmények mg árai 74-85%-kal alacsonyabbak, mint a hatóanyagcsoport Ft/mg átlagára.**

A további, hamarosan forgalomba kerülő készítmények – Diclofenac AL, Pentoxyfillin AL, Terbutalin AL – esetében hasonlóan visszafogott árakkal számolhat orvos és beteg egyaránt.

Az MD&B Aliud a gzdaságosságot és a racionalitást nem csak hirdeti, hanem az egyéni párbeszéd lehetőségein keresztül is megvalósítja. **Így például a hagyományos – és igen költséges – orvoslátogatás helyett ún. direkt marketing eszközöket használ.** A postai levelezés mellett az Internet használata, a szakmai hirdetések a jellemzőbbek. A rendezvényeken, konferenciákon való részvétel természetesen lehetőséget teremt a személyes kapcsolatápolásra is.

Képviselet: MD&B Kft. 1121 Bp., Arató köz 1. Telefon/fax: 249-3343. E-mail:mdb.kft@mail.datanet.hu

A Springer Orvosi Kiadó kínálatából

Taylor, S.–Raffles, A.: **Gyermekgyógyászati képes atlasz**

Ez a lenyűgözően szép könyv színes képek sorozata, amelyben a szerzők bemutatják a leggyakoribb és számos ritkábban jelentkező gyermekbetegség legfontosabb klinikai megnyilvánulási formáit. A képekhez tartozó rövid magyarázatokat Cholnoki Péter fordította.
Ár: 4900,– Ft

Timmis, A.–Brecker, S.: **Kardiológiai vizsgálatok képes atlasza**

Több mint 600, kiváló minőségű kép sorozatán keresztül mutatják be a szerzők a klinikumban kiterjedten alkalmazott vizsgáló eljárásokat, egyúttal ezek értékét és értékelését is megadják. A magyarázó szöveg fordítása Kancz Sándor és Mozer István munkája.
Ár: 4500,– Ft

A kötetek kaphatók és megrendelhetők a **kiadó megújult budapesti boltjában, a Springer Böngészdében, a Múzeum utca 9.** szám alatt, továbbá a Springer-hálózat további árusítóhelyein **(Budapesten a Springer Pavilonban, a Kútvölgyi út 4-ben, Kecskeméten a Könyv Shopban, a Kőhíd utca 17-ben).**

Springer Orvosi Kiadó
Cím: 1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.
(Nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig)
Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.
Telefon: 266-0958, *fax:* 266-4775
E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu

Springer

Szív- és keringési betegségek

A stabil angina kezelésére béta-blokkolókat, kalcium-antagonistákat és nitrátokat alkalmazó vizsgálatok metaanalízise. Heidenreich, P. A., Mc Donald, K. M., Hastie, T. és mtsai ([111]C Cardiology, Palo Alto VA Medical Center, 3801 Miranda Ave, Palo Alto, CA 94304, USA): JAMA, 1999, *281*, 1927–1936.

A stabil angina pectoris csak az Egyesült Államokban 7 millió ember panaszát képezi és évi 350 ezer új esetről számolnak be. A betegek tartós kezelésére alkalmazott szerek élvonalában a béta-blokkolók, kalcium-antagonisták és a tartós nitrátok állnak, rendszerint kombinációban alkalmazva. Egyelőre még nem eldöntött, hogy ezek közül melyik a leghatékonyabb és így elsőként választandó szer.

Miután a tartós béta-blokkoló-kezelésről igazolták, hogy infarctus után csökkenti a halálozást, a legújabb klinikai módszertani levelek a béta-blokkolókat jelölik meg stabil anginában elsőként alkalmazandó szerként. Gyakran mégis a kalcium-antagonistákat alkalmazzák bevezető kezelésként, mivel úgy vélik, hogy azonos hatékonyságúak az anginák csökkentése szempontjából, és kevesebb mellékhatásuk van.

A szerzők a kezelés hatékonyságát és biztonságát tekintvén elsődleges szempontnak analizálták a fenti antianginás szerekkel végzett – elsősorban a kalcium-antagonistákat a béta-blokkolókkal összehasonlító – trialok eredményeit. A metaanalízis során értékelt közleményeket a MEDLINE-ból (1966–1997) és az EMBASE-ból (1970–1997) válogatták, elsősorban az angina pectoris, angina, randomizált kontrollált trial vagy random címszavak alapján.

A válogatásba azon közlemények kerültek be, amelyek stabil angina pectorisban szenvedő betegekben a két vagy három gyógyszercsaládból (tartós nitrátok, béta-blokkolók és kalcium-antagonisták) két vagy három szer direkt összehasonlításának eredményeit közölték. A placebóval végzett, ugyanazon szerek különböző dózisait, vagy egy szernek két szer kombinációjával összehasonlító, valamint az egy hétnél rövidebb vizsgálatokat nem vették figyelembe.

A metaanalízis a vizsgálatok eredményeit az antianginás szerek hatékonyságának és tolerálhatóságának szempontjából értékelte. A hatékonyságot a heti anginás epizódok száma, a heti nitroglicerin-fogyasztás, a treadmil vagy bicikli-ergometria során mért terhelési idő; a tolerálhatóságot a gyógyszer elhagyását szükségessé tevő mellékhatások gyakorisága alapján határozták meg. Kombinált végpontként figyelembe vették a cardialis halálozás és a nem myocardialis infarctus fellépésének gyakoriságát is.

A béta-blokkolókat és a kalcium-antagonistákat összehasonlító nagy vizsgálatok alcsoport-analízisei közül azokat értékelték, amelyek a nifedipin és az egyéb típusú, avagy a rövid vagy tartós hatású kalcium-antagonistákra vonatkoztak. A vizsgált gyógyszerek a kalcium-antagonisták közül az amlodipin, ditiazem, nifedipin, verapamil; a béta-blokkolók közül az atenolol, carvedilol, propranolol, metoprolol és nadolol volt.

A metaanalízis szerint a kalcium-antagonistákkal végzett vizsgálatok során nagyobb számú mellékhatást észleltek, mint a béta-blokkolók esetében. A hatékonyság tekintetében a fenti kritériumokat alkalmazva a két szer hatása között nem volt szignifikáns különbség. Az értékelésbe bekerült vizsgálatok időtartama túl rövid volt ahhoz, hogy összehasonlíthassák ezen két gyógyszercsoport tartós hatását a túlélés vagy a myocardialis infarctusok előfordulása szempontjából. Ugyanez vonatkozik a tartós nitrátok hatásának a kalcium-antagonistákéval vagy béta-blokkolókéval történő összehasonlítására, mind a túlélés, mind a tünetek vagy mellékhatások vonatkozásában.

A kalcium-antagonisták alkalmazásának biztonsága coronariabetegség esetében kérdéses. Egyes metaanalízisek és kontrollált vizsgálatok azt mutatták, hogy a rövid hatású kalcium-antagonisták a hypertoniás betegeken növelik az infarctus kockázatát. Acut coronaria syndromában a nagy dózisú, rövid hatású nifedipin növelte a halálozást. A rövid hatású kalcium-antagonisták a béta-blokkolókkal összehasonlítva négyszeresére növelték a cardiovascularis halálozások és a kórházi felvételek kockázatát. A halálozás és az infarctusok előfordulási gyakorisága szempontjából a vizsgálatok időtartama nem tette lehetővé az összehasonlítást, mivel az utánkövetési periódusok 6 hónapnál rövidebbek voltak.

A metaanalízis eredményeként kiderült, hogy a béta-blokkolók nemcsak ugyanolyan hatékonyak, hanem jobban tolerálhatók, mint a kalcium-antagonisták.

A mellékhatások tekintetében a nifedipin és a béta-blokkolók között mutatkozott a legnagyobb különbség, az utóbbiak javára. Továbbá beigazolódott, hogy a nifedipin kevésbé tolerálható, mint a többi kalcium-antagonista szer, ezen megállapítás nemcsak a rövid, hanem a tartós hatású nifedipinre is vonatkozik. A tartós nitrátokat a kalcium-antagonistákkal és a béta-blokkolókkal összehasonlító vizsgálatok száma kevés volt, így e vonatkozásban ezen metaanalízis nem tudott lényeges különbségeket kimutatni.

A béta-blokkolókról már korábban kimutatták, hogy a coronariabetegség egyéb formáiban a prognózist is javítják, így postinfarctusos betegek esetében, mivel csökkentették a cardialis halálozást és az újabb infarctusok előfordulását, elsőként választandó szereknek javasolják.

Ennek ellenére érdekes adat, hogy az Egyesült Államokban csak 21%-ban alkalmazzák a béta-blokkolókat coronariabetegségben, még akkor is, ha nincs kontraindikációjuk és mind a kalcium-antagonistáknál, mind a béta-blokkolóknál jobban kedvelik a tartós nitrátokat (1998. INS Health adat). Az európai adatok szerint stabil anginában a kalcium-antagonistákat gyakrabban alkalmazzák first line-terápiaként, mint a béta-blokkolókat. A legújabb európai klinikai módszertani levelek azonban már a béta-blokkolókat helyezik előtérbe, mind effort anginában, mind előzetes infarctus után. A jelen metaanalízis eredményei alátámasztják ezen ajánlásokat, mivel bizonyítékot nyújtanak arra, hogy a béta-blokkolók ugyanolyan jól, sőt jobban tolerálhatók és ugyanolyan hatásosak, mint a kalcium-antagonisták és a tartós nitrátok.

A metaanalízisből levont klinikai következtetés a közlemény alapján az, hogy stabil angina pectorisban szenvedő betegek esetében a béta-blokkolók tekinthetők az elsőként választandó, ún. first line szereknek, mert ugyanolyan hatékonyak és jobban tolerálhatók, mint a kalcium-antagonisták. Emellett a coronariabetegség egyes formáiban a prognózist is javítják.

Cserhalmi Lívia dr.

Az instabil angina pectoris aktuális kezeléséről. Burkhard-Meier, C. és mtsai (Klinik für Innere Medizin der Universitaet zu Köln): Dtsch. med. Wschr., 1999, *124*, 733–739.

Az instabil angina pectoris (IAP) oka összetett, jelen ismereteink szerint *[coronaria-angioszkópos vizsgálatok; Ref.]* a legfontosabb a rupturált koszorúérplakk talaján létrejövő, thrombusképződéssel és vasoconstrictióval társuló csökkent szívizom-perfúzió.

Az IAP „klasszikus" terápiája: oxigénadás, intravénás heparin (H) és acetilszalicilsav, nitrátok és béta-receptorblokkolók alkalmazása; a rövid hatású kalcium-antagonisták IAP/non-Q-MI esetén ellenjavalltak. A szerzők a lízisterápiát nem tárgyalják, mivel ebből az IAP/non-Q-MI-os betegek nem profitálnak.

Mintegy 15 éve ismert a ciklooxigenáz-gátló *acetilszalicilsav* (ASS) és az indirekt trombinihibitor *heparin* (H) vénás adásának mortalitáscsökkentő hatása. IAP-ban alkalmazott vénás H és ASS az MI és a szívhalál gyakoriságát akár 70%-kal is csökkenti. Hat randomizált metaanalitikus tanulmány kiemeli a H + ASS-nek IAP-os betegekben tapasztalt additív hatékonyságát az ischaemiás végpontok jelentős (33%-os) csökkenését illetően.

A *thienopyridinek* (ticlodipin és clopidogrel) IAP-ban történő adásának terápiás értéke még nem tisztázott; a clopidogrelt ez idő szerint csupán az atherosclerosis szekunder prevenciójára alkalmazzák (CARRIE-tanulmány).

Ellentmondásos a direkt trombinantagonista *hirudinek* IAP-ban történő adásának hasznossága, ezért jelenleg még nem alkalmazzák. Egyetlen indikációja a heparin-indukált thrombocytopenia (HIT).

Egyre több tanulmány számol be IAP/non-Q-MI-ban – a „klasszikus", nem frakcionált H-val összehasonlítva – szignifikánsan jobb eredményekről az *alacsony molekulasúlyú heparin (LMWH – „low molecular weight heparin")* (dalteparin, enoxaparin) alkalmazásával kapcsolatban. Az LWMH előnyei még: a kisebb mértékű szérumfehérje-kötődés miatt jobban kiszámítható az antikoaguláció mértéke; a terápiás hatás kifejlődése lényegesen hamarabb következik be; a felezési idő jelentős megnyúlása miatt lehetséges napi 1–2-szeri szubkután adás is; ritkábbak a mellékhatások (osteoporosis, HIT); a vérlemezkékkel való interakció jelentős csökkenése és a kapilláris permeabilitásban történő változás elmaradása miatt a vérzés kockázata jelentéktelen; nem szükséges a PTT laboratóriumi monitorozása sem. A FRISC-II-tanulmány (ACC-kongreszszus, 1999) *[közlés alatt; Ref.]* dalteparin (2 × 120 U/tskg + ASS) szubkután adásakor IAP-ban az MI, illetve a halálesetek előfordulásának szignifikáns csökkenéséről adott hírt, és ez a jó eredmény a kórházi kibocsátás után 6 hét múlva is fennállt.

A heveny coronaria-szindrómák patogenezisében központi szerepük van a trombocitáknak: a trombocitaaggregáció kifejlődéséhez a GP IIb/IIIa-receptor megléte elengedhetetlen. A GP IIb/IIIa-receptor-blokád megakadályozza a fibrinogénnek ezen receptorhoz való kötődését: nem alakulhatnak ki stabil fibrinogénhidak a trombociták között, és így a vérlemezkék aggregációja elmarad. Az abciximab irreverzíbilis receptorkötést okoz: az infúzió befejezése után több napos trombocitaaggregációgátlás keletkezik; a többi GP IIb/IIIa-receptor-blokkoló *[glükoprotein IIb/IIIa-gátló; Ref.]*, mint az integrillin, a lamifiban, a tirofiban a receptorokra kompetitive hat, azaz reverzíbilis receptorkötést okoz, így a hatás – a rövid plazma-felezési idő miatt – rövid idejű: csupán az infúzió alatt okoz folyamatos aggregációgátlást.

Nagyszámú betegen kivitelezett randomizált, kettősvak-vizsgálatokban a probandusok ASS + H-t is kaptak. IAP/non-Q-MI-ban a vizsgálatokat integrillin- (PURSUIT, n = 10 400), lamifiban- (PARAGON, n = 2282) és tirofiban-infúzióval végezték; az akut ischaemiás történések – a kontrollcsoporttal szemben – mérséklődtek, a PRISM-trialban (tirofiban + ASS) szignifikánsan redukálódtak (heveny ischaemiás történések: terápiarefrakter IAP, MI, urgens invazív coronariarevascularisatiós intervenció, exitus lethalis). Amennyiben az IAP/non-Q-MI-os csoportban PTCA/atherectomia történt és az intervenció (például stent-beültetés) előtt, közben és utána (H + ASS-val együtt) abciximab- (EPIC, n = 2099; EPILOG, n = 2792; CAPTURE, n = 1266; EPISTENT, n = 2399), integrillin- (IMPACT, n = 4010) vagy tirofiban-infúziót (RESTORE, n = 2100) adtak, a heveny ischaemiás történések redukálódtak; szignifikáns volt a csökkenés az EPIC-, a CAPTURE- (abciximab) és a RESTORE-trialban (tirofiban).

Vitathatatlan az abciximab kitűnő hasznossága az invazív coronaria-intervenciót igénylő IAP-os betegségekben, mivel a gyógyszer különlegesen alkalmas az IAP-ban az állapot stabilizálására, ami az invazív beavatkozás szempontjától elengedhetetlenül fontos. [Orális glükoprotein IIb/IIIa-gátló szert (xemilofiban) a súlyos vérzések elkerülése végett jelenleg még nem adnak; az optimális infúziós terápiás időtartam meghatározása is további vizsgálatokra vár.)

IAP-ban (és általában CHD-ban) a Chlamydia pneumoniae ellenanyag előfordulása szignifikánsan gyakoribb. Feltételezték, hogy a coronariasclerosis kialakulása és a Chlamydia pneumoniae-infekció között okozati összefüggés van, azonban *makrolid antibiotikum* (azithromycin) több hónapos adásakor és után (ACADEMIC-tanulmány, 1999; n = 302) a klinikai lefolyásban a placebocsoporttal szemben semmilyen különbséget sem észleltek. A kérdés tisztázásához további, randomizált vizsgálatok szükségesek. Ugyanez a helyzet az *antioxidánsok* terápiás alkalmazásával is.

Több vizsgálat igazolta koszorúéreredetű szívbetegségben (CHD) a következetes szérumkoleszterin-csökkentés prognosztikus jelentőségét az ischaemiás történések szekunder megelőzésében: *koleszterinszintézis-gátlók* konzekvens adásakor ezen történések szignifikánsan redukálódtak. *[Egyes szerzők terápiás célként a teljes éhomi koleszterinszint 5,2 mmol/l alá való csökkentését, míg mások inkább az éhomi LDL-koleszterinnek 2,6 mmol/l alá való redukálását jelölik meg; Ref.]*

Ha az IAP/non-Q-MI-os beteg a gyógyszeres kezelésre 48 órán belül sem válik panaszmentessé, illetve az ischaemiás EKG-jelek továbbra is (akár intermittálva) jelentkeznek, az invazív diagnosztika – adott esetben az akut *intenzív beavatkozás* (PTCA, műtét) – indikáltnak tekintendő *[PTCA = percutan transluminalis coronaria angioplastica; Ref.]*.

A FRISC-II-tanulmány (ACC-kongresszus, 1999) IAP/non-Q-MI-ban a non-invazív eljárást *[közlés alatt; Ref.]* preferálja.

Non-Q-MI-ban (n=20) (VANQUISH-tanulmány, 1998), ahol is véletlenszerűen választották ki az invazív revascularisatióval és a konzervatív úton történő kezelést, az ischaemiás történések (MI, szívhalál) előfordulásában alig volt különbség (15% vs. 18%, P = 0,35), mindazonáltal a randomizáltan invazíve kezelteken az 1 éven belüli letalitás – ha nem is szignifikánsan – magasabb volt (P<0,025).

A szerzők lehetségesnek tartják, hogy a jövőben az IAP-os betegeket coronaria-intervenció nélkül is kezelni fogják: a GP IIb/IIIa-blokkolókkal létrehozott állapot-stabilizálás és a szubkután adott LMWH alkalmazása után a koleszterinszintézis-gátlók lépnének az elektív coronaria-intervenciók helyébe.

Fischer Tamás dr.

Tanulmányok a nők akut coronaria-szindrómájáról – tanulságok mindenkinek. (Szerkesztőségi közlemény.) Wexler, L. F. (University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, Egyesült Államok): N. Engl. J. Med., 1999, *341*, 275.

Azok a hírek, amelyek arról tudósítanak, hogy a cardiovascularis betegségek a nők vezető halálokává váltak, olyan kiemelt publikációt kaptak, hogy a kutatókat egyre gyakrabban kérdezik, vajon mi lehet ennek a nyilvánvaló epidémiának a magyarázata. Tény, hogy nők esetében is régóta gyakoriak a cardiovascularis betegségek, ez azonban csak az utóbbi időben került az érdeklődés előterébe. A nemi eltérések jelentősége az 1950-es években a férfiak szempontjából emelkedett ki, amikor nyilvánvalóvá vált, hogy a középkorú férfiak halálozásának és rokkantságának a cardiovascularis betegségek a leggyakoribb okai. A szívbetegségek kevésbé voltak predominánsak a nők körében, főleg a menopausa előtti életperiódusokban.

Az akut myocardium-infarctust vizsgáló összes tanulmány hangsúlyozta, hogy a nők később szenvednek infarctust, mint a férfiak és a növekvő morbiditást és mortalitást is az életkor előrehaladásához, illetve az öregedéssel járó fokozott komorbiditáshoz kapcsolták. Az utóbbi időben jelentek meg nagyobb tanulmányok, amelyek újabb evidenciákat szolgáltattak arról, hogy nők esetében a cardiovascularis betegségek gyakorisága is független az életkortól.

Hochman és mtsai összehasonlították a klinikai jellemzőket és a betegség kimenetelét 3662 nő és 8480 férfi esetében, akik a „Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes II" tanulmányban (amely az iv. heparin és hirudin összehasonlító vizsgálata volt akut coronaria-szindrómában). Nők gyakrabban szenvednek instabil anginában, ritkábban kapnak myocardium-infarktust a férfiakhoz képest és myocardium-infarctus kifejlődése esetében kisebb százalékban figyelhető meg náluk ST-eleváció, mint férfiak esetében. Más tanulmányokhoz hasonlóan a myocardium-infarctus kialakulása idején a nők idősebbek voltak, mint a férfiak, gyakrabban szerepelt anamnézisükben hypertonia, diabetes mellitus, szívelégtelenség, cerebrovascularis megbetegedés és hypercholesterinaemia és a hospitalizáció során gyakoribbak voltak a szövődmények (tüdőödéma, pitvari ritmuszavarok, tartós hypotonia) is.

Ahogy várható volt, nők esetében a halálozás is nagyobb volt, de az életkorra és az alapvető klinikai jellemzőkre történő korrekció után ez a különbség eltűnt. A nőbetegek azon csoportja, akiknél a myocardium-infarctus során ST-eleváció volt megfigyelhető, rosszabb prognózist mutattak az életkorra történt korrekció után, mint a hasonló jellemzőkkel rendelkező férfiak. A nők prognózisa instabil anginában jobb, mint a férfiaké és a myocardium-infarctus ST-eleváció nélkül mindkét nemben csaknem azonos kórjóslatú.

Vaccarino és mtsai 1658 amerikai kórház betegeinek részvételével 155 565 nő és 229 313 férfi kórházi kórlefolyását elemezték myocardium-infarctus után a „National Registry of Myocardial Infarction 2" keretében. *Hochman* adataihoz hasonlóan ebben a tanulmányban is az idősebb nők voltak túlsúlyban, súlyosabbak voltak a klinikai komplikációk és szignifikánsan magasabb volt a halálozási arány közöttük, mint férfiak esetében (50 éves kor felett kórházi halálozásuk csaknem kétszerese volt a férfiakénak, egészen a 74. életévig). Az utóbbi szerzők fiatal nők esetében myocardium-infarctus akut szakában nagyobb Killip-kategóriákat, magasabb pulzusszámot és alacsonyabb vérnyomásértékeket találtak, mint a fiatal férfiak esetében; idősebbeknél ilyen szignifikáns különbség nem volt kimutatható. Fiatal nőknél a komplikációk gyakorisága is nagyobb volt. Az első 24 órán belüli kezelés során nem találtak, lényeges különbséget a két nemben, kivéve azt, hogy a revascularisatiós beavatkozások és az angiográfia ritkább volt a nőknél, mint a férfiaknál.

A legújabb eredmények számos provokatív kérdést vetnek fel. Az a tény, hogy nőknél kevesebb az akut coronaria-szindróma, hosszabb az időintervallum a tünetek jelentkezése és a diagnózis felállítása között és nagyobb valószínűséggel kisebb a koronarográfián látható eltérés, mint férfiak esetében, feltételezi, hogy nőknél valamilyen protektív mechanizmus áll fenn az atherosclerotikus elváltozásokkal szemben és a progresszió is lassúbb, így az akut coronaria-szindróma kialakulásának valószínűsége is kisebb. Másrészről az instabil angina nagyobb gyakorisága nőknél minimális és nem okkluzív jellegű coronaria-eltérésekkel a kisérbetegség fennállását vagy a nagy epicardialis coronariák vazomotor tónusának megváltozását és kóros voltát támogatják. További kérdések azokat a nőket érintik, akiknél myocardium-infarctus fordul elő fiatalabb korban, nagyobb halálozással, mint az azonos korú férfiak esetében. Kérdés, vajon ezeknél a nőknél valamilyen potenciális rizikófaktor áll-e fenn, vagy valamilyen védőfaktor hiányzik?

Nyilvánvalóan a legjobb jelölt erre a protektív címre maga az ösztrogén. Ez magyarázhatja a menopausa után a nemi különbségek eltűnését a cardiovascularis betegségek előfordulását illetően. A keringő ösztrogén hatá-

sa a vascularis funkció, a lipidprofil, a koagulációs és fibrinolitikus rendszer vonatkozásában tesz különbséget férfiak és nők között az eltérő patofiziológiai mechanizmusok miatt. Az ösztrogén két receptoron (alfa és béta) fejti ki hatását. Az ösztrogén-receptorok intracelluláris transzkripciós faktorok, amelyek aktiválódása során megváltoztatják a gének expresszióját. Ezek a receptorok jelen vannak a vascularis endotheliumban éppúgy, mint a simaizomsejtekben és a szívizomsejtekben, de más szervekben is, férfiakban és nőkben egyaránt. Az ösztrogén-ösztrogén-receptor-komplex kötődik a specifikus célgénekhez és közreműködik számos ösztrogén-receptorral kapcsolatos fehérje hatásaiban, aktiválva vagy gátolva a géntranszkripciót, de ezek a fehérjék direkt enzimatikus funkciót is elláthatnak. Az ösztrogén szabályozta gének expressziója számos cardiovascularis betegség kialakulása szempontjából fontos sejtfunkciót befolyásol, így a vasodilatatiót, a vascularis remodellinget, a sérülés utáni sejtnövekedést, az angiogenezist, az endothelialis sejtproliferációt, a hemosztatikus és fibrinolitikus funkciókat, a lipid-metabolizmust és az antoxidáns hatásokat. Az ösztrogén-receptorok aktiválódhatnak a növekedési faktor révén is ösztrogén hiányában, ami az ösztrogén szabályozta gének reziduális hatását magyarázhatja férfiakban és a postmenopausalis stádiumban levő nők esetében.

Bár a keringő ösztrogén koncentrációtól függően relatív védelmet nyújt a cardiovascularis betegségek ellen a premenopausalis szakban, a receptorok típusának és denzitásának genetikai variációi néhány esetben szerepet játszanak a nőkön észlelt súlyos atheroscleroticus elváltozások kialakulásában. Néhány ösztrogén-receptor variáns antiösztrogén hatású lehet, másrészt az ösztrogén-receptorok denzitása csökkenhet a vascularis simaizmokban, ami fiatal nők cardiovascularis tüneteinek korai kialakulását magyarázhatja.

A nemek közötti különbségek vizsgálata két szempontból is nagyon fontos: egyrészt szükséges megismerni a nemi különbségek jelentőségét és befolyását a betegség eltérő patofiziológiájában és megjelenési formáiban, hogy a betegek legalább felét megfelelően kezelni tudjuk. Másrészt pontosan kell megismerni és megérteni a finom specifikus rizikófaktorokat, hogy széles körben és hatásosan ki lehessen terjeszteni ezen természetben előforduló protektív tényezők kedvező hatásait a teljes népességre.

Orosz István dr.

Endokrinológia

A hyperthyreosis radiojódkezelését követő rákbetegség és halálozás előfordulása: egy népességcsoport-tanulmány. Franklyn, J., Maisonnenve, P., Sheppard, M. és mtsai (Dpt. of. Med., Queen Elizabeth Hosp. Edgbarton, Birmingham B15 2TH, Anglia): Lancet, 1999, *353*, 2111.

A radiojódot egyre gyakrabban használják a hyperthyreosis kezelésére első beavatkozásként. Bár a módszer több mint 50 éves, még ma is vannak megválaszolatlan kérdések a malignus betegségek előfordulása tekintetében, különösen fiatalokon történt kezelést követően. Csernobil következményei ismét aktuálissá tették a probléma felvetését.

A Nemzeti Statisztikai Hivatal és a Birmingham Thyroid Follow – up Register *[Ref.: bárcsak nálunk is lenne ilyen]* adatai alapján a rákbetegség és mortalitás bekövetkezését vizsgálták 7417 olyan betegen, akik 1951 és 1991 között hyperthyreosis miatt ^{131}I kezelést kaptak. A nyomon követést 1971 és 1991 között lehetett realizálni. A rák előfordulásának jellemzésére az SIR-t (standardised incidence ratio), a halálozáséra az SMR-t (standardised mortality ratio) számították ki.

A radiojód dózisa az esetek felében kevesebb volt 220 MBq-nél és csak 16%-ban haladta meg a 480 MBq-t. 85%-ban egy dózis is elegendő volt. A betegek átlagos életkora az első kezeléskor 56 év volt.

A rák diagnózisára vonatkozóan az SIR férfiakon 0,65, míg a nőkön 0,85 volt, azaz az elvártnál szignifikánsan kevesebbszer jelentkezett carcinoma. A rákos eredetű elhalálozás csökkenése csak a férfiakon volt szignifikáns (SMR férfiakon 0,76, illetve nőkön 0,94).

Szignifikánsan csökkent a pancreas, bronchus és trachea, hólyag és a lympho-haemopoeticus rendszer carcinomás megbetegedése a kezeltekben. A rák mortalitása szintén csökkent, de ez csak a bronchus és a trachea esetében volt szignifikáns. Ezzel ellentétben szignifikánsan nőtt a pajzsmirigy- és vékonybél-carcinomák száma és az abból származó halálozás is.

A pajzsmirigyrák (egy kivétellel) több mint 4 évvel, a vékonybélé több mint 3 évvel jelentkezett a kezelés után. A kumulatív ^{131}I dózissal nem volt összefüggés.

Korábbi munkájukban (*Franklyn és mtsai:* N. Engl. J. Med., 1998, *338*, 712.) azt közölték, hogy a bármilyen okú mortalitás a radiojódkezelés után megnőtt, amelyet a cardiovascularis, cerebrovascuralis, combnyaktöréses és pajzsmirigy-elhalálozásokkal hoztak összefüggésbe (a reflexiókat illetően l. a referens kommentárját).

A megnövekedett, főként vascularis eredetű halálozással ellentétben a rák-veszélyeztetettség szinte hiányzik a radiojóddal kezelteken. Ez egyezik számos más nagy tanulmány megállapításaival.

A tüdőrák-incidencia csökkenését magyarázhatja a dohányzás eltérő előfordulása a kezelt és kontrollcsoport között. Eredményeik nem erősítik meg a gyomorrák-incidencia növekedését (ellentétben egy svéd tanulmánnyal).

A megnövekedett vékonybél-carcinoma-incidencia nehezen magyarázható, hiszen a gyomorrákok száma nem nőtt a radiojódkezelés után és a vékonybélben a lokális dózis már sokkal kisebb.

Figyelemre méltó a pajzsmirigyrákok számának növekedése: az elvárt 3 helyett 9 betegen diagnosztizálták (ez egy ezrelék körüli) s ezek között két anaplasztikus tumor is volt. A hyperthyreosis diagnózisának idején pajzsmirigytumor tüneteit nem látták. Az SMR viszont nem nőtt szignifikánsan, ha az egy éven belül keletkezett rákos eseteket kizárták az értékelésből *[Ref.: Ismeretes, hogy a sugárzás által indukált carcinomák latenciája 10 év körüli]*.

Ily módon a társulás inkább a hyperthyreosis és a pajzsmirigyrák, mint a radiojódkezelés és a pajzsmirigy-carcinoma között képzelhető el. Az atombombatámadást túlélők között a pajzsmirigyrák-veszélyeztetettség a fiatalokon volt nagyobb, s ezt igazolják a Csernobilt követő esemé-

nyek is. Mindezért a fiatalok radiojódkezelésekor fokozott gondosság szükséges.

[Ref.: Nagy port vert fel Franklyn professzorék hivatkozott 1998-as dolgozata, miszerint a radiojódkezeltek mortalitása nagyobb a nem kezelteknél. A munka megjelenését követően volt Pisában egy pajzsmirigy-szimpózium, ahol a világ legkiválóbb szakemberei is részt vettek Bravermanntól Wiersingáig. Konszenzust észleltünk abban, hogy a mortalitás-növekedés oka radiojódkezelteken a hyperthyreosis hosszú fennállási idejével függhet össze és a radiojód késői adásával sokkal inkább, mint magával a terápiával. – Jelen munkában a radiojódkezelést követő pajzsmirigy-carcinomák egy ezrelék körüli jelentkezése az abszolút rizikó igen csekély voltát bizonyítja.]

Konrády András dr.

Diabetológia

Thyreotoxicosis által serkentett diabetes ketoacidosis. Bhattacharyya, A., Wiles, P. G. (Diabetes Centre, North Manchester General Hospital, Crumpsall, Manchester, Nagy-Britannia): Postgrad. Med. J., 1999, *75*, 291.

A diabeteses ketoacidosis komoly szövődménye az 1. típusú cukorbajnak, amely szakszerű és gyors kezelés hiányában végzetes következményekkel járhat. A szerzők két fiatal, hasonló klinikai képpel bíró beteg kórtörténetét ismertetik, akikben az anyagcsere felborulását thyreotoxicosis segítette elő. Az alábbiakban egyikük kórrajzát mutatjuk be.

A 30 éves férfi 1. típusú cukorbetegsége 20 éves korában kezdődött. Anyagcseréje a közelmúltig egyensúlyban volt: HbA1-szintje 8% (norm.: 5,5–7,7%), ketoacidosis nem fordult elő, s a beteg rendszeresen járt ellenőrzésre. Felvétele előtt 1 hónappal közérzete romlani kezdett és vércukorszintje is emelkedett. Alkoholt nem fogyasztott, mentes volt szöveti szövődményektől, vizeletpanaszoktól, mellkasi vagy emésztőszervi komplikációktól, influenzától; napi 25 cigarettát szívott. Lázmentesen exszikkálódott, hypotoniássá vált s érverése 130/min-ra emelkedett. Ehhez még masszív cukor- és ketontestvizelés társult, 28 mmol/l-es vércukorszinttel és 7,17-es vér pH-val; HbA1-szintje 11,8%-ra emelkedett, bikarbonát-értéke pedig 8 mmol/l-re csökkent (norm.: 24–26 mmol/l). Máj- és veseműködése, vérparaméterei, szérumelektrolitjai, radiológiai és EKG-vizsgálata nem mutatott kórosat (káliumszintje 5,1 mmol/l volt). Hemokultúra, vizelettenyésztés: steril. Kórisme: diabeteses ketoacidosis, kezelés: iv. folyadékbevitel + inzulin + „empiricus" antibiotikumok *[? – Ref.]*. Az első napon bejuttatott 180 E inzulint lassú javulás követte (tünetmentes évei alatt a beteg napi 56 E-et kapott]. Ugyanakkor tachycardiája nem változott; emellett finomhullámú tremort és pajzsmirigy-duzzanatot észleltek. A felmerült thyreotoxicosis gyanúját a vizsgálatok igazolták: TSH-szint <0,06 mE/l, az össztiroxin-érték pedig 252 µmol/l volt (norm.: 60–156 µmol/l); emellett thyreoidea microsomalis antitesteket is ki lehetett mutatni. Terápia: napi 40 mg carbimazol + 80 mg propranolol per os, mely után gyors javulás következett s a beteg 10 nap múlva panaszmentesen távozott.

A diabeteses ketoacidosis súlyos zavar a szénhidrát-, fehérje- és zsíranyagcsere terén, melynek oka: inzulinhiány vagy -hatástalanság, az ellenregulációs hormonok (glükagon, katecholaminok és kortizol) szintjének emelkedésével. E kóros állapot kiváltását siettető tényező nem mindig mutatható ki. A szerzők két betegükkel kapcsolatban meg vannak győződve, hogy ez a faktor a hyperthyreosis volt. E megbetegedésben a plazma-glükózszint és az inzulinválasz nem cukorbeteg egyénekben az esetek kétharmadában normális. Thyreotoxicosisban viszont mind a glükózabszorpció, mind a cukor glikogénből, laktátból, glicerolból és aminosavakból való keletkezése fokozott mértékű. Emellett nő az inzulinrezisztencia és az inzulinclearance is, továbbá a basalis hepaticus glükózprodukció és fokozódik az inzulindegradáció (természetesen egyéni eltérésekkel). A pajzsmirigyhormon erősen fokozza a lipolysist, tehát növeli a szabad zsírsavszintet, emellett fokozza a zsírszövet érzékenységét más lipolitikus ágensekkel szemben (katecholaminok, növekedési hormon, glükokortikoidok és glükagon). Ezenkívül elősegíti a szabad zsírsavak oxidációját; ugyanakkor a ketontestek metabolizmusát nem befolyásolja.

Érdekes, hogy a szerzők nem találtak az irodalomban olyan megfigyelést, amelyben a diabeteses ketoacidosis kiváltója thyreotoxicosis lett volna. Véleményük az, hogy bár ilyen kórkép kialakulására ritkán lehet számítani, ha aszeptikus ketoacidosishoz tartós tachycardia társul, gondolni kell thyreotoxicosis fennállására akkor is, ha egyéb klinikai tünetek hiányoznak.

Major László dr.

Vércukor-ellenőrzés diabetesben. Herman, W. H. (Div. of Endocrinol and Metab., Univ. of Michigan Med. Center, Ann Arbor, MI 48109-0354, USA): Br. Med. J., 1999, *319*, 104–106.

Új folyóirat jelentkezett az orvosi kiadványok sorában: ez a *Clinical Evidence*. Ebben az amerikai szerző a diabetes mellitusban végzett vércukor-ellenőrzések értékéről, hasznáról ír s a jelen összefoglalójában sarkítva mutatja be a diabetesre való jobb odafigyelés előnyeit és hátrányait. Az utóbbi évtizedekben világszerte az lett a célkitűzés, hogy a diabetes (mindkét típus) microvascularis és neuropathiás szövődményeit minimális mellékhatású kezeléssel úgy előzzék meg, hogy súlyosabb mellékhatások (hypoglycaemiák, súlynövekedés) ne következzenek be, másrészt az életminőség maximálisan javuljon.

A szerző 1998-ban metaanalízist végzett olyan közlemények áttanulmányozásával, amelyek nagyobb számú beteganyagon randomizáltan vizsgálták (1. és 2. típus) az intenzív és hagyományos kezelés előnyeit és hátrányait. E tanulmányok között az UKPDS következtetései még nem szerepelnek, a szerző azonban utal arra, hogy a folyóirat következő számaiban ezek eredményeit is publikálni fogják. Három olyan tanulmány adatait használja fel a szerző fejtegetéseihez, melyeket több mint 5 éven keresztül folytattak. Ezek közül a DCCT, valamint a SDIS (Stockholm Diabetes Intervention Study) 1. típusú diabetesesek sorsát követte nyomon, a Kumamoto study viszont 2. típusú betegekkel foglalkozott (ebben a macrovascularis szövődményekről is szó esett). Mindhárom tanulmányból számos tanulság volt leszűrhető.

Az előnyök között feltétlen hangsúlyozandó az, hogy mindkét típusú diabetesbe az *intenzív kezelés* (összehasonlítva a hagyományossal) *szignifikánsan képes redukálni a microvascularis és neuropathiás szövődmények kialakulását, illetve progresszióját.* Az igaz, hogy az intenzív kezelés hatására gyakoribbá váltak a hypoglycaemiás jelenségek és a súlygyarapodás, ezek azonban nem hatottak károsan a betegek neuropszichológiai funkcióira vagy életminőségükre. *A hátrányok* között az említett hypoglycaemiák fokozódása és a súlygyarapodás mellett említendő, hogy az intenzív kezelés nem egyértelműen redukálja a cardiovascularis kimenetelt. A diabeteses szövődmények párhuzamosan növekednek a HbA_{1c}-koncentrációval, ha az meghaladja a nem diabetesesekben mért határértéket. Az előnyök és hátrányok hangsúlyozása csak a 13–70 év közötti korosztály intenzív kezelésére vonatkozik.

Úgy tűnik tehát, hogy az előnyök és hátrányok korlátozottak a cukorbetegek intenzív kezelésével, még további vizsgálatok lesznek szükségesek annak elbírálására, hogy a diabeteses egyén kezelésének saját irányításával mennyiben tudja optimalizálni betegségét és elérni életmódja változtatásával jelenlegi életminősége jobbá tételét.

Iványi János dr.

Nagy incidencia-variációk az 1. típusú diabetesben Közép-Dél-Olaszországban 1990–1995 között: alacsonyabb rizikó a falusi területeken. Cherubini, V. és mtsai (Instit. of Paediat., Univ. of Ancona, via Corridoni 11, I-60 123 Ancona, Italy): Diabetologia, 1999, *42*, 789–792.

A gyermekkori, 1. típusú diabetes incidenciája világszerte nagy földrajzi különbségeket mutat. Ez a különbség Európára, köztük Olaszországra is vonatkozik (Szardíniában például az 1. típusú diabetes incidenciája Finnország után a második legnagyobb az egész világon).

A szerzők jelen közleményükben azt vizsgálták, hogy Olaszország középső keleti és déli területén 1990–1995 között hogyan alakult a diabetes incidenciája a 14 évnél fiatalabb 706 gyermekben, akik e területeken különböző körülmények között (nagyvárostól falusi környezetig) éltek. Az Adriai-tengerrel szomszédos három tartományban (Marche, Abruzzo és Umbria), valamint a Tirrén-tengerrel szomszédos (Nápoly központtal) Campaniaban 518 105, illetve 1 206 620, 15 éven aluli gyermeket tartottak nyilván a vizsgált időszakban. A város–falu közötti különbségek felmérésére a lakosság sűrűségén kívül 12 szocioökonomikus indikátor tényezőt vettek figyelembe (foglalkoztatottság, a különböző foglalkozási ágakban való részvétel, a családtagok száma, a tulajdonviszonyok, lakóházak komfortja stb.).

Az 1. típusú diabetes incidenciáját 100 000 egyén/évre számítva adták meg. *A két terület között szignifikáns volt az eltérés, mert a három említett régiót magában foglaló („A" terület) országrészben az incidencia 9,6, míg a campaniai, déli területen csak 5,4 volt.* Mindkét területen a *standard incidencia-arány szignifikánsan növekedett az urbanizációval* [ez az „A" területen 159, a másik („B" terület) régióban 145 volt és fokozatosan csökkent aszerint, hogy a gyermekek hol éltek]. Az „A" terület falusi régióiban a standardizált incidencia-arány 65, a „B" régióban 23 volt.

Az eredmények egyértelműen bizonyítják, hogy Olaszország két vizsgált nagyobb régiójában a *falusi területeken élő gyermekek 1. típusú diabetes-incidenciája szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a városban élőké.* Ennek számos oka lehet, így például *klimatikus tényezők* is (Campaniaban a magasabb átlagos hőmérséklet és a kevesebb eső), de *genetikai faktorok* is szerepet játszhatnak, mivel a városi területeken jobban keveredett a lakosság, mint a falusi vidékeken. Úgyszintén szerepe lehet a különbségben a *környezeti faktoroknak* is. Mindezek tisztázása a jövőbeni kutatásokra vár.

Iványi János dr.

Csökkent glükóztoleranciájú egyének 2. típusú diabetesének megelőzése: a finnországi Diabetes Prevenciós Tanulmány (DPS). Eriksson, J. és mtsai (Nat. Publ. Health Instit., Dept. of Epidemiol. and Health Promotion, Mannerheimintie 166, SF-00300 Helsinki, Finland): Diabetologia, 1999, *42*, 793–801.

A 2. típusú diabetes növekedése világszerte gondot jelent a társadalmakra, mégpedig a micro- és macrovascularis szövődményekre való hatása miatt, de az ebből következő költségkihatások sem elhanyagolhatók. Európában a diabetes növekedését (elsősorban a 2. típusúét) 1994-ben 16 millióra becsülték, 2010-re ez a szám jelenlegi tendenciák mellett 24 millióra növekszik. A csökkent glükóztoleranciájú (IGT) egyének szubklinikai diabetesesnek tekinthetők, és vannak is olyan adatok, melyek szerint diabetesbe való átmenetelük évente 1–10%-os, a 65 év felettiek között pedig 6,8–23%-os.

Finnországban a Diabetes Prevenciós Tanulmány (DPS) azért jött létre, hogy segítségével megelőzzék, vagy elodázzák a 2. típusú diabetes kialakulását (elsősorban az IGT-s egyéneken): A multicentrikus tanulmányban Helsinki, Kuopio, Oulu, Tampere és Turku vett részt, valamennyi helyről 100 egyént választottak ki 5 év során (1993–1998). Összesen *523* túlsúlyos páciensen két alkalommal is elvégezték a per os cukorterhelést és az IGT-nek bizonyultakat két csoportra osztották.

Az ún. *kontrollcsoportba* tartozók a vizsgálat kezdetekor általános információkat kaptak életstílusuk változtatásáról és ennek segítségével a diabetes megelőzéséről, ezeket a tanácsokat az évenkénti vizitek során számukra megismételték. A második, ún. *intervenciós csoportba* tartozók (lakóhelyközpont, nem és a kétórás terheléses cukorérték figyelembevételével történt a randomizálás) sokkal részletesebb utasításokat kaptak a testsúly csökkentésre, az étrendre és ennek összetevőire – 50%-nál nagyobb napi szénhidrátbevitel, kevesebb mint 10%-os telített zsír, 20% az egyszer, illetve többszörösen telítetlen zsírokból, 300 mg-nál kevesebb koleszterin és kb. 1 g fehérje/ideális testsúly/nap, továbbá a diétás rostok fokozott bevitele. Mindezek mellett a csoport tagjait részletesen kioktatták az észszerű testmozgás szükségességére, illetve ennek fokozására is, sőt ez utóbbiakat személyesen is ellenőrizték. Mindezeken túlmenően ez utóbbi csoportba tartozókat előbb néhány hetenként, 6 hónap után pedig 3 havonként ellenőrizték, és minden 3. hónapban átnézték a résztvevők 3 napos étrendi táblázatát. Rendszeresen

ellenőrizték a plazma glükóz koncentrációját az említett időpontokban, tervezték évenként a glükózterhelés megismétlését. Vizsgálták ezenkívül természetesen a BMI alakulását, a cardiovascularis kockázati tényezőket (vérnyomás, szérumlipidek, derék- és csípőkörfogat alakulása).

A jelen közleményben az életstílus változásával kapcsolatos sajátosságokról 1 év tapasztalatai alapján számolnak be a szerzők. A két csoportban összesen 212 egyén főbb adatait ismertetik. Az intervenciósok közé *tartozók testsúlya szignifikánsan csökkent* a kontrollokéhoz viszonyítva (4,7 ± 5,5 vs. 0,9 ± 4,1 kg). A *plazma éhomi glükózszintje* és a *kétórás terhelés* utáni érték is szignifikánsan csökkent az intervenciós csoportban (5,9 ± 0,7 vs. 6,4 ± 0,8 mmol/l, illetve 7,8 ± 1,8 vs. 8,5 ± 2,3 mmol/l). Mindezeken túl *az intervenciós csoportban kedvezőbb változásokat észleltek a vérnyomás* (a diasztolés értékben), *a szérumlipidek* (a triglicerid-szintben) *és az antropometriai indexek értékeiben.* Már az 1 éves vizsgálatok is bizonyították az életstílus-változással járó program hatásosságát a 2. típusú diabetes mellitus megelőzésére.

Iványi János dr.

Az amputáció megelőzése magas rizikójú diabeteses és nem diabeteses betegeken érsebészi és podiatriai összefogással. Van Gils, C. C. és mtsai (Wheeler, C. G. = Vascular Surgey, VAMC Phoenix, 650 E. Indian School Rd., Phoenix, AZ 85201, USA): Diab. Care, 1999, *22,* 678–683.

A *Diabetes Care* legfrissebb évfolyamaiban egyre másra jelennek meg a diabeteses betegek végtagamputációival kapcsolatos közlemények, amelyek azt bizonyítják, hogy a világon egyre inkább komolyan veszik a St. Vincent-i Deklaráció 10 évvel ezelőtti célkitűzéseit. A jelen közlemény is ilyen vonatkozású, mert elsősorban a prevencióra helyezi a hangsúlyt. A szerzők az arizonai *Veterans Affairs' Med. Center* ún. *High risk Foot Clinic* (HRFC) beteganyagát tekintették át és közülük 124 egyént választottak ki, akik az említett klinikán folyó érsebészeti és podiatriai kollaborációban rendszeresen részt vettek (1991–1992-ben).

Az említett kollaboráció szükségességét a szerzők azokkal az amputációs adatokkal támasztják alá, amelyek szerint a diabeteses betegek magas végtagamputációjának prognózisa rossz, hiszen 1–3 évvel az elvégzett amputáció után 20–50%-ban ezeken a betegeken a másik láb amputációjára is sor kerül, és 5 évvel az első amputáció után több mint 50%-uk újabb csonkolásra szorul. A halálozás is igen magas, 3 éven belül az első műtét után 20–50%-os, míg az első 5 évben ez az arány elérheti a 70%-ot is.

Az említett klinikán portabilis pletizmográfia, illetve oszcillométer segítségével ellenőriznek minden, végtagpanasszal jelentkező beteget, az artériás keringés érintettségére szolgáló vizsgálatok mellett rutin neurológiai vizsgálat is történik a Semmes–Weinstein 5,07 fonál segítségével, kitérnek a megfelelő gyógycipő viselésének fontosságára, a nagyon gondos sebkezelésre, szükség esetén az amputációt elkerülő revascularisatiós beavatkozásokat is végeznek. Diabetesesek esetében természetesen a megfelelően vezetett szénhidrát-anyagcserére is gondot fordítanak.

Az említett 124 betegből 90 volt diabeteses, és 34-nek nem volt diabetese, a *nyomon követési idő átlaga 55 hónap volt.* A magas rizikójú betegek átlagos életkora 68 év volt, többségük (121) férfi. *A nyomon követési idő során a 124 betegből 18 végtagamputációra került sor, 17-nek közülük diabetese volt (2. típusú).* Az operált betegekből mindössze egynél kellett a másik oldalon is amputációt végezni. *Azok, akik az észlelés során műtétre nem kerültek, 3 év után 86,5%-ban, 5 év után 83%-ban kerülhették el az amputációt. Összehasonlítva a két csoportot, a diabetesesek esélyaránya az amputációra a nem diabetesesekkel szemben 7,68, ez az arány szignifikáns.*

A meglepően jó amputációs adatok bizonyítják, hogy az érsebészi és podiatriai kollaboráció hasznosnak bizonyult a csonkoló műtétek csökkentésében.

Iványi János dr.

Alsóvégtag-amputáció diabetesben. Adler, A. I. és mtsai (Oxford Univ., Dept. of Clin. Med. Diab. Res. Labor., Radcliffe Infirmary, Woodstock Rd., Oxford, OX2 6HE, United, Kingdom): Diab. Care, 1999, *22,* 1029–1335.

The Seattle Diabetic Foot Study címmel a Washington állambeli Seattleben évek óta rendszeresen fordítanak gondot a diabetesesek lábára és az ún. diabeteses láb kialakulásának megelőzésére, melynek végstádiuma a különböző mértékű csonkoló műtét. A Veterans Affairs Puget Sound Health Care System és az ottani egyetem közösen alakította ki az említett tanulmányt. A jelen közleményben arról van szó, mik azok a legfontosabb kockázati tényezők, amelyek időben való fel nem ismerése előbb-utóbb diabeteseseken a láb amputációjához vezet. 776 diabeteses adatait tudták *nyomon követni* átlagosan *3,3 éven* át. A diabetesesek túlnyomó többsége (98,2%) férfi, átlagos életkoruk 65 év, a vizsgáltak 78%-a fehér bőrű. A 2. típusú diabetesesek aránya 93%, 47%-ukat inzulinnal kezelték (a diabetes átlagos tartama 9 év volt). A nyomon követési idő alatt *30 betegen történt alsóvégtag-amputáció,* ezek *többsége térd alatti műtét volt,* térd fölött mindössze 3 beteg csonkoló műtétére került sor.

A betegeket klinikai jellemzőik alapján aszerint osztották két csoportra, hogy amputációra kerültek-e, vagy nem. A műtétre kerültek következő adatai mutattak szignifikáns eltérést a műtétre nem kerülőkhöz viszonyítva (magasabb részvételi aránnyal): a *hosszabb diabetestartam, az inzulinnal való kezelés,* a *kórelőzményben előzetes végtagamputáció, lábfekély, alsó végtagi infekció a kórelőzményben, hólyagok a lábon, ortopéd cipők használata, magasabb* (>1,3) *szérumkreatinin-szint, perifériás sensoros neuropathia jelenléte az alsó végtagokon, boka-kar index* (≤0,8), a *tapintható pulzus hiánya vagy csökkenése az egyik vagy mindkét végtagon.*

Multivariációs analízissel a biztosan kockázati tényezők aránya valamelyest csökkent, de az *amputációra kerülők fokozott kockázata* között a *perifériás érbetegség* (az említetteken kívül transzkután oxigéntenzióméréssel is ellenőrizve), a *perifériás szenzoros neurophatia* (10 g Semmes–Weinstein fonállal mérve), a *14 napnál hosszabb időn át fennálló lábfekély,* az *inzulinkezelés,* valamint

a *diabetes időtartama egyértelmű*. A végtagamputációk zömmel a 65–74 éves férfiak között kerültek sorra, az incidencia az USA diabeteses férfiaihoz viszonyítva (1991) 11,3/1000 páciens/év. Ez az arány más statisztikai adatokkal egybevetve (különösen indián diabetesesekre vonatkoztatva) az USA-ban elfogadható.

Iványi János dr.

A diabeteses lábfekély kockázati tényezőinek prospektív tanulmánya. Boyko, E. J. és mtsai (VA Med., Center, S-111-GIMC, 1660 S, Columbian Way, Seattle, WA 98108, USA): Diab. Care, 1999, *22*, 1036–1042.

Az USA-ban az alsóvégtag-amputációra kerülő betegek több mint felének van diabetese, a nem gyógyuló lábfekély pedig 85%-ban vezet amputációhoz. Ezek az adatok önmagukban is indokolják a diabeteses lábbal való fokozott törődést. A seattle-i Diabetic Foot Study többek között ebből a célból is jött létre. Jelen prospektív tanulmányban a szerzők 749 diabeteses egyén 1483 lábfekélyének kockázati tényezőit elemzik.

A betegek átlagos életkora 63,2 év, 93,6%-uk 2. típusú diabeteses, a diabetes átlagos időtartama 11,4 év. A nyomon követési idő 3,7 év.

162 betegben alakult ki lábfekély a vizsgált időszakban, az ő klinikai jellemzőiket hasonlították össze azokéval, akikben lábfekély nem alakult ki. 47 jellemző adatot vizsgáltak, közülük 32 szignifikánsan utalt lábfekély kialakulására. E rizikótényezők között szignifikánsan a következők fordultak elő: *magasabb testsúly és testmagasság, hosszabb diabetestartam, inzulin használata, magasabb* (randomizált) *plazma-glükózszint, HbA_{1C}-érték, emelkedettebb vvt-süllyedés, magasabb szérumkreatinin-szint, alacsonyabb bokavérnyomás, boka-kar index, transzkután oxigéntenzió, csökkent claudicatiós távolság, bizonyított perifériás vascularis betegség, előzetes vascularis bypass műtét, nagyobb orthostaticus vérnyomásesés, sensoros neuropathia, Achilles-reflexek hiánya,* a *lábon észlelt neuropathia tünetei, speciális lábbeli használata,* a *lábujjakon különböző deformitások, idült végtagoedema,* a *kórelőzményben laser photocoagulatio és rosszabb látás.*

Cox regressziós analízissel tovább bontva a rizikótényezőket, ezek száma csökkent, de még így is bizonyított, hogy a diabeteses láb kialakulásában *multifaktoriális tényezők* játszanak szerepet. Így is bizonyított a *sensoros neuropathia,* az *előzetes lábfekély* és *amputáció,* az *inzulinadás,* a *magasabb testsúly,* a *visusromlás (<20/40),* valamint az autonom neuropathiára jellemző 13 Hgmm-nél nagyobb *orthostaticus vérnyomásesés* kockázati szerepe.

Iványi János dr.

Vírushepatitis

Az α-interferon és a ribavirin: előrelépés a krónikus C-hepatitis kezelésében. Zeuzem, S. (Medizinische Klinik II., Zentrum der Inneren Medizin, Klinikum der Johann–Wolfgang–Goethe-Universität, Frankfurt am Main): Dtsch. med. Wschr., 1999, *124*, 636–642.

A hepatitis-C-vírus (HCV) az esetek 70–80%-ában krónikus hepatitist okoz, amely 30%-ban vezet májcirrhosishoz és magasabb a hepatocellularis carcinoma (HCC) rizikója is. Antivirális terápia akkor indokolt, ha az emelkedett transzamináz- (TA) értékek mellett a szérumban HCV-specifikus RNS van jelen (HCV-RNS, kimutatás: PCR), a krónikus hepatitis szövettanilag bizonyított és kizárt egyéb májbetegség. A kezelés célja a vírus eradikálása, azaz, hogy a HCV-RNS a kezelés befejezése után 6 hónappal se legyen kimutatható. Ilyenkor szövettani vizsgálattal a gyulladás jelentős csökkenése látható, visszafejlődhet a fibrosis és csökken a HCC rizikója is. Ha a betegnél a TA-értékek normalizálódnak, de a HCV-RNS továbbra is kimutatható, a szövettani javulás csekélyebb és később gyakoribb az ismételt TA-emelkedés.

A tanulmány α-interferon (IF) (3 × 3 MU/hét) és ribavirin (1000–1200 mg/nap, két részletben) kombinációs terápia hatását hasonlítja össze az α-IF monoterápiával, krónikus C-hepatitis kezelésében. A kezelés ideje 6–12 hónap. Az α-IF monoterápia az esetek kevesebb mint 20%-ában eradikálja a vírust. A ribavirin egy guanozin-analóg, amelyet az eukaryota sejtek gyorsan felvesznek és az intracelluláris foszforiláció után széles virostaticus aktivitása lesz, számos DNS- és RNS-vírus ellen. A HCV replikációját viszont monoterápiában nem gátolja.

Korábban antivirális szerrel nem kezelt betegekben a kombinációs kezelés szignifikánsan hatékonyabb, mint a monoterápia (33–50%-os, illetve 6–16%-os eradikáció).

Akiknél az α-IF önmagában eradikálja a vírust, 50%-ban a vírus később ismét kimutatható lesz, ezt rendszerint a TA-szintek megemelkedése kíséri. Az ismételt α-IF monoterápiától is csak akkor várhatók tartós eredmények, ha a kezelés legalább 12 hónapig tart. A kombinációs kezelés ilyenkor is hatékonyabb (49%-os, illetve 5%-os eradikáció). Ilyenkor tanácsos, hogy a kombinációban az α-IF dózisa ne legyen alacsonyabb a kezdeti terápiás adagnál. A kezelés ideje visszatérő HCV-2 vagy-3 fertőzés esetén 6 hónap, HCV-1 esetén 12 hónap.

Az α-IF-ra nem reagáló betegekben a kombinációs kezeléstől csupán 10–19%-os eradikáció várható. A kezelés indikációi ilyenkor: 1. magas a progresszió rizikója, 2. a monoterápiára biokémiailag (TA-szintek) vagy virológiailag (HCV-RNS) részlegesen reagáltak, 3. a monoterápia kis dózisú volt vagy rövid ideig tartott. A májcirrhosis rizikójának csökkentése érdekében a betegek nem fogyaszthatnak alkoholt. Általában javasolt fennálló fertőzési rizikó esetén a hepatitis A- és B-oltás, mert krónikus C-hepatitis talaján az akut A- és B-hepatitis lezajlása gyakrabban fulmináns.

Olyan HCV-pozitív betegeknél, akiknek TA-értékei normálisak, szintén kombinációs kezelés javasolt. Ha nem okoz thrombocytopeniát, adható kompenzált májcirrhosis Child A stádiumában, és bizonyos esetekben Child B stádiumban is. Krónikus C-hepatitis talaján kialakult dekompenzált májcirrhosisban viszont megfontolandó a májtranszplantáció.

Ha a fenti esetben májtranszplantációra kerül sor, a műtét után a graftban többnyire ismételt HCV-fertőzés lép fel, amely kifejezetten károsítja a szervet. A kombinációs kezelés ilyen, immunszupprimált betegeken is lényegesen hatékonyabb, rejectio pedig egy betegben sem lépett fel.

HIV/HCV koinfekció esetén is kombinált kezelés javasolt. Fontos a rendszeres kontroll, mert a betegek

egyéb gyógyszereket is szednek (antiretrovirális, illetve opportunista fertőzések megelőzésére szedett szerek) és számolni kell esetleges toxikus gyógyszer-kölcsönhatásokkal.

Akut C-hepatitis kombinált kezelésére vonatkozóan még nincsnek tapasztalatok.

Az α-IF mellékhatásai: influenzához hasonló tünetek (láz, fejfájás, végtagfájdalmak), fogyás, rossz közérzet, hasmenés, kopaszodás, száraz bőr, bőrkiütés, depresszió, érzelmi labilitás, alvászavar, valamint indukálhat autoimmun betegségeket. Csökken a fehérvérsejtszám, a thrombocytaszám és enyhén a haemoglobin- (Hb) szint is. A ribavirin az enyhébb mellékhatások (köhögés, dyspnoe, alvászavar, bőrkiütés, bőrviszketés) mellett két további, jelentősebb mellékhatással bír. Okozhat osmoticus haemolysist, ennek következtében csökken a Hb-szint, nő a reticulocytaszám, a bilirubin- és húgysavszint. Teratogén hatása miatt pedig a kezelés idején és utána 6 hónapig a terhesség kerülendő. A mellékhatások gyakoribbak kombinációs terápia mellett. Egyes esetekben a kifejezett Hb-szint-csökkenés miatt felére kell csökkenteni a ribavirin dózisát.

Megfigyelések szerint a kombinált kezelésre adott válaszkészség az alábbi faktoroktól függ: 1. a HCV genotípusától (a HCV-1 kevésbé érzékeny α-IF-ra), a 2. a kezelés megkezdése előtt a viraemia fokától, 3. a beteg életkorától (40 év felett kevésbé sikeres az eradikáció), 4. a nemtől (a férfiak válaszkészségére rosszabb), 5. a fibrosis stádiumától (a septalis fibrosis és a cirrhosis rosszabb, mint a portalis fibrosis). Ha a fenti 5 faktorból 3 kedvezőtlen, 12 hónapos kombinációs terápia javasolt.

További megfigyelések szükségesek arra vonatkozóan, hogy kisebb dózisú ribavirin (400–800 mg/nap) mennyire hatékony, illetve milyen gyakoriak a mellékhatásai. 2000–2001-ben várhatóan engedélyezni fogják a polietilénglikollal kapcsolt α-IF alkalmazását, amely subcutan adva fokozatosan szabadul fel, ezért elegendő heti egyszeri injekció.

Mivel krónikus C-hepatitisben a vírus az esetek mintegy felében még így sem eliminálható, kutatások folynak egyéb antivirális terápiás lehetőségek irányába. Felmerül a fenti szerek kombinálása amantadinnal, proteáz/helikáz-inhibitorok, terápiás vakcinák, valamint molekulárbiológiai módszerek (ribozyme) alkalmazása. Mindenekelőtt fontos a HCV-fertőzés megelőzése és az oltóanyagok kifejlesztése is.

Farkas Rita dr.

Trópusi medicina

Perzisztáló arthralgiák Ross–River-vírusbetegségben dél-csendes-óceáni utazást követően. Pröll, S., Dobler, G., Pfeffer, M. és mtsai (Fertőző és Trópusi Betegségek Osztálya, Belgyógyászati Klinika, Ludwig-Maximilian Egyetem, München – Németország): Dtsch. med. Wschr., 1999, *124*, 759–762.

Távoli utazások alkalmával különféle fertőző betegségek importálhatók. Óceániában gyakori a Dengue-láz és egyéb vírusfertőzések. Jelen közleményben egy dél-csendes-óceáni utazó esetét írják le. Egy 57 éves német állampolgár négy héttel előbb két hetet tartózkodott Fiji-, Rarotonga- és Cook-szigeteken. Hazaindulásakor láz, hányinger, generalizált myalgia, láb-, térd- és vállízületi fájdalmak léptek fel (kiütés és nyirokcsomó-megnagyobbodás nem volt). Az akut tünek 4–5 nap alatt megszűntek nem szteroid antiflogisztikum adása mellett. A fáradtság és duzzanat nélküli ízületi fájdalom azonban megmaradt.

Miután bal vállában négy hét múlva is megvoltak ízületi fájdalmai, körzeti orvosához fordult. Megvizsgálva a beteget nem volt észlelhető gyulladás, duzzanat, hyperaemia. Az aktív mozgás korlátozott volt a bal vállban, s passzív mozgatásra is fájdalom lépett fel. Egyéb fizikális eltérése nem volt. A CRP emelkedett volt (46,7 mg/l), We-érték mérsékelten gyorsult volt, alfa-1, alfa-2 globulin értéke emelkedett. Egyéb klinikai-kémiai, hematológiai, háromszori széklet bakteriológiai és parazitológiai lelet negatív volt. Reumafaktor, ANR, HLA-B27 negatív volt. Lyme, Yersinia, Chlamydia, Campylobacter, Salmonella, Shigella, Lues, EBV, Hepatitis-B és -C, valamint HIV 1–2 szerológia szintén negatív volt. A vállízületi és nyaki gerinc-rtg nem mutatott eltérést. Dengue, West-Nile Chikungunya, Sindbis, Barmah Forest vírus elleni antitest negatív volt, csak Ross–River-vírus elleni antitest volt (IgM 1 : 40, IgG : 1 : 160-as titerben) pozitív, valamint a vírusneutralizációs teszt 1 : 1280-as hígításban volt pozitív. Vírusizolálás C6/36 Aedes albopictus sejtvonalon és RT-PCR negatív volt. Napi 4 × 50 mg Diclofenac adására 10 nap alatt fájdalommentes lett, a következő négy hónapban időnként fájdalom jelentkezett, s az újra adott Diclofenac gyorsan fájdalommentesítette. A következő nyolc hónapban tünetmentes volt és az ízület is szabadon mozgott.

1963-ban izolálták a Ross–River-vírust, amely az Alfavírus nemzetségbe, a Togavírus családba tartozik, s Ausztrália, Új-Guinea, Molukka és dél-csendes-óceáni szigeteken okoz úgynevezett endémiás polyarthritist. Aedes és Culex fajú szúnyogok csípése terjeszti, diaplacentarisan és transzfúzióval is átvihető. Erszényesek és rágcsálók az állatrezervoárok. A fertőzés felnőttekben gyakoribb, mint gyerekekben. Inkubációs idő 1–2 hét. Klinikailag arthralgia, ízületi duzzanattal, myalgia, íngyulladás, fejfájás, levertség és lymphadenopathia a jellemző. Láz az esetek csak mintegy 30–50%-ában lép fel, s nem jellemző maculopapulosus exanthema is felléphet. Kísérheti még nausea, conjuctivitis, pharingitis, tenyéri, talpi paraesthesia, néha meningitis és encephalitis. Halálos kimenetel nem ismert. Arthralgia, myalgia hetek, hónapok, esetleg egy év múlva is visszatérhet, néha krónikus fáradtság szindróma és depresszió is társulhat. Az arthritis pathogenesise nem tisztázott. Az ízületi punktátumban vírust nem lehet kimutatni, de monocyta- és macrophag-szaporulatot igen. A synoviában mononuclearis infiltráció található. A betegség Dél-Ausztráliában, Sydney környékén endémiás, itt jelentési kötelezettség is van. A dél-csendes-óceáni szigeteken február–május hónapokban gyakori. Az USA-ban már többször behurcolták, eddig Németországba nem. Más arborvírus is okoz ízületi panaszt, de rövidebb ideig és főleg a kisízületekben. Flavovírus (Dengue, West-Nile) csak myalgiát okoz. Differenciáldiagnosztikus szempontból fontos a rheumatoid arthritis, Lyme-arthritis, Reiter-szindróma. Direkt vírusizolálás és PCR csak a betegség első napjaiban vezet ered-

ményre. Az IgM-pozitivitás és IgG négyszeres titeremelkedés és pozitív vírusneutralizációs teszt a fertőzést igazolja.

Specifikus antivirális terápia nem ismert. Nem szteroid antireumatikum, mint a Diclofenac, a választandó szer, a dózis 2–4 × 50 mg/die, ami 300 mg/die-re emelhető. A terápia célja a fájdalommentesség. Manapság a nagyfokú nemzetközi migráció miatt az anamnézis felvételénél figyelmet kell fordítani a közelmúltbani utazásokra is. Arborvírus-megbetegedésekben gyakori a végtag-, illetve ízületi fájdalom, láz és kiütések alkotta triász. Óceániából és Ausztráliából való visszatérés után hosszú idővel fellépő krónikus arthralgia Ross–River-vírus által okozott fertőzést jelezhet.

Dobi Sándor dr.

Haematológia

Erythrocytosis és myoma. Yoshida, M. és mtsai (Department of Obstetrics and gynaecology, Tenri Hospital, Nara, Japán): Lancet, 1999, *354*, 216.

24 éves nő ismeretlen eredetű microcyta-hypochrom anaemiával jelentkezett. Terhes még nem volt, a menstruációja rendben. Két hónapon át vasat szedett, utána állapota fokozatosan javult.

A vasterápia befejezése után a vörösvértestek száma 6,48 millió, a Hb 20,7 g/dl, a PCV 60,7%. A többször megmért erythropoetin-koncentráció a szérumban normális (20–27 IU/l). Primer erythrocytosist tételeztek fel.

Az erythrocytosis kialakulása után egy hónap múlva 2 hétig elhúzódó menstruációs ciklusa miatt nőgyógyászatra került, ahol 12 × 11 × 12 cm nagyságú myomát (fibroid) találtak a méhben. A műtét előtt 900 g autológ vért tároltak. Ekkor a Hb-ja 15,1 g/dl.

Myomectomia után 600 g tárolt vért transzfundáltak. Két nap múlva a Hb 10,1 g/dl, a PCV 32,2%, a vvtestek száma 3,56 millió. Húsz hónap elteltével a beteg jól volt, a laboratóriumi paraméterei rendeződtek.

A reszekált anyag leiomyoma volt. A daganat-extraktumban magas erythropoetin-értéket találtak: 480 IU/l.

Erythrocytosis különböző daganatokkal együtt is előfordulhat, például MES-ben (myomatous erythrocytosis syndrome). Betegünk az ectopiás hormontermelés példája. Műtét után az erythrocytosis megszűnt.

Kollár Lajos dr.

Véralvadás, thrombosis

A lábfej bőrnekrózisa phenprocoumon alvadásgátló terápia során. Schmidt, M. és mtsai (Med. Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximalians-Universität, München, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1999, 124, 727.

Kumarinkészítmények adása utáni bőrnekrózis meglehetősen ritka szövődmény, 0,01–0,1%-ban fordul elő, tulajdonképpen csak 1950-ben hozták kapcsolatba az antikoaguláns terápiával. Nőkben gyakoribb és a tünetek a kezelés elkezdése utáni 1–10. napon jelentkeznek. Típusos lokalizáció a comb és a glutealis zsírréteg, valamint az emlők, a férfigenitáliák. A fájdalom után petechialis exanthema keletkezik, feszes indurált kékesfekete ecchymosissal és hólyagképződéssel. A kisebb elváltozások terápiája konzervatív, súlyos esetekben viszont sebészi.

52 éves nőbeteg tanulságos esetét ismertetik, aki a bal alszár progrediáló praetibialis duzzanata miatt került felvételre. Említésre méltó, hogy 8 hónappal ezelőtt kétoldali varocositas miatt sclerotherapián esett át. Két hónappal később petefészek-carcinoma miatt megoperálták, az adnexumokat mindkét oldalon eltávolították a cseplesszel, a sub- és paraaortalis nyirokcsomókkal együtt. Staging alkalmával diffúz peritonealis carcinosist állapítottak meg IIIA, G2 stádiumban. A beteg CP-séma szerinti Carboplatin-és Cyclophosphamid-kezelésben részesült, amit felvétele előtt a 7. napon fejeztek be.

Fizikális vizsgálata alkalmával derült ki a bal alszár mélyvénás thrombosisa, ascitesre utaló jelekkel együtt.

A fehérvérsejt- és thrombocytaszám normális volt, a hemoglobin kissé csökkent. Egyéb leletei közül kiemelendő a magas C-reaktív protein és az emelkedett CA 125 S tumormarker. A véralvadási paraméterek közül az ATIII és a C-protein- és S-protein-aktivitás csökkent, viszont az S-protein-antigén szintje normálisnak bizonyult. VF-Leiden-mutációt nem észleltek.

Duplex szonográfiás vizsgálattal a bal véna poplitea thrombosisa derült ki ascitessel, peritonealis carcinosisal és a peritoneum megvastagodásával együtt. CT-vizsgálat alkalmával lokális recidívát észleltek.

Ekkor került sor heparinkezelésre, majd átfedő phenprocoumon-terápiára. A kezelés 9. napján erős fájdalom és oedema kíséretében a bal lábfej elülső részén az I–IV. ujjakra is ráterjedő bőrnekrózis keletkezett, hólyagképződéssel együtt. Phenprocoumon indukálta bőrnekrózis miatt a kumarin-terápiát azonnal befejezték és kis molekulatömegű heparinnal folytatták, amelyet ATIII- és C-protein-infúzióval egészítettek ki. A folyamat kiterjedése csökkent, fokozatosan visszahúzódott, a thrombus organizálódott, a beteget már mozgatni lehetett. Ennek ellenére a jobb vena iliacában thrombosis lépett fel, aminek feltehető oka a daganat recidívája volt. További palliatív kemoterápiára már nem került sor. A beteget hazabocsátották és nem sokkal utána meghalt.

Thromboemboliás szövődmények incidenciája malignus betegségekben 1–11%, elsősorban szolid tumorokban. A betegek egy részében a thrombocytaszám emelkedett, a malignus sejtek a vérlemezkéket aktiválják, aminek fokozott aggregáció a következménye. Egyéb faktorok, többek között a szöveti faktor (tissue factor) fokozott expresszivitása következtében aktiválódik az extrinsic alvadási rendszer és az ún. cancer procoagulant (CP) közvetlenül a XF-t aktiválja. Colon-, ovarium- és prostata-carcinomás betegek 70%-ában a C-protein és ATIII-aktivitás csökkent. Mivel ezek az aktivált VF és VIIIF inhibitorai a májban termelődnek, a szerv kiterjedt metasztázisaiban csökkent mennyiségben termelődnek.

Differenciáldiagnosztikailag egyéb folyamatok is szóba jönnek, de ezeket ki lehetett zárni (artériás embolia, DIC, heparin indukálta thrombocytopenia, pyoderma gangraenosum stb.).

A phenprocoumon indukált bőrnekrózis patofiziológiája ma éppúgy vita tárgya, mint ezelőtt. Az esetek többségében a kezelés elkezdése utáni 3–10. napon fordul elő. Ebben a fázisban felbomlik az egyensúly a procoagulans (II, VII, IX, X) és a gátló (C- és

S-protein), valamint a K-vitamin-dependens faktorok között. Mellette szól a hereditaer C-protein hiányban észlelt kumarinnekrózis és meningococcus szepszisben K-vitamin-hiány állapotban előforduló csökkent C-protein-aktivitás. Az ismertetett esetben ez egyrészt az alapbetegségnek, másrészt a kemoterápiának lehetett a következménye.

Az esetnek többek között az a tanulsága, hogy hasonló esetekben az alvadásgátlást fokozatosan és heparinvédelemben kell elkezdeni.

Bán András dr.

Szív- és érsebészet

Heveny coronaria-szindróma: beavatkozások. Verheugt, F. W. A. (Nijmegeni Egyetem Szívcentrum, Hollandia): Lancet, 1999, *353*, (suppl. II.), 1019.

A 4 oldal terjedelmű, 3 táblázatot és 3 grafikus ábrát közlő, 25 irodalmi adatot felsorakoztató dolgozat alapgondolata, hogy az „akut coronaria-szindrómában" (továbbiakban: ACS) a modern konzervatív kezelés előnyösebb, mint a korai invazív törekvés. A „figyelmes várakozás"-nak véleményük szerint helye van. A közismertebben instabil angina kezelésére három mód lehetséges: koronarográfia és coronaria-bypass, koronarográfia és percutan transluminalis interventio, illetve konzervatív kezelés monitorozással. A közlemény nagy statisztikákat vonultat fel az eredményesség összehasonlítására.

1983–1989 között végzett 4824 coronaria-bypass műtét (ACS) perioperatív mortalitása 1,8–4,1% között, késői halálozása 16–21% között mozgott, szerzőkként 60 és 120 hónapos utánkövetés alatt. Az 1985–1997 között ACS miatt végzett 1463 PTCA perioperatív mortalitása 0–5% között, késői halálozása 0–18% között mozgott, szerzőkként 6 és 36 hónapos utánkövetéssel.

A két módszer összehasonlítását adják három nagy randomizált tanulmány számadatai (FRISC-2: 2457; TIMI-IIIB: 1473; VANQWISH: 916). A rizikótényezőket is felvonultató táblázatokból kiemelhető, hogy a PTCA-beavatkozást terhelő halálozás lényegesen kisebb, mint a bypass műtété. Az invazív stratégia (PTCA és CABG együtt) egyéves halálozása tanulmányonként 2,5, 4,3, illetve 10,3% volt.

ACS-ban az eseménymentes egyéves túlélés angiográfiával igazolva stentbeültetés után 79,3%, csak „tágítással" 76,6% a BENESTENT-2 tanulmány szerint.

A konzervatív kezelés módszer nem sokat változott a tünetes ischaemiás szívbetegségekben: Aspirin, béta-blokkoló, ACE-gátló, heparin.

A TIMI–IIIB tanulmány szerint (1473 követett eset) az invazív stratégia esetén a 6 hetes halálozás 7,2%, míg a konzervatív kezelés mellett 7,8%. Az egyéves adatok pedig 10,8% invazív és 12,2% konzervatív elvek szerint megvalósított kezelés mellett. A VANQWISH tanulmány szerint (919 beteg) nagy rizikójú betegeknél az invazív terápia után egy évvel a halálozás, illetve a reinfarctus 24%, konzervatív kezelés után 19%-nak mutatkozott.

A szerzők véleménye szerint invazív stratégia akkor indokolt, ha a belgyógyászati terápia csődöt mond. Az indikációs kör részletesebb megfogalmazása a következő:

– Egy coronariát érintő megbetegedés esetén PTCA (angioplastica) javallt.

– Kiterjedt, több ág betegség esetén vagy eredménytelen angioplastica után bypass műtét indikált.

A szerzők megállapítják, hogy a hosszú távú túlélésben nincs különbség a konzervatív és invazív kezelés eredményei között (nincs túlélési haszon) az előny inkább az életminőségben jelentkezik.

Végső konzekvenciaként a dolgozatban megállapítást nyer, hogy a konzervatív terápia (alacsony molekulasúlyú heparin, glükoprotein II. b./III. a. receptor-antagonisták) a jövőben az ACS kezelésében talán tért hódít a korai invazív kezelési stratégiával szemben.

[Ref.: A magyar kardiológiai álláspont fentieknél aktívabb. Azonban a felszereltségi és képzettségi különbségek miatt nagy számban tapasztalható a konzervatív elv akaratlan megvalósulása. Korrekt hazai felmérés lenne szükséges. Bizonyos azonban, hogy az ún. invazív korai stratégián belül az intervencionális radiológia aktivitását fokozni szükséges. Bár a közlemény nem foglalkozik külön az infarktus állapotában sürgősséggel végzett aorto-coronaria bypass perioperatív mortalitásával, e kérdésben a konzervativizmusnak helyt lehet adni.]

Nemes Attila dr.

Sebészet

A kórház és a klinikus gyakorlatának szerepe a colorectalis rákban szenvedők túlélésére: cohorsz tanulmány. Kee, F., Wilson, R. H., Harper, C. és mtsai (Department of Epidemiology and Public Health, Queen's University of Belfast, Belfast BT 12 6BJ): BMJ, 1999, *318*, 1381–1385.

A szerzők 1990 és 1994 között kezelt 3217 colorectalis rákos beteg észlelése kapcsán vizsgálták azt a kérdést, mennyiben befolyásolják a betegek túlélését az ápoló kórházzal kapcsolatos tényezők, valamint az operáló sebészek e területen szerzett tapasztalata (műtéti szám). Lényegében arról volt szó – s ez a kérdés világszerte előtérben van a daganatos betegségek sebészi kezelése eredményeinek lemérése során –, vajon hosszabb-e a colorectalis tumorban szenvedő betegek túlélése akkor, ha olyan kórházban és olyan orvosok kezelik, akik nagyobb számú beteg észlelését és kezelését végezhették.

A Belfast környéki régióban szerzett tapasztalatokat és eredményeket részletes statisztikai analízisnek vetették alá, s arra a megállapításra jutottak, hogy két év távlatában a sebészek gyakorlati tapasztalata (több végzett műtét) nem befolyásolta a betegek mortalitását (!). Sőt, még azt a megállapítást is levonták, hogy azokban az intézetekben, ahol évi 33-nál több colorectalis carcinomás beteget kezeltek, a betegek túlélése rosszabb volt (?!). Az erdményességben nagyobb szerepet tulajdonítanak a jó szervezésnek, a multidiszciplináris együttműködésnek. Úgy vélik, nem volna helyes publikussá tenni a túlélési adatokat, hogy azzal fejezzék ki a sebészi teljesítmény sikerességét és erre alapítani a sebészek szakmai rangsorolását.

Az Orvosi Hetilap szerkesztősége egyidejűleg megküldte recenzióra *Robert Shields*nek a Royal Liverpool University Hospital Sebészeti Osztálya emeritus professzorának a fenti

cikkhez írt kommentárját, amely ugyanezen lap 1386. oldalán jelent meg **Mennyire kell tapasztaltnak lennie a colorectalis sebésznek?** címmel. Ő nem fogadja el a *Kee és munkatársai* cikkében levont következtetéseket, azokat a felmérés hibáiból (kis esetszám, túlságosan sok szempont stb.) vezeti le.

[Ref.: A probléma a klinikai orvostudomány legkülönbözőbb területein nap mint nap megvitatásra kerül: jobbak-e a terápiás eredmények olyan intézményekben, ahol nagyszámú, hasonló típusú daganatot kezelnek, mint azokban, ahol ezek csak alkalomszerűen vagy kis számban fordulnak elő. A helyes válasz tisztázása alig belátható jelentőségű, mind a betegek, mind a kezelőorvosok, mind az intézmények számára. Aligha vitatható – s az irodalom túlnyomó többsége emellett foglal állást – hogy a nagyobb gyakorlat, tapasztalat általában jobb eredménnyel jár. Senki nem vitathatja, hogy a rákkérdés nem csupán „késkérdés", azaz a beteg túlélése elsősorban nem attól függ, hogyan operálják meg. Számos egyéb tényező is (korai diagnosztika, immunológiai, hormonális, genetikai faktorok, különböző terápiás eljárások) befolyásolhatja a daganatban szenvedő beteg túlélésének időtartamát.

Magam évtizedek óta azokkal értek egyet, akik szerint az ún. „alkalmi sebész" (aki az illető műtéti típust csak ritkán végzi) kezében az operálandó beteg általában nincs olyan biztonságban, mint a nagyobb számú műtétet végző, magas szintű diagnosztikus és terápiás háttérrel dolgozó sebész kezében. Egyes, a beteg szervezetét nagymértékben megterhelő vagy nagyobb diagnosztikus és terápiás felkészültséget igénylő daganatokat (a daganatsebészetben például a nyelőcső-, tüdő-, cardiatájéki, máj-, pancreas-, rectum-, retroperitonealis, mediastinalis stb. tumorok) ajánlatosnak tűnik olyan intézményekben kezelni, ahol ezen betegek kivizsgálására, műtétre, posztoperatív kezelésére (!!!) nagyobb gyakorlat alakulhatott ki. Ez az elv sérthet egyéni érdekeket, intézményi reputációt, de egyértelműen ez felel meg a „Salus aegroti suprema lex esto" principiumnak.]

Besznyák István dr.

Szülészet és nőgyógyászat

Octreotiddal kezelt acromegaliás nő eredményesen kiviselt terhessége. Takeuchi, K. és mtsai (Dept. of. Obstet. and Gynecol., Kobe Univ. School of Med., Kobe, Japán): Obstet. Gyanecol., 1999, 93, 848.

Acromegaliások kezelésében a somatostatin-analóg octreotid-készítmény hatásos gyógyszer. A szerzők egy olyan 36 éves nő kórtörténetét ismertetik, akinek terhessége első trimesterében diagnosztizálták acromegaliáját, s bár látási zavarai voltak, az asszony mindenképpen ki akarta viselni terhességét.

Az acromegaliás előzmény tulajdonképpen 10 éves volt, de csak nagyon lassú progresszióval. Terhessége első trimesterében jelentkezett vizsgálatra, ekkor az acrák kifejezett megnagyobbodását találták és minimális látótérkiesést. Az endokrin vizsgálatok közül a növekedési hormon (GH) szintje 120 ng/ml (a normális érték kevesebb, mint 5 ng/ml) volt, orális cukorterhelésnél az érték jelentősen megemelkedett. Hasonlóképpen az inzulinszerű növekedési faktor (IGF1) is magasabb volt (520 ng/ml – a normális értékek 121–436 ng/ml közöttiek). A prolaktinszint a terhességnek megfelelően viselkedett, egyéb endokrin eltérést nem észleltek. MRI-vizsgálattal sellán belüli adenomát találtak (29 × 28 mm).

Az asszony kívánságának megfelelően, a terhesség megtartása érdekében, *napi 240* µg octreotiddal kezdték meg a kezelést és ezt *folytatták megszakítás nélkül a terhesség hátralevő részében.* Már 2 hét múlva megszűntek a látási zavarok minimális tumor-megkisebbedés mellett. A növekedési hormonszint a továbbiakban jelentősen csökkent. A 40. terhességi hét után az asszony egészséges 3288 g-os leánymagzatot szült, akinek a további fejlődése is zavartalan volt. Az anya a szülés után még 4 hónapon át kapott octreotidet.

A szerzők betegük kórtörténetének részletes ismertetését azért látják szükségesnek, mert esetükben az egész terhesség során folytatták az első trimesterben bevezetett somatostatin-analóg-kezelést, s ez a magzatra nézve semmiféle ártalommal nem járt.

Iványi János dr.

Szelektív szűrés gestatiós diabetes mellitusra fiatal terheseken. Khine, M. L., Winklestein, A., Copel, J. A. (Dept. of Obstet and Gynecol., NYU Downtown Hosp. 170 William Streeet, 8th Floor New York, NY 10038, USA): Obstet. Gynecol, 1999, *93*, 738–732.

Ismeretes, hogy gestatiós diabetes mellitusra kockázati tényező a familiaris diabetes, az előzetesen szült acrosomiás magzat és az előzetesen már diagnosztizált gestatiós diabetes. *O'Sullivan és Mahan* (a gestatiós diabetesre vonatkozó cukorterheléses vizsgálat leírói) már 1964-ben jelezték, hogy 25 év alatt gestatiós diabetes ritkábban fordul elő, mint idősebbek terhessége során és a perinatalis mortalitás sem nagyobb.

A Yale Egyetemről származó közlemény szerzői azt vizsgálták, *19 évesnél fiatalabb gravidák* esetében milyen kockázati tényező az, amelynek ismeretében gestatiós diabetes felléptével számolni kell. A per os cukorterheléseket *Carpenter* és *Coustan* módszerével végezték azokon a gravidákon, akiken a 24–28. terhességi hét között 50 g glükózzal végzett terhelés után az egyórás érték meghaladta a 7,2 mmol/l-t (130 mg/dl). 100 g glükózzal végezve 3 órán át nézték óránként a vércukorszinteket és ha az éhomi 5,3 mmol/l (95 mg/dl), továbbá a terhelés utáni óránkénti vércukorértékek 10 mmol/l (180 mg/dl), 8,6 mmol/l (155 mg/dl) és 7,2 mmol/l (10 mg/dl) közül legalább kettő ezeknél magasabb volt, a gestatiós diabetest igazoltnak látták (Am. J. Obstr. Gynecol., 1982, *144*, 768–773.).

Két év alatt intézetükben összesen 11 486 szülés zajlott le, közülük 556 (4,8%) számított gestatiós diabetesnek. A 19 évesnél fiatalabbak száma 632 volt, közülük a feketék domináltak. Életkori bontás szerint a kor előrehaladtával a gestatiós diabetesesek aránya is növekedett: *19 évnél fiatalabbak (11 gravida) aránya 1,7%, míg a 35 évesnél idősebbek (121) aránya 7,4% volt.*

A 11 fiatal gestatiós diabeteses adatait külön elemezve kitűnt, hogy közülük 7 volt fekete, a terhesség során egyikük sem kapott tartósabban szteroidot. Négy gravidának (36%) volt a családi előzményében diabetes-előfordulás, a nem gestatiós diabetesesek között ez az arány 21%-nak bizonyult. Ami *feltűnő volt, hogy a 11*

fiatal gestatiós diabeteses BMI-e 29,52 ± 4,92 volt, ez szignifikánsan magasabb, mint a nem gestatiós diabetesesek 23,03 ± 4,68-as BMI-e. A 11-ből 10-en időre szültek, császármetszésre 2 esetben került sor (az újszülött súlya mindkét esetben 4000 g feletti volt). Egyébként az összes újszülött átlagos születési súlya nem tért el a nem gestatiós diabeteses anyák újszülöttjeinek súlyától.

Az eredmények figyelembevételével a szerzők úgy látják, hogy *a 19 évnél fiatalabb gravidák esetében gestatiós diabetes lehetőségére elsősorban akkor kell gondolni, ha a gravidák BMI-je 27-nél több. Ezzel az egyszerű módszerel költségkímélően lehet kiszűrni a fiatal gestatiós diabeteseseket* (akik) miután többségük először terhes – nem rendelkeznek a többi rizikótényezővel).

Iványi János dr.

Tüdőgyógyászat

Fibrotizáló alveolitis: honnan hová vezet az útunk? Entzian, P. (Medizinische Klinik, Forschungszentrum Borstak): Pneumologie, 1999, *53*, 15–17.

Hamman és *Rich* neve joggal kötődik a tüdőfibrosis modern kutatásának kezdetéhez: 1944-ben közölték megfigyeléseiket egy addig nem ismert tüdőbetegségről, amelyet interstitialis fibrosisnak neveztek. A hamar halálhoz vezető megbetegedés vezértünete a dyspnoe és cyanosis volt; szövettanilag a tüdőintersztícium fibrosisig terjedő gyulladásos elváltozása volt észlelhető. A hisztológiai kép azonban legtöbbször semmiféle következtetést nem adott a betegség etiológiájára vonatkozóan, mert a különböző kórokok ellenére a morfológiai nagyon hasonló. Ez a betegség lefolyásával korrelál és ezáltal prognosztikai jelentőséggel bír. Ma már azonban sok esetben tüdőhisztológiával együtt történő részletes vizsgálattal tisztázható az etiológia. Az azbeszt és megfelelően szenzibilizált betegben exogén allergiás alveolitis formájában – a penészes széna fibrotizáló képessége régóta ismert. A vírusbetegséggel kapcsolatos pneumonitiseket, reumás megbetegedésben és AIDS-ben előforduló vasculitiseket részletesen leírták. Fibrotizáló tüdőelváltozások sarcoidosisban is legtöbbször identifikálhatók. Bár mindennemű előreheladás dacára e betegség etiológiája még tisztázatlan, egzakt kórisme alapján terápia lehetséges.

A „kriptogén" vagy „idiopátiásnak" besorolt tüdőfibrosisok [cryptogen fibrotizáló alveolitis (CFA) vagy idiopathiás tüdőfibrosis] diagnosztikusan és terápiásan közismerten problémás jellegűek. Az eddigi kutatások a betegség multifaktoriális eredetét valószínűsítik. A citokinrendszer zavara bizonyított, az alvadási rendszer részvétele a betegség korai stádiumában feltételezhető, a kemokinek jelentősége mind világosabb lesz. A CFA kialakulásában mind nyilvánvalóbbá válik egy genetikus prediszpozíció, amely külvilági faktorok, pl. egy fertőző (vírus) részvétel által modulálható. Kifejezett kedvező terápiás lehetőségről nem lehet számot adni. Klinikai tünetek a CFA-lefolyása során általában viszonylag későn lépnek fel, amikor jelentős tüdőkárosodások már kifejlődtek. Azon betegeknél, akiknél a hisztológiai kép celluláris, azaz gyulladásos elváltozásokat mutat, a kortikoszteroidok korlátozottan javítják a prognózist. Jó terápiás válasz csak a betegek 20–25%-ában észlelhető. A cyclophosphamid, azathioprin, methotrexat, cyclosporin-A, colchicin vagy D-penicillinamin egyes estekben eredményes volt, de nagy tanulmányokkal nem volt bizonyítható.

A szerző saját vizsgálataik terápiás eredményeit ismerteti: vizsgálták, hogy a krónikus, progrediáló recidiváló gyulladás és a tüdőintersztíciumban a mátrixdepozíció hogyan befolyásolható. Patkányokon bleomycin indukálta neutrophil alveolitisben *in vivo* és *in vitro* sejtkultúrában figyelték a pentoxifyllin, a colchicin és a prednisolon hatását. Referencia gyanánt szolgáltak a szteroid által létrehozott megfigyelések. Az irodalomban ismételten ajánlották az idiopathiás tüdőfibrosis kezelésére a colchicint, in vitro kimutatható prokollagén-szekréciót gátló és prokollagén kollagénné való átalakulást gátló hatása miatt. A pentoxifyllin az artériák elzáródásos megbetegedésében használatos gyógyszer, amely kifejezett immunbefolyásló képességgel rendelkezik. A leépítő enzimek (foszfodiészterázok) gátlása és a szintézist fokozó enzimek (adenil-ciklázok, guanil-ciklázok) indukciója által fokozza intracellulárisan az energiában gazdag foszfátok (cAMP, cGMP) koncentrációját. Ezáltal a proteinkináz útján gátlódik a gyulladásos citokinek szintézise, különösen a TNFα-tól. A pentoxifyllin gátolja a fibroblastok növekedését.

A pentoxifyllin és a colchicin sejtkultúrában mind a fibroblastok proliferációját, mind a kollagénszintézist ténylegesen gátolta, míg a prednisolon erre nem volt képes. A colchicin szupprimáló hatását az α1 (III) kollagén mRNA transzkripcióra nem tudták igazolni. *In vivo* állatkísérletben a patkányok fibrotizáló neutrophil alveolitisét a pentoxifyllin effektíve gátolta, a colchicin és a prednisolon nem. Ezáltal a preklinikai vizsgálatok a fibrotizáló folyamat hatásos befolyásolására a pentoxifyllint alkalmasnak találták, míg erre a colchicin és a prednisolon kevésbé látszott alkalmasnak.

A kísérletes adatok és a humán medicina eredményei között érdekes hasonlóságok mutatkoznak. Újabban ellentmondásossá vált a colchicin kedvező érékelése a humán CFA-ban. Egy tanulmányban a colchicin-prednisolon kombináció semmivel sem javította a túlélést, míg az első eredményeket már közölték a fibrotizáló tüdőbetegségben a pentoxifyllin hatásosságát illetően.

Bőrön keletkezett sugárfibrosis pentoxifyllin és E-vitamin kombinációval effektíve javult. A szerzők saját vizsgálataikban a pentoxifyllin-terápia hatásosságát tudták bizonyítani sarcoidosisban és erre felhívják a figyelmet.

A CFA multifaktoriális patogenezise miatt terápiás kombinációs stratégiák növekvő szerepet kapnak. A BAL-ban a neutrophil leukocyták gyakran fellelhető felszaporodása kortikoszteroiddal alig befolyásolható, ezzel szemben pentoxifyllinnel gátolható. Mások vizsgálták a N-acetilcisztein hatásosságát, ami antioxidáns anyag és a γ-interferont, ami antiproliferatív hatású citokin.

Korábban a CFA incidenciáját 3–5/100 000-ben adták meg, az újabb közlések szerint 10,7/100 000, illetve 6,6/100 000. Mivel a diagnosztizált tüdőfibrosisok száma tovább emelkedik, sürgető a vizsgálatok folytatása.

Prugeberger Emil dr.

Hároméves budesonid-kezelés a dohányzó COPD-seken. Pauwells, R. A. és mtsai (Univ. Hop. Ghent és egyéb centrumok): N. Engl. J. Med., 1999, 340, 1948.

Bár minden COPD-snek fel kellene adni a dohányzást, ezt mégsem teszi meg mindenki. Egy féléves leszoktató program 10%-os eredményessége után a többi, továbbra is dohányzó enyhe COPD-s beteget random napi 2 × 400 µg budesonid-, illetve placebo-inhalálásra kérték három éven át. A két csoport nem különbözött (átlag 52 évesek, főleg férfiak, a hörgtágító előtti FEV_1-ük 77%, 1 mg terbutalin por beszívása 3% körüli javulást hozott ebben). Asztmások, allergiás rhinitisesek, bőratopiások nem voltak a csoportokban. Legalább napi 5 szál cigarettát szívtak és a dohányzás mértékét az évi 36 doboz alatti és az e feletti cigarettázással jellemezték. Három havonta történt spirometriás mérés, mindig a hörgtágító utáni értéket vették figyelembe.

A placebocsoport FEV_1 értékei egyenesvonalúan, folytonosan csökkentek, átlagosan 65 ml-t évente. A placebót szívók 55%-ánál a csökkenés meghaladta a 60 ml/évet. A budesonidcsoport az első fél évben javulást mutatott a FEV_1-ben (17 ml/év emelkedési meredekséggel), de az első kilenc hónap elteltével a FEV_1-csökkenés sebessége megegyezett a placebocsoportokéval: 57 ml/év, míg a placebocsoporté 69 ml/év. A budesonidot szívók 49%-ánál volt az évi csökkenés nagyobb mint 60 ml/év. A három év során a budesonidot szívók FEV_1-csökkenése 140 ml, a placebót szívóké 180 ml volt. A kevesebbet dohányzók nyertek többet a budesonid-inhalálással: a FEV_1-csökkenésük 120 ml volt (a placebocsoportban 190 ml), míg az évi 36 doboznál többet dohányzóké budesoniddal 150, placebóval 160 ml-nek adódott.

A mellékhatások közül a bőrsérülések a budesonidot szívók 10, a placebót szívók 4%-ánál fordult elő. 194 személyen történt csontsűrűségmérés, a budesonidot szívók nem voltak hátrányban. Csigolyatörést 11 és 13%-ban jelzett a rtg, a kezelés ideje alatt 3 a placebo- és 8 a budesonid-csoportban fordult elő. A többi betegség, mellékhatás tekintetében sem volt különbség a csoportok között. Nem volt hatással a kezelés eredményére az IgE, a hörgtágítóra adott válasz nagysága.

Az enyhe COPD-seken, akik nem hagyják abba a dohányzást, a beszívott budesonid néhány hónapon át csekély mértékű FEV_1-emelkedéssel jár, de az ezt követő években a FEV_1 romlása nem különbözik a placebót beszívókétól.

Apor Péter dr.

Leptinszint a sovány COPD-s betegeken. Takabatake, N. és mtsai (Yamagata University): Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1999, *159*, 1215.

A fokozott légzési munka önmagában nem magyarázza a COPD-s betegek általában jelentős súlyhiányát. A leptin a genetikailag leptin képzésre képtelen ob/ob egereknek adva megszünteti a túlsúlyukat, fokozza anyagcseréjüket. Embereken a leptinszint korrelál a testtömegindexszel, leromlott testi állapotokban alacsony a leptinszint. A COPD-s betegekben a citokin irányította folyamatokat, így a tumornecrosis faktort is okolják a leromlott állapot előidézéséért, mivel a súlyukat vesztő betegeken (cystás fibrosisban, cardiális cachexiában is) a keringő leptinszint és a monociták leptintermelése is magasabb.

A leptinszint mellett a tumornecrosis-Faktor-alfát és az oldható TNF-receptorok (R-55 és R-75) szintjét is mérték az átlagosan 18,1 kg/m^2 testtömegindexű COPD-s betegekben és egészséges kontrollokon (BMI: 22,8).

A COPD-sekben a leptinszint jelentősen alacsonyabb, mint a kontrollokban (1,14 a 2,47 ng/ml-rel szemben). A TNF-alfa-szint magasabb a COPD-sekben (6,59 szemben a 5,41-gyel), magasabb a sTNF-R55 és a zR-75 is. A keringő leptin korrelált a testtömegindexszel és a test százalékos zsírtartalmával is, de nem korrelált szignifikánsan a tumornecrosis-faktor mutatókkal.

Az alacsony leptinszint magyarázhatja a hypoxaemiás COPD-s betegek zavart cukoranyagcseréjét, magyarázhatja a here sorvadását és az impotenciát is, mivel a leptin negatív korrelációt mutat a tesztoszteronszinttel. Növekedési hormonnal is próbálkoznak a COPD-s betegek tápláltsági szintjének javítására, ez viszont csökkenti a leptinszinttel. A gyakori infekciók keletkezésében is lehet az alacsony leptinszintnek szerepe, mert a T-sejtek által mediált immunitást segíti a leptin.

Úgy látszik, hogy COPD-ben a leptinszint szabályozása fiziológiás, a súlyhiány ellenére.

Apor Péter dr.

A cystás fibrosisos tüdőbetegség kezelése. Rubin, B. K. (Wake Forest Univ., Winston-Salem): Chest, 1999, 115, 1120.

A nagyhírű szerző közleménye kitűnő áttekintést ad a kérdésről. A CFTR-génhiba valószínű hatásmechanizmusa a béta-defensin-1 inaktiválása révén valósul meg, ez a mikrobák ellen védő peptid ugyanis a magasabb sókoncentrációtól tönkremegy s ez ad lehetőséget a baktériumok megtelepedésére, majd a fertőzésre és a gyulladásra.

Az antibiotikus kezelésben sokfelé alkalmazott, az aktuális állapottól független, 3–4 havonta kéthetes parenterális adás – melynek úttörője a koppenhágai CF-centrum – azt eredményezte, hogy a betegeknek csupán a 17%-a fertőződött meg Pseudomonas-szal 3,5 év alatt, míg a „hagyományosan" kezeltek 72%-a, azonban a dán CF-centrum gondosságát és anyagi ellátottságát nehéz reprodukálni. A tobramycin napi 300 mg beszívása 5 ml, 2,25 mg/l sóban oldva négy héten át, majd négy hét szünettel, fél év alatt a FEV_1 11%-os növekedését eredményezte, és egyéb jelentős javulást hozott.

A hyperimmun gamma-globulin a Pseudomonas felszín-oldódású antigénjei elleni opszonizáló immunglobulinja átmeneti javulást hozhat, mellékhatások nélkül.

A tüdő gyulladásos folyamatai ellen a napi 2 mg/kg prednisolon hatásos, de túl sok a mellékhatás. Beszívott beclamethasonnal folyamatban van hosszú távú tanulmány. Az ibuprofen lassítja a légzésfunkciók évi romlásának sebességét, főleg a fiatalabbakban, az enyhébb betegekben. Feltétlenül ellenőrizni kell a plazma-koncentrációt (50 és 100 µ g/ml között legyen), gyomor–bél-rendszeri vérzés a fő veszély. A pentoxifyllin napi 1600 mg-os adagja biokémiailag mért előnyöket hozott. A tyloxapol nem ionos

detergens és antioxidáns, a krónikus bronchitis kezelésére használták. In vivo sok kedvező hatása volt, a napi kétszer 100 mg 2 hétig adva emberen is bíztató eredménnyel járt.

A váladék eltávolításában az alfadornáz (Pulmozyme) biztonságos és hatásos, olykor dyspnoét vált ki a beszívása. Az enyhe betegségben lassítja a progressziót és már nagyon fiatal korban érdemes adni. A gelsolin és a thymosin béta-4 rapid, rövid ideig ható mucoliticum.

A klorid átjutása a CF-ben is megmarad a Ca-függő csatornákban. Uridin-trifoszfát és adenozin-trifoszfát aerosol segíti ezt a mechanizmust, amiloriddal együtt vagy anélkül. A köpet kiürítését a tapadóssága nagyobb mértékben nehezíti, mint a sűrűsége, a s tapadósságot a hörgő surfactant anyagának spray formában történő bejuttatása csökkentheti. A hipertóniás (6%-os) só belégzése csak átmenetileg segíti a légzést, feltehetően inaktiválja a defenzint.

A CF Transzmembrán (vezetést) Reguláló (CFTR) gén nemcsak az az epithelsejtek apicalis membránjába van beágyazva, hanem a sejten belül is többféle funkcióban vesz részt. A génterápia egyik nehézsége ez. Bíztató kísérletek, 1998-ben humán II fázissal arra irányulnak, hogy a hibás gént aktiválják xantinszármazékkal (CPX, DAX), tirozin-kináz-gátlóval (genistein), fenilbutiráttal, amely az ureaciklus betegségeiben használatos szer, milrinonnal, amrinollal, vagy a CFT gén térbeli elrendeződési rendellenességét megszüntető chaperonokkal, sejtes osmolitekkel.

A génátvitel az RD-adenovírusokkal a host-gyulladásos folyamat kiváltása miatt nem eredményes, az immunogenitás csökkentésére törekednek. Az adeno-associated vírus egyetlen DNA-szál és nem patogén, azonban nehéz rá felrakni a nagy gént. A kationos liposzómák terén gyors a fejlődés, a gond az általuk prezentált gén bejuttatása a sejtbe, a hatás ezért nagyon rövid.

A tüdőtranszplantáció a végstádiumú beteg számára menedék lehet, a korlát a donor-szerv hiánya. A 30%-nál kisebb FEV_1-ű betegek kétéves mortalitása 50% felett volt. A 30 alá csökkent FEV_1-ű betegeket a várólistára kellene tenni. Friss statisztika szerint az egyéves túlélés 85%, a kétéves 67%.

A patomechanizmus megértése terén tapasztalt gyors haladás belátható időn belül gyógyíthatóvá teszi a betegséget.

Apor Péter dr.

Stroke

Az ischaemiás stroke prevenciója. Barnett, H. J. M. és mtsai (John P. Robarts Research Institute, 100 Perth Drive, PO. Box 5015, London, ON, Canada N6A 5K8): BMJ, 1999, *318*, 1539.

Az ischaemiás stroke fő rizikófaktorai: a hypertonia, a dohányzás, a diabetes mellitus és a hyperlipidaemia. Ezek mindegyike arteriosclerosisra hajlamosít. A tranziens ischaemiás tünetek fontos előrejelzői a strokenak. A coronaria-betegség és a pitvarfibrilláció szintén növeli a stroke előfordulását. A koagulációs zavarok és a homocysteinaemia úgyszintén.

160/90 Hgmm feletti vérnyomás semilyen életkorban és egyik nemben sem fogadható el, a dohányzás abbahagyása csökkenti a stroke előfordulását, a koleszterinszint-csökkentő statinok bizonyítottan csökkentik a myocardialis infarctus és a stroke rizikóját. Az IDDM-ról nem tudták egyértelműen bizonyítani, hogy kezelése csökkentené a stroke kockázatát.

Antikoagulánsok: 7 randomizált vizsgálat metaanalízise alapján a warfarin 64%-ban csökkentette a relatív stroke-rizikót placebóval szemben anélkül, hogy súlyos vérzéses szövődmény lépett volna fel (INR: 2–3). Az aspirinról ez 22%-ban volt kimutatható. A fix dózisú warfarin-kezelés (INR: 1,2–1,5) nem előzi meg a stroke-ot. 65 év alatti pitvarfibrilláló nem hypertoniás, nem diabeteses, stroke szempontjából negatív anamnézisű betegek aspirint is kaphatnak. Ezzel szemben a 75 év feletti betegek várhatják a legnagyobb hasznot az antikoaguláns kezeléstől, de a vérzéses szövődmények gyakorisága is náluk a leggyakoribb. Az INR mindenképpen 3 alatt tartandó. Több vizsgálat hasznosnak találta heparin és warfarin adását myocardialis infarctust követően 3–6 hónapig. Egyes esetekben olyan betegeknek is beállítanak antikoaguláns kezelést, akik arteriosclerosis miatt thrombocytaaggregációgátlót kaptak, de az hatástalannak bizonyult. Jelenleg nincs olyan adat a birtokunkban, amely ennek létjogosultságát bizonyítaná. Ugyancsak nem ajánlott antikoaguláns kezelés acut stroke-ban: 6 hónapon belül elszenvedett ischaemiás stroke esetén nagyon magas a vérzés kockázata.

Thrombocytaaggregáció-gátlók: 1. Dipyridamol: az elsőként alkalmazott szer, jelen tudásunk szerint nem javasolható, sem magában, sem kombinációban. 2. Aspirin: eddig 15 vizsgálat bizonyította az aspirin hatékonyságát a TIA és a stroke megelőzésében. Mindkét nemben hatékony. A relatív kockázatcsökkenés kb. 25%. 11 ezer beteg/év (!) feldolgozása alapján szedése biztonságosnak mondható. A vérzéses szövődmények nem dózisfüggőek. 650–900 mg adása javasolt naponta. 3. Ticlopidin: hatásos szer, de az aspirin hatékonyságát csak alig múlja felül, ezzel szemben súlyos mellékhatásokat okozhat: 20%-ban hasmenést, csontvelő-szuppressziót, amely az érintett betegek 16%-ában fatális kimenetelű volt, továbbá thromboticus thrombocytopeniás purpurát (az érintett 60 betegből a kezelés ellenére 33% meghalt). 4. Clopidogrel: a ticlopidin kémiai „rokona", az aspirinnél a relatív rizikót tekintve 8,7%-kal, az abszolút rizikót tekintve csak 0,5%-kal bizonyult hatékonyabbnak. Kevésbé okoz hasmenést, mint a ticlopidin és a csontvelő-szupresszió gyakorisága is csak 0,2%. Az aspirinnél jóval költségesebb: napi kezelési költség: 2,4 $, szemben a 0,7 $-ral. Második vonalbeli szerként ajánlható aspirin-rezisztencia, illetve intolerancia esetén.

Carotis endarterectomia: 1. *Tünettel bíró* (retinalis vagy féltekei ischaemia) betegek esetén: 70–99%-os, súlyos carotis stenosis műtéti kezelése bizonyítottan hatékonyabban előzi meg a stroke-ot, mint a gyógyszeres kezelés: 6–8 beteget kell operálni ahhoz, hogy 2 év alatt 1 stroke-ot megelőzzünk. Mérsékelt stenosis esetén (50–69%) a haszon kisebb: 19 betegből előzhető meg 1 stroke 2 év alatt. Enyhe fokú (<50%) szűkület esetén a műtétnek nincs bizonyítható haszna. Az endarterectomia műtéti kockázatának 2% alatt kell lennie. A műtét előtt az intézetek megkövetelik az angiográfia elvégzését, a noninvazív módszereket (MR-angio, Duplex scan) általában nem találják elégségesnek. Az angiográfia a stroke-

rizikót 0,1%-kal növeli. Ez a műtéti kockázatnak csak a huszadrésze. 2. *Tünetmentes betegek* esetén: az endarterectomia hatásossága vitatott, elfogadhatatlanul sok beteget kellene megoperálni ahhoz, hogy 2 év alatt 1 stroke-ot megelőzzünk. Tünetmentes betegek vizsgálata azt igazolta, hogy 80% alatti szűkület esetén a stroke rizikója 1% vagy kevesebb. Ennek ellenére több műtétet végeznek 60% feletti szűkület esetén, az American Heart Association állásfoglalása támogatja ezt a liberális álláspontot. Egyik oldali carotis occlusio és másik oldali tünetmentes carotis stenosis esetén a műtét javasolható. A coronaria bypass műtétek előtt gyakran elvégzik a tünetmentes carotis stenosis endarterectomiáját - nincs bizonyíték ennek hasznosságát tekintve.

Összefoglalva a stroke-megelőzés szempontjait:

- a vezető rizikófaktorokat a teljes élettartam alatt felügyelni;
- az aspirin az elsőként választandó szer TIA-val vagy minor stroke-kal járó agyi arteriosclerosis esetén;
- clopidogrel javasolt második vonalban aspirin-intolerancia, illetve rezisztencia esetén;
- clopidogrel helyett ticlopidin is adható szoros kontroll mellett;
- hosszútávú warfarin-kezelés javasolt pitvarfibrillációban, az alacsony rizikójú betegek aspirint is kaphatnak;
- tünetképző súlyos carotis stenosis kezelésére endarterectomia javasolt;
- tünetképző mérsékelt carotis stenosis esetén a műtét egyéni elbírálás alapján javasolható;
- tünetmentes stenosis esetén a műtét hasznossága nem bizonyítható.

Mód Gabriella dr.

Urológia

Kalcium-foszfát vesekövek epilepsia miatti hosszas acetazolamid-kezelés során. Paisley, K. E., Tomson, C. R. V. (Richard Bright Renal Unit, Southmead Hospital, Bristol, Nagy-Britannia): Postgrad. Med. J., 1999, *75*, 427.

Az ismétlődő veseköveségben szenvedők komoly betegeknek tekintendők, s szükséges állandó ellenőrzésük. A főleg kalcium-foszfátból álló kövek előfordulása 9,3%-os (1988-as felmérés, 41 000 vesekő vizsgálata). E betegek többségében renalis tubularis acidosis lelhető fel. A szerzők által ismertetett esetben hosszú ideig - 11 év - nem derült fény a kőképződés etiológiájára, jóllehet a beteg állandóan szakorvosi ellenőrzés alatt állt.

A 32 éves férfit ötödik percutan nephrolithotomiájára veszik fel intézetükbe. Hét éves ismert, hogy köveinek anyaga kalcium-foszfát. Betegsége elején veséi épnek mutatkoztak, legutóbb azonban már hegeseknek imponáltak: a bal vese zsugorodott volt, alig funkcionáló, a jobb pedig szarv alakú kővel rendelkezett. (Az időnkénti szérumkreatinin-szint-emelkedések részleges elzáródásos epizódokra utaltak.) Kórelőzményéből kiderült, hogy 11 éves kora óta szokványos antikonvulzánsokat szed, melyet a gyakoribbá váló görcsrohamok miatt napi 2 × 500 mg acetazolamiddal és 1000 mg carbamazepinnel egészítettek ki. Ekkor vizelet pH-értéke 6,0, vénás bikarbonátszintje 22 mmol/l; ugyanakkor kalcium- és kreatininszintje normális. 24 órás vizeletkalcium-ürítése 7,5 mmol, míg citrátexkréciója alacsony, 72 µmol/nap (hypocitrataemia esetén a szint 1,76 mmol/nap!).

A karboanhidráz inhibitor acetazolamidot glaukómában adják, valamint ritkán gyermekkori refrakter epilepsiában. Évek óta ismert, hogy alkalmazása vesekőképződéshez vezethet, amely gyakran kalcium-foszfátból áll s ez állatkísérletekkel is igazolható. Etiológiájában fontos a partialis renalis tubularis acidosis előidézése, melyhez hypercalciuria és hypocitraturia társul; mindkettő ismert lithogen tényező. A hypocitraturia és a vizelet lúgossága növeli a kalcium-foszfát-hiperszaturációt. Az ilyen köveket célszerű minél korábban felismerni, mert így meg lehet előzni a vesepusztulást. Ilyen esetekben lényeges annak szem előtt tartása is, hogy betegükben minden valószínűség szerint az acetazolamin-kezelés váltotta ki az ismétlődő kalcium-foszfát összetételű nephrolithiasist.

Major László dr.

Szemészet

Corneahám-ősejtek átültetése súlyos szemfelszíni betegségek kezelésére. Tsubota, K., Satake, Y., Kaido, M. és mtsai (Dept. of Opthalmology, Tokyo Dental College, Chiba and Dept. of Opthalmology Keio University School of Medicine Tokyo, Japán): N. Engl. J. Med., 1999, *340*, 1697–703.

A szaruhártya (cornea) átlátszó avascularis szövet, amelynek épsége és tisztasága alapvetően fontos a látás megőrzésében. A cornea többrétegű laphámja adja a szem sima felszínét és gátként szerepel a külső behatásokkal szemben. A legfelszínesebb sejtek folyamatosan lesodródnak, helyüket a corneaepithel őssejtei által a limbusban termelt új sejtek foglalják el. Normálisan a corneaepithel germinalis sejtjei nem hámlanak le, de kóros esetekben (súlyos maródás, égés, Stevens–Johnson-szindróma, ocularis pemphigoid stb.) súlyosan károsodhat a limbus mély hámrétege is. Az őssejtek elvesztése esetén a conjunctiva erezett hámja ránő a corneára, az elhegesedik, állománya elborul. Ez vaksághoz vezethet, és nem kezelhető standard szaruhártya-átültetéssel. A szerzők gyógyszeresen nem gyógyítható esetekben (39 beteg 43 szemén) 70 alkalommal cadaverből származó szaruhártya germinalis sejtréteget ültettek át. A befogadó corneára az erezett, borús felszínes réteg eltávolítása után a germinalis sejteket tartalmazó limbus-szövetgyűrűt varrták fel, 28 szemen egy ülésben standard szaruhártya-átültetést is végeztek. Ha a szaruhártya-stroma is sérült, akkor amnionmembránnal fedték azt. Az amnionmembrán elősegíti az epithelisatiót és csökkenti a gyulladás, hegesedés veszélyét, amely gátolná a limbustranszplantáció eredményességét. A posztoperatív szakban a betegek szisztémás immunszuppresszióban, helyileg gyakori, tartósítószer nélküli vagy saját szérumból készített műkönnykezelésben részesültek. Többszörös átültetést tizenkilenc szemen kellett elvégezni. A betegek műtét előtti látása szem előtti kézmozgás-látás volt. A műtét után átlagosan 3 évvel a betegek 51%-ánál a szaruhártyát ép hám fedte. Az átlagos látásélesség javult, a betegek mindennapi tevékenységüket el tudták látni. Az első átültetés utáni szövődmények között a hámosodás hiánya, szemnyomás-emelkedés (a műtét során sérültek az episcleralis csarnokvíz-elvezető vénácskák) és a transzplantátum kilökődése szerepelt.

Összefoglalva, a szaruhártya epithel-őssejtjeinek átültetése használható látásélességet adhat súlyosan látáskárosodott betegek fenti csoportjaiban.

Pámer Zsuzsanna dr.

A resuscitatio kérdései

A kórházon kívüli szívmegállások javulása egy nem drága, létező defibrillációs program optimalizálása révén. Stiell, I. G. és mtsai (Clinical Epidemiology Unit., Ottawa Hospital Loeb Health Research Institute, 1053 Carling Ave. Ottava, Ontario Canada K1Y 4E9.): JAMA, 1999, *281*, 1175–1181.

A kórházon kívüli szívmegállások tanulmányozása kapcsán a túlélések a legtöbb esetben szegényesek maradtak annak ellenére, hogy több mint 30 éve *Pantridge* és *Geddes* bevezették a cardiopulmonalis újraélesztési eljárást a kórházon kívüli körülmények közti hirtelen szívmegállásos esetek számára igénybe véve a mobil intenzív ellátásra képes autókat Belfastban. A közölt adatok szerint a szívmegállások túlélési aránya 1%-tól 20%-ig terjed és ez a különbség részben annak volt tulajdonítható, hogy eltérések vannak az amerikai Heart Association szerint a települések újraélesztési eljárásaiban („chain of survival").

Ideálisan a közösségek optimalizálnák a túlélési lánc négy láncszemét a (1) gyors telefonos hívást, a (2) laikusok és elsősegélynyújtók általi korai cardiopulmonalis újraélesztést (CPR), (3) korai defibrillációt automata külső defibrillátorral, és a (4) korai intubációt és az intravénás gyógyszerelést nővérek, orvosok és egyéb egészségügyi személyzet révén.

A túlélési láncon belül a négy kapcsolódási pont relatív fontosságát, illetve hatékonyságát még nem tisztázták kellően. Itt elsősorban a sürgősségi orvosi szolgálatra kell gondolni (EMS-rendszer), amelynél igen gyorsan történik a defibrillálás és nem az emelt szintű életmentő szolgálatra (BLS-D-rendszer), ahol ez nem így történik.

Az Ontario állam 11 millió lakosára eső túlélési arány a kórházon kívüli szívmegállások vonatkozásában igen alacsony, a publikált adatok szerint 2,5%. Ontarióban a legtöbb városban a sürgősségi ellátást (EMS) a mentőknél lévő sürgősségi csoport látja el, akik külső automata defibrillátorral rendelkeznek és csak úgynevezett „késői defibrillációt" végeznek, amely átlagos időintervallumot tekintve 7,8 perces kivonulási időt jelent; a defibrillációt ezt követően 13,1 perc múlva végzik csak el.

E kérdés elemzésére a fentiek alapján az Ontariói Egészségügyi Minisztérium létrehozott és támogatott egy tanulmányt („OPALS": Ontario Prehospital Advanced Life Support), amely az eddigi legátfogóbb értekezés a témában.

A tanulmány 25 000 beteget foglal magában 8 év alatt 20 ontariói településen, melynek során az emelt szintű újraélesztési eljárások hatékonyságát kívánják elemezni, összevetve a gyors defibrillációs szemléletű módszerrel.

A gyors defibrilláció alatt azt értik, hogy a riasztástól számítva 8 percen belül kell megérkezni és a defibrillációt elvégezni az esetek 90%-ában. Ezt a feladatot egy, a mentőknél meglévő többközpontú rendszer (BLS-D EMS) látja el. A felmérés több fázisban történik és minden szívmegálláson áteesett beteget bevonnak a tanulmányba, figyelembe véve a túlélőket a vizsgálat bevezetése előtti első 36 hónapban (első fázis) összehasonlítva a 12 hónapos túlélési eredményt a rendszer komplettálása után (második fázis). A vizsgálatba összesen 2,7 millió lakost vontak be.

A vizsgálat során az első fázisban 4690 szívmegállást tanulmányoztak és 1641 esetet a második fázisban. A vizsgált populációban a demográfiai megoszlás, kor és a nem hasonló volt. A 8 perces gyors defibrillációs program túlélési aránya 3,9%-ról 5,2%-osra változott (P=0,3). A 33%-os relatív növekedés további 21 élet megmentését jelentette évente, amely 120 000 lakos vonatkozásában egy sikeres életmentést jelentett.

A rapid defibrillációs program kialakítási költsége a megmentett életek arányában 46 900 USA-dollár volt, és a program fenntartása 2400 USA-dollárnak bizonyult.

Úgy tűnik, hogy a rapid defibrillációs szisztéma szignifikánsan javítja a szívmegállások túlélési arányát, s költségei nem túl drágák.

Horváth J. Attila dr.

Toxikománia

Pentazocin által előidézett fibromyositis és contractura. Das, C. P. és mtsai (Postgraduate Institute of Medical Education & Research, Department of Neurology and Department of Pathology, Chandigarh, India): Postgrad. Med. J., 1999, *75*, 361.

A parenteralis kábítószer-abusus szövődményei – a helyi szöveti ártalmak: a bőr és subcutis localisalt sclerosisa, induratiók és nem septicus ulceratiók – jól ismertek. Néhány közlemény beszámolt az idült pentazocin-adást követő myopathiáról, de ezek ritkán függnek össze a váll- és csípőízület körüli contracturákkal. A szerzők myopathiás betege kiterjedt könyök- és térdízületi contracturában szenvedett, idült pentazocin-abususa miatt.

A 38 éves orvosnak 4 éve van fájdalmatlan, progresszív flexiós mozgáskorlátozottsága mindkét térdízületében, amelyhez az utóbbi évben mindkét könyökízületének érintettsége is csatlakozott. Fő panasza: guggolási képtelenség, öltözési és vetkőzési nehézség- és általános izommerevség volt. Az elmúlt fél évben csökkent jobb vállízületének abdukciója, valamint csípőinek extensiója; utóbbi miatt compensatiós lumbalis lordosis alakult ki. Két év tizeden át (!) naponta 2 × 1–2 ml i. m. Fortwin (= pentazocin) injekcióval él, amelynek helye az első 8 évben a jobb musculus deltoideus, majd sorban a farizomzat, a quadricepsek és a bal musculus deltoideus volt. Hypertoniára vagy diabetesre utaló tünetek nem voltak, s családi kórelőzményében sem szerepel neurológiai megbetegedés. Vizsgálat: jó testfelépítésű férfi, kifejezett kétoldali térd- és könyökízületi contracturával, csökkent jobb váll abductiós és kétoldali csípőízületi extensiós készséggel. Sétája lordoticus gerincére jellemző, s a delta, biceps, glutaealis és quadriceps izomzatában kifejezett induratio észlelhető. Mindkét könyökízület semiflectált, s az egyikben mindössze 20°-os mozgás érhető el. A térdek nem hajlíthatók 80°-nál, a jobb csukló pedig nem abdukálható 90°-nál jobban. Izomerő, sensoritum rendben. Laboratóriumi és radiológiai leletei közül kreatinkináz értéke magas (324 E/1). EMG: a delta, triceps és quadriceps izomzat potenciáljainak száma és amplitúdója csökkent,

időtartama megrövidült. A supraspinatus izomzat EMG-je nem volt kóros. Izombiopszia: a jobb soleus eltérés nélkül, míg a bal quadricepsben kifejezett fibrosis látható.

Miután a tünetek egyértelműen a drogabusussal függtek össze, a beteget drog-rehabilitációs kezelésben részesítették: erőteljes pszichoterápiájában aktív és passzív nyújtási gyakorlatok is szerepeltek. Fél év múlva már sikerült kiviteleznie az adductiókat, azonban deformitásai nem változtak, s 20°-nyi könyökmozgása is csak 40–45°-ra nőtt.

A pentazocin-injekció bőrszövődményeit már 1971-ben leírták, melyet egyes szerzők 33%-os gyakoriságúnak vélnek. Az i. m. adott pentazocin okozta myopathiáról először 1973-ban számoltak be. A musculus deltoideus contracturája okozza a vállízület fixált abducált helyzetét, melyet „könnyű kar tünet" terminussal jelöltek, mint az idült injekciós myopathia jelét. A fő hisztopatológiai elváltozás a bőr és az izom kifejezett fibrosisa; endarteritis, érthrombosis, granulomatosus gyulladás és zsírelhalás is előfordulhat, de ez nem fajlagos. Érdekes, hogy betegükön e tüneteket nem látták.

Elkülönítő kórisme szempontjából az infiltratív myopathiák, mint például amyloidosis, eosinophil fasciitis és a „merev ember"-szindróma jön szóba, ritkán az „Emery Dreifuss muscularis dystrophia" forme fruste manifesztációjának felnőttkori alakja. Az idült pentazocin-abusus jelenléte a kórelőzményben és a biopsziával igazolt kifejezett fibrosis segít kizárni a fenti kórképeket. Betegükben a supraspinatus izomzat normális EMG-lelete és a musculus soleus ép szöveti képe az emelkedett kreatinkináz-érték ellenére is azonnal kizárta a általános izomkárosodás lehetőségét.

Az ismertetett parenteralis kábítószerabusus során kialakuló fibrosis keletkezési módja nem ismeretes, mert ismételten adott injekciók csak ritkán vezetnek diffúz izomfibrosishoz. A pentazocin savi közegben igen jól oldódik; ugyanakkor alkalikus pH mellett az extracellularis szövetekben idült gyulladást idéz elő. Emellett tisztázatlan az ismétlődő izomtrauma, a microhaemorrhagiák és a fertőzések szerepe. Az izomenzimszintek emelkedése viszont izomkárosodás jele. A pentazocin ismételt injekciója tengerimalacon lokalizált sclerosist okoz, de patkányon nem.

Az ezen készítmény által előidézett fibrosus myopathiát számításba kell vennünk akkor, ha a beteg parenteralis narcoticumot kapott idült fájdalmának kezelésére.

Major László dr.

Sugárbiológia

Családtanulmány a nukleáris iparban: kapcsolat a foglalkozási expozíció és a szaporodás, illetve a gyermek egészsége között. Maconochie, N., Doyle, P., Roman, E. (London School of Hygiene ad Tropical Medicine, University of London, London, WC 1E 7HT, Anglia): BMJ, 1999, *318*, 1453–1454.

A szerzők azt az eddig még nem tanulmányozott kérdést vetik fel, hogy van-e ebben a foglalkozási kategóriában sugárzás exponált szülőknél olyan egészségügyi következmény, amely terméketlenségre, vetélésre vagy veleszületett fejlődési rendellenességekre vezetne. Ennek érdekében a nukleáris iparban foglalkoztatottak között egy nagy felmérést kezdtek a bevontak reprodukciójának több aspektusára és a gyermekek egészségére vonatkozóan. Postán küldtek ki kérdőíveket több mint 50 000, a nukleáris iparban foglalkoztatott munkavállalónak, akiknek 78%-a férfi volt.

A jelen előzetes információ a statisztikai anyag megoszlását mutatja az alkalmaztatás, a terhesség és az élveszületett gyermekek vonatkozásában.

A brit szerzők állítása szerint igen jó adatbázist sikerült összehozniuk, amely részben a kitűzött célok elérését szolgálja, másrészt egyéb környezeti tényezők hatásának felmérésében modellként is felhasználható.

Köteles György dr.

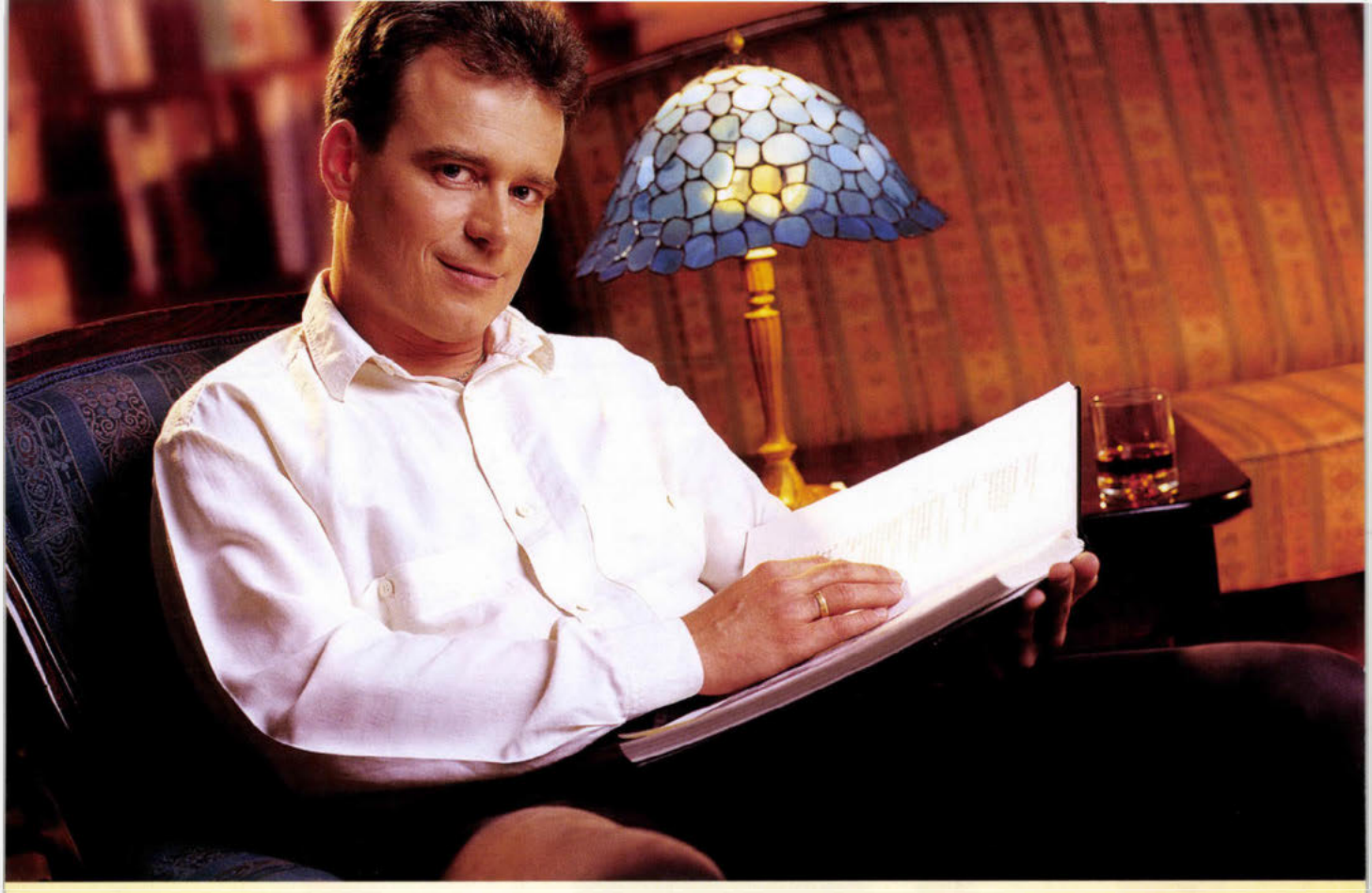
Fekete Ferenc: **Erekciós zavarok**

„Nem túlzás azt állítani, hogy az elmúlt 15 évben több történt a merevedés megismerése és gyógyítása terén, mint a korábbi évezredekben együttvéve" – írja a szerző, aki arra vállalkozott, hogy könyvében összefoglalja a legutóbbi évek nemzetközi kutatásainak eredményeit, közreadja az eddig feltárt ismereteket és lehetőségeket az erekciós zavarok vizsgálatával és kezelésével kapcsolatban. A könyvben a legújabb élettani és biokémiai ismeretek mellett megtalálhatjuk az erekciós zavarok elfogadott diagnosztikájával és kezelésével foglalkozó fejezeteket. A mellékletben a gyakorló orvosok számára a mindennapi gyógyítást segítő, jól használható összefoglalók találhatók.
Ár: 1690,– Ft

A kötet kapható a kiadó boltjában, a Múzeum utca 9. szám alatt és az orvosi könyvesboltokban.

Springer Orvosi Kiadó
1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.
(nyitva hétfőtől csütörtökig 9 és 17 óra között,
pénteken 15 óráig)
Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.
Telefon: 266-0958, *fax:* 266-4775
E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu

Springer



Mit tehet egy fogamzásgátló tabletta egy férfiért?

Sokat, ha az illető nőgyógyász!

„Amikor fogamzásgátlót választok, egyben céget is választok; egy partnert, aki sokat segíthet napi munkámban. Ami miatt a Schering szimpatikus számomra, az a háttérszolgáltatás, amivel a készítményeik mellett segítenek bennünket, orvosokat. Ebbe beletartozik a jó személyes kapcsolat, amit a képviselőjükön keresztül kialakítottak, de az is, hogy odafigyelnek a szép csomagolásra, az apró kiegészítőkre, tájékoztatókra, amit a hölgyek mindig szívesen fogadnak. A Schering Club révén pedig a napi munkában is terhet vesznek le a vállamról, hiszen a hölgyek, akik olvassák ezeket a leveleket, tájékozottabbak, könnyebben szót értünk, több idő jut a vizsgálatra. Így, ha időben végzek, egy fárasztó nap után nekem is marad erőm egy kicsit olvasni kedvenc karosszékemben."

SCHERING fogamzásgátlás

Biztonságban éjjel-nappal.

U 051H

További információval készséggel állunk rendelkezésére: **Schering Kft.**, 1122 Budapest, Maros u. 19-21., tel.: 224-0630, fax: 224-0640

Ő TÚLSÚLYOS, MERT SZÜKSÉGE VAN RÁ. ÉS ÖNNEK?

A szumó Japánban sport és egyben életfilozófia is. A szumósok kisgyermekkoruktól kezdve elkülönítve, különleges körülmények között élnek. Táplálkozásuk is különleges, igen nagy mennyiségű és rendkívül kalóriadús annak érdekében, hogy kellően nagy testsúlyt érjenek el.

A hatalmas testsúly számukra, a sikert és gazdagságot jelenti, ezért szükségük van rá.

A sikernek azonban nagy ára van. Gondolná, hogy a szumósok átlagéletkora mindössze 38 év?

Ennek az az oka, hogy a megnövekedett testsúly következtében számos betegség jóval gyakoribb, mint a normál súlyú emberekben.

A túlsúly jelentős többlet terhet ró a szív- és érrendszerre, megemelkedik a vérnyomás, a vérzsírok szintje, és fokozódik az érelmeszesedés kialakulásának veszélye. A szívbetegségek előfordulása két-háromszorosára nő.

Kiemelkedően magas a cukorbetegség aránya is. Gyakoribbá válnak a mozgásszervi, különösen az ízületi panaszok. 70%-kal nő bizonyos ráktípusok előfordulása.

A túlsúly és elhízás az Egészségügyi Világszervezet adatai alapján a dohányzást követő második leggyakoribb halálok. Ezek alapján nem túlzás azt állítani, hogy a túlsúly és elhízás súlyosan károsítja az egészséget.

Mindez azonban megelőzhető!

Már a testsúly 5–10%-ának csökkentésével a fent említett súlyos szövődmények 90%-a kivédhető, így az egészség megóvható.

Legyen az egészség életfilozófia!

VÁLTSON ALACSONYABB SÚLYCSOPORTRA!

knoll

Minőséggel az egészségért

BASF Pharma

Reductil

szibutramin

HÍREK

Meghívó

A **Fővárosi Szent István Kórház Tudományos Bizottsága** tudományos ülést rendez.
Időpont: *1999. október 26. kedd, 14 óra.*
Helyszín: Kultúrterem.
Program:
1. *Dr. Fazekas András:* Migrén – csillogó jövő. (Új perspektívák a kezelésben).
2. *Dr. Bécsi András, Dr. Tamás György, Dr. Weninger Tibor, Dr. Répássy Dénes:* Transperitonealis versus egyszerű nephrectomia.
3. *Dr. Fülöp József, Dr. Hetényi Gábor, Dr. Szentpéteri Imre* (MSD): az osteoporosis jelene és jövője.
Üléselnök: *Dr. Raposa Tibor* egyetemi magántanár.

A **Szolnoki MÁV Kórház- és Rendelőintézet** tudományos programja az 1999/2000. tanévben
1999. november 3-án szerdán 18.00 órakor.
Dr. Czifra Marianna (Reumatológiai Osztály) Az osteoporosis, mint népbetegség
Fodorné Katona Ágnes (Reumatológiai Osztály) A mozgás szerepe az osteoporosis prevenciójában
Józsa Jánosné (Dietetikai Szolgálat) A csontritkulás diétája
Benkő Béláné, Boricsné Sápi Anna (Laboratórium) OLYMPUS AU 400 klinikai kémiai automata laboratóriumunkban, tapasztalatok, módszer adaptációk

---

Az **ErgoScience** ezúton meghívja Önöket az *1999. november 22-én,* az ORFI Lukács Klub termében (Bp. Frankel Leó u. 25–27. 1023) *10 óra 30 perckor* kezdődő, cégünk megalapítója és egyben elnök asszonya, Deborah E. Lechner által tartandó előadásra.
Lechner asszony (PT, MS) az Egyesült Államokban és nemzetközileg is igen elismert fizioterapeuta (physical therapist). Szakterületei az ipar területén dolgozók rehabilitációja, a fizikai képesség felmérése és a munkaköri követelmények vizsgálata.
Az előadás betekintést kíván nyújtani a rehabilitáció azon területébe, melynek alanya a balesetet szenvedett munkavállaló. Ennek keretében két fontos témakörről a Fizikai képesség felméréséről és a Munkaköri követelmények megállapításáról hallhatnak információkat a résztvevők Lechner asszony e két területen használatos felmérések és tesztek megalapozottságát és megbízhatóságát vizsgáló kutatások eredményeiről is tart egy rövid beszámolót. Ezek után az előbb említett felméréseket követő, különböző kezelési módokkal ismerkedhetnek meg a hallgatók.
Az előadás témakörei a következők lesznek: 1. A kezelés folyamata, 2. Fizikai képesség felmérése, 3. Munkaköri követelmények megállapítása, 4. A balesetet szenvedett munkavállaló rehabilitációs programjának kialakítása.
A belépés díjtalan.
További információkért kérjük forduljanak: ErgoScience Europe, Hild Gabriella (Pécs, Kőrösi Cs. S. u. 6/A. 7633). Tel./Fax: 72-259-561,
E-mail: gabohild@hotmail.com

Másfél éves, megkímélt, hordozható, kétfejes (hasi-, hüvelyi-) ultrahang eladó. Telefon, üzenet: 06/20/9546-304 egész nap.

XIII. ker. Csanády u. elején, 1 szoba + hall, 40 m^2-es, teljesen felújított lakás orvosi rendelőnek kiadó.
Tel.: 329-4433.

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvosi rendszer egyben. Az összes jelentést automatikusan elkészíti (50 000 Ft). Karbantartással csak 30 000 Ft! Kérje ingyenes, postai demoverziónkat.
(1) 256-7076, (20) 9686-373,
(1) 418-0270, (20) 9524-536

A **Fodor József Országos Közegészségügyi Központ** jubileumi tudományos ülést rendez. *1999. november 4-én, csütörtökön* a Fodor-teremben (Budapest, IX. Nagyvárad tér 2.) **Országos Munkaegészségügyi intézet életre hívásának 50. évfordulója** alkalmából.
Program:
Az Intézet története –
Prof. Dr. Ungváry György
Az üzemegészségügy és az Országos Munkaegészségügyi Intézet kapcsolata – *Dr. Béleczki Lajos*
Az Országos Munkaegészségügyi Intézet szerepe a bányász szilikózis felszámolásában – *Prof. Dr. Mándi András*
A Fodor József Országos Közegészségügyi Központ Országos Munkahigiénés és Foglalkozás-egészségügyi Intézetének jelene és jövője –
Dr. Galgóczy Gábor
Sugár- és munkaegészségügy kapcsolata – *Prof. Dr. Köteles György*
Környezetegészségügy és munkahely – *Dr. Dura Gyula*
Élelmezéshigiéne és munkaegészségügy – *Dr. Rodler Imre*
Munkahelyek kémiai biztonsága –
Dr. Tompa Anna

Az Orvosi Hetilap 39. számában a hírek rovatban megjelent az *„Izotóp technika intraoperatív alkalmazása a korszerű daganatsebészetben"* címmel *1999. október 27-én* tartandó konferencia bemutató.
A részvételi díj helyesen: **1000,– Ft**, amely összeg a helyszínen fizetendő.

Az Orvosi Hetilapot tulajdonló **Markusovszky Lajos Alapítvány** megújult kuratóriuma *1999. szeptember 28-án* tartotta őszi ülését. Ezúton közöljük a kuratórium névsorát:

Elnök:	LAMPÉ LÁSZLÓ DR. egyetemi tanár
Tagok:	DOBOZY ATTILA DR. akadémikus, egyetemi tanár KELLER LÁSZLÓ DR. c. egyetemi tanár (képviselő) LENGYEL GABRIELLA DR. egyetemi adjunktus (képviselő) MÉHES KÁROLY DR. akadémikus, egyetemi tanár OLÁH ÉVA DR. egyetemi tanár PAPP GYULA DR. akadémikus, egyetemi tanár
Alapítók:	CSOMÓS GÉZA DR. c. egyetemi tanár FEHÉR JÁNOS DR. egyetemi tanár

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Dr. Diósszilágyi Sámuel Kórház-Rendelőintézet (6900 Makó, Kórház u. 2.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet a *Sebészeti Osztályon osztályvezető főorvos* részére.
Pályázati feltétel:
- általános orvosi diploma,
- szakirányú szakvizsga,
- 10 éves szakmai gyakorlat.

Előnyt jelent: traumatológiai jártasság, nyelvismeret.
Pályázathoz csatolandó:
- 1 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
- OONY-ba vételi és MOK tagsági igazolvány másolata,
- részletes szakmai önéletrajz,
- tudományos tevékenységek és publikációk jegyzéke,
- az osztály vezetésére vonatkozó szakmai és gazdálkodási elképzelések, beleegyező nyilatkozat, hogy a pályázati anyagot az elbírálásban résztvevők és a szakmai kollégium betekintésre az adatvédelmi törvény szerint igénybe vehesse.

Bérezés Kjt., illetve megegyezés szerint.
Benyújtási határidő: az Egészségügyi Közlöny megjelenésétől számított 15 napon belül.
Érdeklődés és benyújtás: Dr. Takáts István főigazgató főorvos;
Tel.: 62/210-117.

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat (1095 Budapest, Mester u. 45–49.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet a *radiológiai szakrendelés ellátására 2 fő szakorvos* részére.
Pályázati feltételek:
- orvosi diploma,
- radiológusi szakvizsga,
- ultrahangos vizsgálatok során szerzett gyakorlat,
- szakmai önéletrajz,
- erkölcsi bizonyítvány.

Előnyt jelent mammográfiás vizsgálatok során szerzett gyakorlat.
Jelentkezési határidő: a megjelenéstől számított 30 nap.
Bérezés a Kjt., illetve megegyezés szerint. Az állás azonnal betölthető.
Pályázat benyújtása: Dr. Bodnár Attila igazgató főorvos titkársága.

Lumniczer Sándor Kórház Rendelőintézet (9330 Kapuvár, Dr. Lumniczer S. u. 10.) pályázatot hirdet:
Tüdőbeteggondozó: vezető főorvos.
Feltétel: pulmonológiai szakvizsga, legalább 10 éves szakmai gyakorlat, vezetői jártasság.
Szülészeti–Nőgyógyászati Osztály, Belgyógyászati Osztály, Csecsemő- és Gyermek Osztály: 1–1 fő kezdő szakorvos, vagy közvetlen szakvizsga előtt álló.
Érdeklődés: Dr. Ballagi Farkas igazgató főorvos, Tel.: 96/241-222

Az **MH Központi Honvédkórház** főigazgatója a *Bőrgyógyászati Osztályon megüresedett szakorvosi helyre* felvételt hirdet.
Bérezés megegyezés szerint.
Jelentkezni a Humán Osztályon lehet.
Cím: 1134 Budapest, Róbert K. krt. 44., Tel.: 350-0611.

Budapesti kórház Gyermekosztálya ügyeleti szolgálat ellátására *gyermekorvost* keres. Bérezés megegyezés szerint. Tel.: 269-4263.

A **Pest Megyei Flór Ferenc Kórház** orvos igazgatója pályázatot hirdet:
Neurológiai Osztályra orvosi állás betöltésére, határozatlan idejű szerződéssel.
Az állásra neurológus szakorvosok, stroke érdeklődésű belgyógyászok, vagy szakvizsga előtt álló orvosok pályázatát várjuk. A 80 ágyas osztály általános neurológiai és stroke betegek ellátásával foglalkozik.
A pályázatokat dr. Marczell Mihály orvos igazgatóhoz kell benyújtani.
Cím: 2143 Kistarcsa, Semmelweis tér 1.

Római parti holisztikus szemléletű, több szakmás magánorvosi rendelőnk, több éves gyakorlattal rendelkező szakorvosokat és fogszakorvost keres.
Jelentkezni lehet a 06-20-9603-358-as telefonon.

Budapest XII. kerületi magánklinikai vállalkozás orvosokat keres. Elegáns környezet, korszerű infrastruktúra.
Érdeklődés: 06-309-323-800-as telefonon

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

szakmai programjait, valamint egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok, ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelemig térítésmentesen közöljük

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemig.

Miért

Monopril®

fosinopril

Mert:

- *Bizonyítottan 24 órás hatású vérnyomáscsökkentő*[1]
- *Hatékonysága a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelése során is igazolódott*[2,3,4].
- *A különleges ACE- gátló, amely kompenzációs exkréciós mechanizmussal rendelkezik*[5,6].
- *A legegyszerűbben adagolható ACE-gátló: a kezdő (10mg) és a fenntartó dózis megegyezik mindkét indikációban, idős betegek esetében is.*[7]
- *Különösen jól alkalmazható a vesefunkció beszűkülése mellett.*
  - *Krónikus szívelégtelenségben*
  - *Diabéteszes hipertóniában*
  - *Idős hipertóniásoknál*

Irodalom:

1 *Ford NF, Fulmar IE, Nichola PS, at al, Clin Cardiol 1993; 16:324-330.*

2 *Magnani B, Magelli C,Rulli R, et al, 2nd Meeting of the Working Group in Heart Failure 1977: Abstract P138.*

3 *Brown EJ, Chew PH, Maclean A et al, Am J Cardiol 1995; 75: 596-600.*

4 *Magnani B, Magelli C, Andreoli,L, et al, 2nd Meeting of the Working Group in Heart Failure 1997: Abstract P136.*

5 *Ford NF, Lasseter KC, Van Harken DR, et al. J Clin Pharmacol 1995; 35:145-150.*

6 *Mancia G, Giannattasio C, Grassi G, Am J Hypertens 1997.*

7 *Monopril® Alkalmazási előirat (1898/40/98).*

Bristol-Myers Squibb
Worldwide Medicines Group

Pharmavit Rt/Bristol-Myers Squibb Company
2112 Veresegyház, Lévai u. 5.
Tel.: 06-28-385-960

Pharmavit Rt.
A Bristol-Myers Squibb Company

Amaryl®

Glimepirid

1mg, 2mg, 4mg tabletta

Segítség az édes élethez!

Hoechst Marion Roussel

Hoechst

Hoechst Marion Roussel
a Hoechst gyógyszervállalata

Hoechst Marion Roussel
Szolgáltató Kft.
1036 Budapest, Lajos u. 48-66.
Tel.: 250-8320, Fax: 250-8325

1999. október 31.
140. évfolyam 44. szám

VI

295 Ft

Orvosi Hetilap

44

99

Az otosclerosis patogenezisének és klinikumának modern szemlélete: a gyógyszeres terápia lehetőségei
Szekanecz Zoltán dr., Szekanecz Éva dr., Morvai Krisztina dr., Rácz Tamás dr., Szegedi Gyula dr., Sziklai István dr. 2435

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A T-sejt receptor γ-génátrendeződés vizsgálata lymphoproliferativ kórképekben polimeráz láncreakció segítségével
Nagy Mónika dr., Fehér Katalin dr., László Terézia dr., Szomor Árpád dr., Losonczy Hajna dr., Kelényi Gábor dr., Matolcsy András dr. 2441

ÚJABB TERÁPIÁS ELJÁRÁSOK

Endoszkópos gumigyűrűzés szerepe a nyelőcső-varicositas, -ruptura kezelésében
Solt Jenő dr., Bajor Judit dr., Anga Béla dr. 2445

KAZUISZTIKA

Malignus tumor képében jelentkező hasi actinomycosis – esetismertetés és irodalmi áttekintés
Molnár Tamás dr., Nagy Attila dr., Ligeti Erika dr., Gyulai Csaba dr., Márton János dr., Nagy Ferenc dr. 2453

HORUS

A reneszánsz tudományának néhány jellegzetessége
Kemenes Pál dr. 2457

A szív ábrázolása a magyar orvosi érmeken
Szállási Árpád dr. 2461

ORVOSI SZAVAINK MITOLÓGIÁJA

Istenek–Formák–Funkciók
Lozsádi Károly dr. 2465

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2467

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 2485

BESZÁMOLÓK 2486

KÖNYVISMERTETÉSEK 2489

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2493

GYÓGYSZERHÍRADÓ 2494

HÍREK 2495

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2495

Springer

Markusovszky Alapítvány

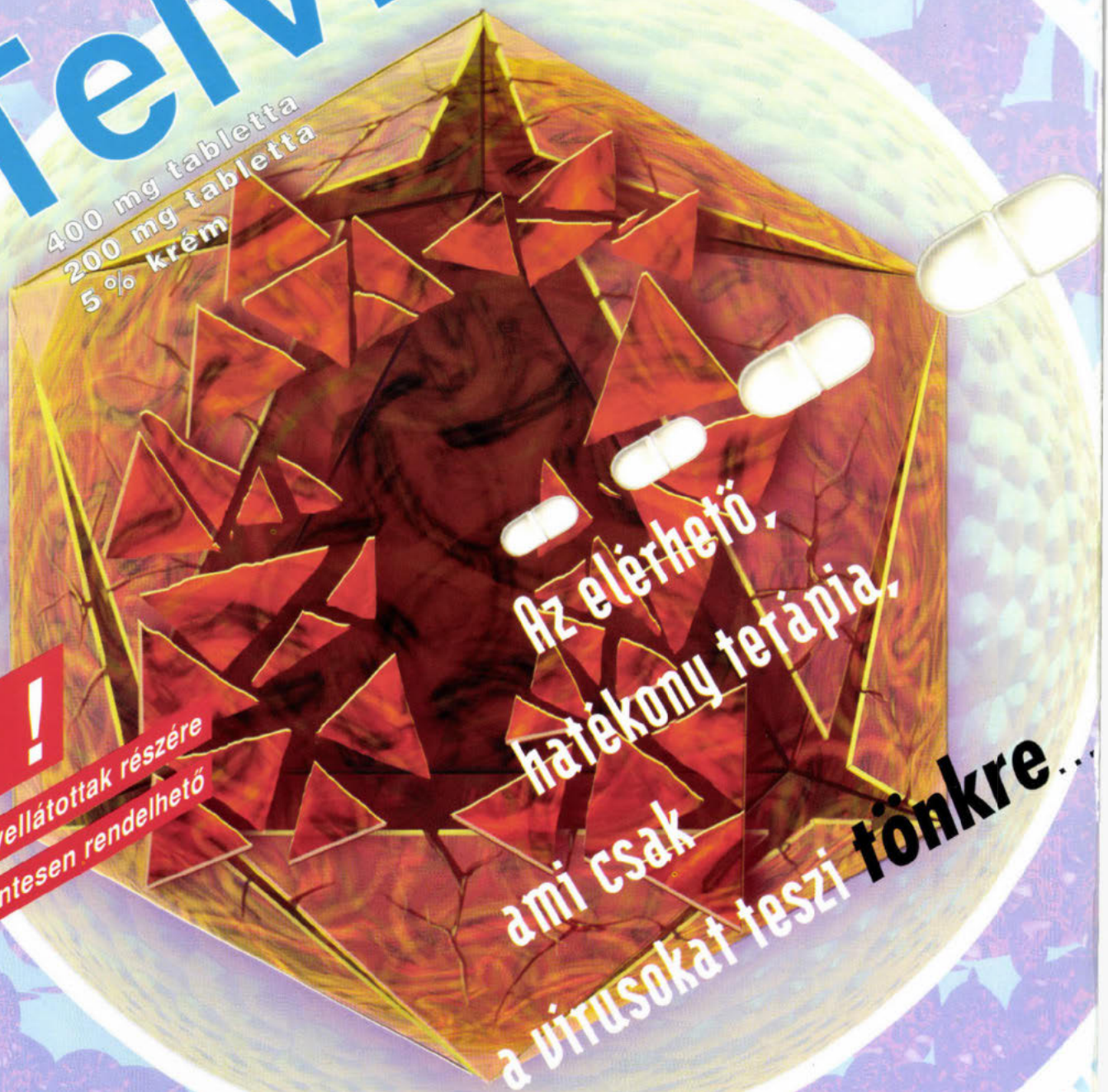
ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA

ORV. HETIL. HU ISSN 0030–6002 140 (1999) 44 • 2433–2496 • Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica

Telviran®

aciklovir

400 mg tabletta
200 mg tabletta
5 % krém



Az elérhető, hatékony terápia, ami csak a vírusokat teszi tönkre...

ÚJ!

Közgyógyellátottak részére térítésmentesen rendelhető

További információ

EGIS

EGIS Gyógyszergyár Rt.
Termék Osztály
tel :260-2282 fax: 265-2192

Kérjük olvassa el az alkalmazási előírást!

Hungarian Medical Journal

October 31., 1999. Volume 140. No. 44.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

New aspects in the pathogenesis and clinical characteristics of otosclerosis: possibilities of drug therapy
Szekanecz, Z., Szekanecz, É., Morvai, K., Rácz, T., Szegedi, Gy., Sziklai, I. 2435

ORIGINAL ARTICLES

Analysis of the T-cell receptor γ gene rearrangement in lymphoproliferative disorders using polymerase chain reaction
Nagy, M., Fehér, K., László, T., Szomor, Á., Losonczy, H., Kelényi, G., Matolcsy, A. 2441

NEW THERAPEUTIC METHODS

The role of varix ligation in the therapy of esophageal varices and rupture
Solt, J., Bajor, J., Anga, B. 2445

CASE REPORTS

Abdominal actinomycosis presenting as a malignant tumor – case report and review of the literature
Molnár, T., Nagy, A., Ligeti, E., Gyulai, Cs., Márton, J., Nagy, F. 2453

HORUS

Some Characteristics of Science in the Renaissance
Kemenes, P. 2457

Depicting Heart on Hungarian Medals in Medical History
Szállási, Á. 2461

MYTHOLOGY OF OUR MEDICAL WORDS

Gods – Forms – Functions
Lozsádi, K. 2465

FROM THE LITERATURE 2467

LETTERS TO THE EDITOR 2485

CONGRESS REPORTS 2486

BOOK REVIEWS 2489

CONGRESS CALENDAR 2493

DRUG NEWS 2494

NEWS 2495

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Springer Orvosi Kiadó Kft.
Előfizethető a kiadónál (1088 Budapest, Múzeum utca 9., telefon: 266-0958, telefax: 266-4775), postautalványon vagy átutalással a kiadó 11704007-20179269 sz. OTP-nél vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 12 750,– Ft,
félévre 6375,– Ft,
negyedévre 3190,– Ft.
Egyes szám ára 295,– Ft
Subscription with postage and handling: DEM 300 per vol.

Orvosi Hetilap

140. évfolyam 44. szám – 1999. október 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
Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc 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.

Szerkesztőségi főmunkatársak – Senior editors
Papp Miklós dr. és Regöly–Mérei János dr.

Szerkesztők – Editors
Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Hagymási Krisztina dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board
Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr. és Sótonyi Péter dr.

Elnök – President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.
A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: http: // www. pro-patiente. hu
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 99. 5985
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 – ISSN 0030–6002

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

TRI-REGOL®

JÓ VÁLASZTÁS, MERT

- *alacsony hormontartalmú*
- *fázikus készítmény,*
- *megbízható kontraceptív hatás, valamint*
- *kiváló cikluskontroll jellemzi, és*
- *széles korhatár között alkalmazható.*

JÓ VÁLASZTÁS, MIVEL

- *megújult – drazsé formában,*
- *új, megváltozott csomagolásban kerül forgalomba: könnyen kezelhető szedési sorrend látható a bliszteren és gyógyszertartótok is található a dobozban.*

JÓ VÁLASZTÁS, HISZEN

- *a gyártás kezdete óta közel 1 milliárd darab tabletta került forgalomba,*
- *Magyarországon a fogamzásgátlót szedő nők 40%-a használja és*
- *a Richter Gedeon Rt. a világ 27 országába exportálja.*

„A virágnak megtiltani nem lehet...”!

RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.
Postacím: 1475 Bp. 10., Pf. 27.
Tel.: 431-4000
Bővebb felvilágosításért forduljon osztályunkhoz:
RICHTER GEDEON Rt. Nőgyógyászati Marketing Osztály
1103 Budapest, Gyömrői út 44.
Telefon: 431-4388; Fax: 431-4449

Az otosclerosis patogenezisének és klinikumának modern szemlélete: a gyógyszeres terápia lehetőségei

Szekanecz Zoltán dr.[1], Szekanecz Éva dr.[2], Morvai Krisztina dr.[1,2], Rácz Tamás dr.[2], Szegedi Gyula dr.[1] és Sziklai István dr.[2]

Debreceni Orvostudományi Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Szegedi Gyula dr.)[1]
Fül-Orr-Gége Klinika (igazgató: Sziklai István dr.)[2]

Az otosclerosis multifaktoriális kórkép, amelynek kialakulási mechanizmusaira nézve számos elmélet született az elmúlt egy-két évtizedben. Minthogy igen súlyos, halláskárosodáshoz vezető belsőfül-megbetegedéssel állunk szemben, és a sebészi kezelés nem mindig eredményes, illetve nem minden esetben kivitelezhető, indokolt a kórképpel kapcsolatos modern adatok áttekintése. Ezzel nemcsak az otosclerosis patogenezisének megértése válik teljesebbé, hanem a betegség diagnosztikájára, és főleg esetleges gyógyszeres terápiájára vonatkozóan nyerhetünk értékes adatokat. A szerzők ebben a munkában bemutatják az otosclerosis kialakulásában szerepet játszó genetikai, infektív, immunológiai, gyulladásos, illetve a csontanyagcsere kóros megváltozását kiváltó mechanizmusokat. Úgy tűnik, hogy genetikai prediszpozíció és valamilyen, legnagyobb valószínűséggel morbilli infekció együttesen vezet a stapes, majd a cochlea területén zajló csontreszorpcióhoz, az ezt követő spongiosishoz, fibrosishoz, majd elcsontosodáshoz. Ugyancsak több adat szól amellett, hogy az immunológiai folyamatok központi szerepet játszanak a betegség kialakulásában, és bizonyos autoantitestek jelenléte alapján az otosclerosist több szerző is autoimmun betegségnek tartja. A klasszikus diagnosztikai módszerek (audiometria, röntgen) mellett újabb képalkotó eljárások (CT, MRI, szcintigráfia) nyernek teret az otosclerosis pontosabb lokalizálásában. A sebészi terápia elégtelensége vagy akadályai esetén konzervatív, gyógyszeres kezelési módok, elsősorban a csontanyagcserére ható szerek, illetve gyulladásgátlók, immunszuppresszív gyógyszerek alkalmazhatók a korai eredményesség reményében.

Kulcsszavak: otosclerosis, morbilli, gyulladás, fibrosis, osteoporosis

New aspects in the pathogenesis and clinical characteristics of otosclerosis: possibilities of drug therapy. Otosclerosis is a multifactorial disease. A number of theories on the pathogenesis of this disease have been established in the last decades. It is important to review recent data on the pathogenesis of otosclerosis as it is a severe inner ear disease leading to deafness in the majority of cases. Surgical therapy is not always successful or feasible. In this review, authors describe the most relevant genetic, infective, immunological, inflammatory factors, as well as the impaired bone metabolism underlying the pathogenesis of otosclerosis. It is likely that genetic predisposition associated with morbilli infection may lead to bone resorption in the stapes and cochlea followed by spongiosis, fibrosis and sclerosis. It has been suggested that immunological mechanisms play a central role in the development of the disease. Some authors consider otosclerosis as autoimmune disorder based on the presence of several autoantibodies. Apart from classical diagnostic methods, such as audiometry and X-ray, novel radiological techniques including CT, MRI or radionuclide scan are helpful in the localization of otosclerosis. As surgery is sometimes contraindicated or unsuccessful, drug therapy including the use of anti-osteoporotic on non-steroidal antiinflammatory drugs may be administred, especially in the early phase of the disease.

Key words: otosclerosis, morbilli, inflammation, fibrosis, osteoporosis

Az otosclerosis a halláskárosodás egyik fontos, és igen nehezen kezelhető oka (1, 44). A betegség a belső fülben zajlik, ahol a hallócsontláncolat kóros átépülése jön létre. Morfológiailag a stapes elcsontosodása következtében a környezetébe fixálódhat. A kezdeti, hallócsontocskákat érintő ún. „stapedialis" típusú otosclerosis súlyos esetben a cochleára is kiterjedhet („cochlearis" típus) (1, 18, 46). Az otoscleroticus átépülési gócok jellegzetes elhelyezkedési helyei az ovális ablak, a stapes-fülke és a promontorium (1). Mindezek következtében különböző fokú hallásromlás jöhet létre, az enyhe vezetéses halláscsökkenéstől akár a teljes süketségig. A halláscsökkenés foka jól korrelál az elcsontosodási folyamat kiterjedtségével (18).

Az otosclerosis leggyakrabban a 20. és 40. életév közt fordul elő, és a nők 1,6–2-szer gyakrabban érintettek, mint a férfiak (1, 26, 35). A kórkép patogenezise sok tekintetben máig sem tisztázott. A mai felfogás szerint az otosclerosis multifaktoriális eredetű kórkép, amelynek kialakulásában feltehetően genetikai tényezők, infektív ágensek, a valószínűleg utóbbiak által kiváltott gyulladásos,

Rövidítések: ANA = antinukleáris antitest; cAMP = ciklikus adenozin-monofoszfát; cGMP = ciklikus guanozin-monofoszfát; DHEAS = dehidroepiandroszteron-szulfát; DNS = dezoxiribonukleinsav; ECM = extracelluláris matrix; FGF = fibroblaszt növekedési faktor; CAG = glükózaminoglikán; HLA = humán leukocita antigén; HRCT = magas felbontású komputertomográfia; IL = interleukin; PCR = polimeráz láncreakció; RNP = ribonukleoprotein; TNF = tumor nekrózis faktor

immunpatogenezisű folyamatok, fibrosis, a csont- és matrixanyagcsere zavarán alapuló kóros csontátépülés, hormonális és idegi faktorok játszanak szerepet. Mivel az immunológiai folyamatok, mint látni fogjuk, központi szerepet játszanak az otosclerosis lefolyásában, valamint számos autoantitest is kimutatható ezen betegekben, az otosclerosist több szerző tulajdonképpen autoimmun kórképnek tartja (összefoglaló: 1, 9, 21, 25, 37).

Hisztopatológiai szempontból a betegségnek legalább három fázisa van (18, 48):

1. A lézió területén legkorábban mononukleáris leukociták (monocita/makrofágok) jelennek meg, ami egy korai, gyulladásos szakasz meglétére utal. Ezzel párhuzamosan, a leukociták mediátorai és az általuk aktivált osteoclastok révén osteolysis következik be.

2. Ezt követően a csonthiányok területén kötőszövetes átalakulás, az ún. „szivacsos chondrificatio" zajlik, amelyet fibrosis is kísér. Utóbbira utal az ebben a fázisban jelen lévő fibroblastok nagy száma.

3. Végül az elcsontosodás (ossificatio) indul meg, ami együtt jár az aktivált osteoblastok és osteoclastok beáramlásával.

Az elmúlt években egyre több adat utal arra, hogy az otosclerosis – genetikai, hisztopatológiai és klinikai jellegzetességei alapján – sok tekintetben hasonlít az osteogenesis imperfecta enyhébb formáihoz (23). Erre a későbbiekben részletesebben kitérünk.

A következőkben részletesen tárgyaljuk a kórkép patogenezisére vonatkozó legújabb adatokat. Kitérünk a genetikai meghatározottság, infekciók, immunológiai mechanizmusok, hormonális és idegrendszeri faktorok, kóros matrix- és csontanyagcsere szerepére. Kitérünk néhány új diagnosztikus eljárás ismertetésére is. Ami pedig a terápiát illeti, bár manapság is a műtéti megoldás az elsődleges választás, ez eredménytelen lehet, emiatt kísérletek folynak olyan gyógyszerekkel is, amelyek ezen patológiás folyamatokat lelassíthatják. Az első (és tudomásunk szerint máig az egyetlen), az otoscleroticus folyamat potenciális gyógyszeres kezelési lehetőségeit összefoglaló hazai közleményt 1982-ben *Ribári* publikálta (28). Az azóta eltelt 17 év alatt számos új lehetőség adódott. Ezért a közlemény végén számos gyógyszer, elsősorban osteoporosisban alkalmazott, de otosclerosisban is kipróbált antireszorptív és más szerek hatásait tárgyaljuk.

Az otosclerosis patogenetikai tényezői

1. Genetikai faktorok

Az otosclerosist már a XIX. század közepétől öröklődő vagy legalábbis családi halmozódást mutató betegségnek tartották (35). A genetikai meghatározottságára utal, hogy a kórkép autoszomális domináns öröklésmenetet mutat inkomplett génátvitellel (35). A fentiekben már említett női dominancia is a genetikai tényezők szerepét sugallja (26); bár, mint látni fogjuk, a női túlsúly hátterében hormonális okok és a vírusinfekciókra való bizonyos női hajlam is állhat (49). A japán populációban 62 otosclerosisos beteg HLA-A, -B, -C és -DR tipizálását elvégezve a HLA-Aw33 asszociációt 24% körülinek találták, míg az egészséges populációban ez csak 9,5% (24). Összességében több mint 150 családot elemezve megállapították, hogy bár kétségtelen az öröklődés szerepe az otosclerosis kialakulásában, a kórkép rendkívül heterogén, ami egyéb, nem genetikai tényezők jelentőségére mutat rá (35).

Az elmúlt években a molekulárgenetikai módszerek alkalmazása még közelebb vitt bennünket az otosclerosis genetikájának megértéséhez. Kiderült, hogy ezen betegekben, hasonlóan az osteogenesis imperfecta bizonyos formáiban szenvedőkhöz, az I. típusú kollagén COL1A1 génjének mutációkon alapuló polimorfizmusa mutatható ki (23). Az otosclerosis szempontjából halmozódást mutató családok vizsgálatakor az is kiderült, hogy az autoszomális dominánsan, csökkent penetranciával öröklődő „otosclerosis gén" a 15. kromoszóma hosszú karján foglal helyet (44).

2. Infektív ágensek

Az otosclerosisos betegek sebészileg eltávolított stapeséből készített csontfragmentumok több mint 90%-ában a léziók területén a paramyxovírus, kiemelten a kanyaróvírus DNS-ét és fehérje antigénjeit is sikerült kimutatni polimeráz -láncreakció (PCR), illetve immunhisztokémiai eljárásokkal. Paramyxovírus-részecskéket elektronmikroszkóppal is detektáltak az otosclerosisos gócokban. Ugyanazon betegek egyéb szöveteiből ezen vírusszekvenciák hiányoztak. A betegek mintegy felének vérplazmájában és a perilimfában kanyaróvírus elleni IgG típusú antitesteket is detektáltak (1, 2, 25). Mivel a nők gyakrabban fertőződnek morbillivírussal, mint a férfiak, más tényezők mellett ez is szerepet játszhat az otosclerosis női dominanciájában (1).

Mivel felmerült egyéb vírusok patogenetikai szerepe is (9), adenovírus, influenza A- és B-, parainfluenza-, mumpsz-, RS-vírus és Epstein–Barr-vírus antigéneket kerestek otoscleroticus betegek izolált stapes-mintáin. Mindössze egyetlen, RS-vírus pozitív mintát találtak (34).

3. Immunpatológiai és gyulladásos mechanizmusok

Az immunológiai folyamatok otosclerosisban játszott központi szerepére utal már az is, hogy a betegség legkorábbi szakában a stapes-talp területén limfocitákból, plazmasejtekből, monocita/makrofágokból, hízósejtekből álló gyulladásos infiltrátum mutatható ki (18). A makrofágok felszínükön fokozott mennyiségben expresszálják az I. és II. típusú hisztokompatibilitási (HLA) antigéneket, és a velük kontaktusban álló T-limfociták felszínén nagyszámú αβ T-sejt-receptort detektáltak (1, 2). Az otoscleroticus lézió területén a C3 komplement faktor depozíciója, IgG tartalmú immunkomplexek lerakódása, továbbá az osteoblastok és porcsejtek fokozott β2-mikroglobulin-termelése is megfigyelhető (1). Mindezen immunpatológiai mechanizmusok mellett az otosclerosis a HLA-Aw33 antigénnel való, fent említett, legalábbis Japánban megfigyelhető asszociációja is immunpatogenezisű kórképre utal (24).

Ki kell emelnünk, hogy több szerző felvetése szerint az otosclerosis autoimmun betegségnek tekinthető (5, 14, 37). Ebben a betegségben ugyanis különböző típusú antitestek jelennek meg. A betegek 48%-ában antinukleáris faktor (ANA) pozitivitást észleltek, a kontrollokban mért

5%-hoz képest. A betegek szérumában elsősorban natív DNS és ribonukleoprotein (RNP) elleni autoantitesteket detektáltak. Az ANA jelenléte és a cochlearis funkció károsodás között szignifikáns korrelációt mutattak ki (13). A szövetspecifikus autoantitestek közül az otosclerosisos betegek szérumában II. és IX. típusú kollagén-, valamint porcsejtellenes autoantitestek jelennek meg (14). Ismeretes, hogy a stapes elsősorban II. típusú kollagént tartalmaz. Az aktív otoscleroticus fókuszokkal rendelkező betegekben ezen autoantitestek titere emelkedett az egészségesekéhez képest (5, 14, 36). A fentiekben már említettük, hogy a kanyaróvírus ellen is antitestek termelődnek ezen betegek szérumában és perilimfájában (1, 2, 25). Újabb adatok arra is utalnak, hogy az autoantitestek megjelenése összefügg a betegség fennállásának idejével. Egy munkacsoport vizsgálataiban az anti-DNS és a II. típusú kollagén elleni autoantitestek kóros szintje csak a 3–5 éve otosclerosisban szenvedő betegek szérumában volt kimutatható. Ezen adat arra utal, hogy a korai fókusz területén zajló felgyorsult kötőszöveti metabolizmus következtében kialakuló fokozott antigénprodukció csupán átmeneti autoantitest-választ vált ki (20). Az immunszerológiai vizsgálatoknak tehát valószínűleg a betegség korai szakaszában van jelentőségük, amikor ez a felfokozott szöveti katabolizmus megfigyelhető.

Egy munkacsoport teljes antigénpanelt izolált tengerimalacok belső füléből, az antigenikus struktúrákat szétválasztották, majd immunoblot-technikával humán szérumban levő autoantitestek jelenlétét vizsgálták az adott tengerimalac belsőfül antigénekkel szemben (6). Belsőfül-megbetegedésben szenvedő egyének 39%-ában egy 30 kD-os és/vagy egy 58 kD-os antigénnel szembeni autoantitestet detektáltak. Az utóbbi autoantitestet szinte kizárólag idiopathiás progresszív halláscsökkenésben szenvedő betegek szérumában mutatták ki (6). Több immunpatogenezisű belsőfülbetegséget együtt tekintve, az ilyen betegek 53%-ának plazmájában találtak antitestet tengerimalac belsőfül antigénekkel szemben. Ezzel szemben 10, belsőfül-megbetegedésben nem szenvedő kontroll egyénből egyetlen esetben sem találtak pozitív szérumot (40).

A Palmerston North egértörzsre a spontán autoimmun betegség kialakulása jellemző. Ezen egértörzsben a szisztémás autoimmun kórképek mellett otosclerosis is előfordul, de nem találtak összefüggéseket a két folyamat patogenezise között. Bár a szisztémás folyamat komplementkonszumpcióval jár, komplementlerakódást immunhisztokémiai módszerrel nem sikerült detektálni az otoscleroticus gócokban. Valószínű tehát, hogy az otosclerosist kísérő lokális immunreakció kialakulásában a szisztémás autoimmun folyamat mellett más tényezők is részt vesznek (45).

Külön figyelem fordult a gyulladásos mediátorok, így a citokinek, növekedési faktorok, prosztaglandinok, proteolitikus enzimek felé (9). Egy munkacsoport az otoscleroticus betegek szérumában a tumornekrózis faktor (TNF)-α és interleukin (IL)-1β szintjét emelkedettnek találta az egészségesekhez képest (7). A már említett autoimmun Palmerston North egértörzsben immunhisztokémiai reakcióval fokozott mennyiségű, a fibrosisban alapvető szerepet játszó bázikus fibroblast növekedési faktort (bFGF) mutattak ki az otosclerosisos fókusz területén, más kontroll egértörzsekhez képest (45). A kóros prosztaglandin-anyagcsere szerepére utal, hogy az otoscleroticus csontban a lézió területén kimutatható makrofágok, fibroblastok és osteoclastok nagy mennyiségű ciklooxigenázt termelnek (12). Ezek alapján nem véletlen, hogy a prosztaglandin antagonista indomethacinum terápiás hatását mutatták ki a II. típusú kollagén által indukált otosclerosisszerű patkánymodellben (12).

Végül ki kell térnünk arra is, hogy *Sziklai és mtsai* egy ún. „otoscleroticus peptidet" izoláltak otosclerosisos betegek perilimfájából és stapeséből. Ezen peptid tengerimalac külső szőrsejtek elektromotilitására gyakorolt hatásának vizsgálatakor a peptid kalciumdependens módon csökkentette a sejtek elektromotilitásának transzferfunkcióját (41). Ez az adat újabb adalék az otosclerosishoz társuló idegi eredetű halláscsökkenés molekuláris mechanizmusának jobb megértéséhez.

4. Kóros csontanyagcsere

Az otosclerosis és a kóros csontanyagcsere kapcsolata régóta ismert. *Kelemen* 1970-ben Paget-szerű hisztomorfológiai elváltozásokat talált az otosclerosisos hallócsontban (15). A kóros csontanyagcsere celluláris hátterében az osteoblastok és osteoclastok aktiválódása áll, amelyet valószínűleg az otosclerosisos fókuszban nagy számban fellelhető mononukleáris leukociták mediátorai okoznak. Közvetlenül a monocita/makrofágok megjelenése után már osteoblastok és osteoclastok is kimutathatók a lézió helyén (1, 2).

A csontsejteken át történő szignálátviteli mechanizmusok otosclerosisban betöltött szerepét is többen, köztük hazai szerzők vizsgálták. *Ribári és mtsai* az izolált otoscleroticus hallócsontocskák ciklikus AMP- (cAMP) tartalmát 40–50-szer magasabbnak találták, mint a normál csontokét (28). Ugyanezt tapasztalták a ciklikus GMP (cGMP) esetében is, bár a cGMP-tartalom mind az otosclerosisos, mind a normál hallócsontocskákban alacsonyabb volt, mint a corticalis csontok esetében. A cAMP szerepére utalnak mások vizsgálatai is. A kalcitonin receptoron át történő jelátvitel is adenilátciklázhoz kapcsolódik (22). A károsodott szignáltranszdukcióra utal, hogy kalcitonin-stimulációt követően az otosclerosisos betegek csontsejtjeiben in vitro a kalciuminflux lassabban alakul ki és elhúzódóbb, mint normál csontsejtkultúrában (22).

A károsodott extracelluláris matrix (ECM) anyagcserére utal, hogy az otoscleroticus csontszövetkultúrában in vitro csökkent mértékű glükózaminoglikán- (GAG) termelést mutattak ki (19). A GAG-okon belül otosclerosisban a hialuronsav- és dermatán-szulfát-termelés relatív növekedését, ezzel szemben a heparán-szulfát- és kondroitin-szulfát-szintézis relatív csökkenését figyelték meg egészséges csonttenyészettel szemben (19). Valószínűleg a kondroitin-szulfát megváltozott anyagcseréjével kapcsolatos az otosclerosist kísérő, a bevezetésben már említett ún. „kondrifikáció", amely az osteolysist követő szivacsos átépülést jelenti a fibrosis és sclerosis előtt (48). A kóros kollagénanyag-cserére utal, hogy a reszorpciós területeken levő szöveti makrofágokban, osteoclastokban és fibroblasztokban nagy mennyi-

ségű kollagenáz termelődik (12, 32). Patkányokban a II. típusú kollagén hatására otosclerosisszerű elváltozások jönnek létre. Ezen állatokban is kimutatták, hogy a lép limfocitái olyan mediátorokat termelnek, amelyek fokozzák a makrofágok és fibroblasztok kollagenáz-termelését (12). Otosclerosisban, mint láttuk, az ECM számos komponense, így a II. és IX. típusú kollagén ellen autoimmun reakció indul be (5, 14, 37). Ugyancsak utaltunk arra, hogy ezen kórkép hátterében a kollagén anyagcsere genetikai zavara is kimutatható.

Az immunpatogenezis tárgyalásánál már utaltunk a szolúbilis gyulladásos mediátorok (citokinek, növekedési faktorok, prosztaglandinok, metalloproteinázok) szerepére. Több citokin a csontanyagcserét is befolyásolja. Az immunológiai faktorok tárgyalásánál részletesebben említettük a TNF-α, IL-1β, bFGF és prosztaglandinok patogenetikai szerepére vonatkozó adatokat (7, 12). Ismeretes, hogy az IL-1β, TNF-α, bFGF és a prosztaglandin E2 is, az osteoclastok aktiválódása révén csontreszorpcióhoz vezetnek (17). A citokinek és a hormonális faktorok között is kapcsolat van, mivel az ösztrogén- és androgénhiány részben a citokintermelés fokozása révén vezet csontreszorpcióhoz (17). A prosztaglandin antagonista indomethacinum csökkentette reszorpciós terület méretét, az osteoclastok számát és a kollagenáztermelést otosclerosisos állatmodellben (12). *Ribári és mtsai* az otoscleroticus stapes-talpban fokozott mennyiségű kollagenázt, valamint katepszin D-t és H-t mutattak ki a normál corticalis csonthoz képest (32).

5. Hormonális faktorok

A csontanyagcserére is ható hormonok közül a parathormon receptor deszenzitizációját írták le otosclerosisban (10). Ezáltal a parathormon termelődése és a csontreszorpció is fokozódik. Kimutatták, hogy a kalcitonin megváltozott termelődésének és a kalcitonin receptoron keresztül történő jelátvitelnek is szerepe van az otosclerosis patogenezisében (22). A D_3-vitamin (kolekalciferol) metabolitok, elsősorban a 25-hidroxi-D3 csökkent, és ezzel párhuzamosan az alkalikus foszfatáz emelkedett szérumszintje mutatható ki az otosclerosisos betegek jelentős részében (3). Ez a D-vitamin-hiány esetleges patogenetikai szerepére utal.

Ezen említett hormonokkal valószínűleg ellentétesen hatnak az ösztrogének. Mint láttuk, az otosclerosis női dominanciájú kórkép (26, 49) és lefolyását a terhesség súlyosbítja (49). A terhesség során halláscsökkenés léphet fel ezen betegekben. Multiparákban a halláscsökkenés valószínűsége tovább nő. Retrospektív vizsgálattal *Ribári és mtsai* az otoscleroticus betegek közül nőkben emelkedett szérum-tesztoszteron, míg férfiakban alacsonyabb dehidroepiandroszteron-szulfát- (DHEAS) koncentrációt is kimutattak (29). Mindezen adatok megerősítik, hogy a nemi hormonok súlyosbíthatják az otosclerosis lefolyását és kimenetelét (1).

6. Az idegrendszer lehetséges szerepe

Újabban a vegetatív idegrendszernek a belső fülben zajló, csontanyagcserére kifejtett szabályozó hatásaira mutattak rá. Féloldali nyaki sympathectomia után állatokban szignifikánsan megnőtt az osteoclastok száma és össz-sejtfelszíne az azonos oldali os temporale bulláiban, amely lokális csontvesztéshez is vezetett. A szerzők lehetséges okként a periostealis szimpatikus rendszer szabályozó szerepére világítanak rá (39).

7. A patogenezis áttekintése

Összességében tehát elmondhatjuk, hogy az otosclerosis, számos más autoimmun betegséghez hasonlóan, multifaktoriális eredetű. Mindenképpen lényeges a genetikai hajlam, a HLA-asszociáció jelentősége, és újabban úgy tűnik, hogy létezhet ún. „otosclerosis gén" is. Az infekció szerepét számos autoimmun, gyulladásos kórképben bizonyították. Ez otosclerosisban sincs másként: valószínűleg a morbillivírus és talán más vírusok is triggerként vesznek részt a folyamat elindításában. Az immunpatológiai kórképekben megszokott iniciáló fázis után, maga a gyulladás képezi az otosclerosis következő fázisát, amelyet gyulladásos leukocita-infiltráció, autoantitestek képződése, számos gyulladásos mediátor termelődése, és ezen mediátorok csontszövetet károsító hatása, komplement-depozíció stb. fémjelez. Végül az utolsó szakaszban – sajnos a beteget legtöbbször már ebben a fázisban látjuk – a kötőszövet anyagcserezavara, fibrosis, majd elcsontosodás jelentkezik. A folyamatok hasonló szekvenciája számos autoimmun kórképben, így rheumatoid arthritisben is megfigyelhető.

Új diagnosztikus lehetőségek

1. Modern audiológiai módszerek

Az otosclerosis hagyományos diagnosztikája a részletes audiológiai kivizsgáláson alapszik (11). A DOTE Fül-Orr-Gége Klinikáján ezen belül a tisztahangküszöb audiometriát, a tympanometriát, a kontra- és ipsilateralis stapedius reflex vizsgálatot és az otoacusticus emisszió (transiens kiváltott emisszió) mérését alkalmazzák. Minthogy ezek régen bevált módszerek, részletesebb ismertetésük nem ezen közlemény feladata. Összességében elmondható, hogy a tiszta stapedialis („fenestralis") otosclerosis esetében a tisztahang-audiometria a vezetéses halláscsökkenésre jellemző abnormalitásokat mutatják. Amikor az otosclerosisos folyamat ráterjed a cochleára, az idegi eredetű halláscsökkenés kifejlődésével együtt vestibularis tünetek és tinnitus is jelentkezhetnek (11).

Újabban a stapedius reflexvizsgálatot otosclerosisos betegek rokonain is nagy számban elvégezték, mint szűrővizsgálatot. A szerzők szerint ezzel a korai, még szubklinikus otosclerosis felismerésre nyílik mód (8). Egyes szerzők ún. háromdimenziós audiogramot tartanak igen alkalmasnak a hallásváltozások, és ezzel együtt a terápia hatékonyságának monitorozására. Ebben az esetben a betegség időtartamát az X, a hangfrekvenciát az Y, a hallásszintet a Z tengelyen ábrázolják. Így az időben bekövetkező hallásszint-változások vizuálisan jól követhetők (36).

2. Képalkotó eljárások

Az elmúlt években mind több radiológiai és izotópos módszert vezettek be az otosclerosis diagnosztikájában (21). A rendszerint már elkésett diagnózis felállítására alkalmas hagyományos röntgenvizsgálat helyett újabb

módszereket vezettek be, amelyek segítségével már nemcsak az előrehaladott otosclerosist, hanem sok esetben már a korai morfológiai eltéréseket is felismerhetjük.

A komputertomográfia (CT), különösen ennek kvantitatív, magas felbontású formája (HRCT) az általános osteoporosis-diagnosztikában is teret kapott mint denzitometriás eljárás (21, 46). Otosclerosisban a tomogramok már a korai otospongiosist is kimutathatják mind a stapedialis, mind a cochlearis lokalizációban (46). Nem véletlen tehát, hogy a HRCT a belső fülben zajló csontátépülést is igen korán jelzi, és időben a kvantitatív HRCT denzitometria eredménye sok esetben korrelációt mutat az idegi halláscsökkenés audiometriás leletével (21, 46). A CT-hez hasonlóan a belső fül mágneses rezonancia (MRI) vizsgálata is kezd teret nyerni az otosclerosis diagnosztikájában (21, 46), bár ennek a HRCT-vel szembeni előnyei még nem egészen tisztázottak. Mivel a röntgenvizsgálat és CT során alkalmazott intravénás kontrasztanyagok adása után néhány esetben a vér-agy gát károsodásáról is beszámoltak, ami otosclerosisos betegek esetében különösen fontossá teheti az MRI használatát (21, 46).

A nagyfelbontású csontszcintigráfia izotópos vizsgálat, amely szintén a megváltozott csontátépülés tanulmányozására alkalmas. A tympanocochlearis szcintigráfiát a röntgennel kombinálva, vagyis a szcintigramokat a radiológiailag ábrázolt temporalis csontvázra rávetítve már 0,5–1 mm körüli kis gócok lokalizálása is lehetővé válik (21).

Terápiás vonatkozások

1. Az otosclerosis konzervatív kezelési lehetőségei

Az otosclerosis kezelése ma még szinte kizárólagosan műtéti. A sebészi kezelés módszereinek áttekintése szintén nem ezen összefoglaló feladata (26). Az utóbbi években azonban a műtéti megoldást kiegészítő vagy azt esetleg helyettesítő konzervatív terápia felé fordult a figyelem (28). Miután a betegség patogenezisét fentebb vázoltuk, logikusnak tűnik, hogy elsősorban gyulladásgátló, immunszuppresszív, antifibrotikus, valamint a csontanyagcserét kedvezően befolyásoló gyógyszerek terápiás alkalmazása jön szóba. Az alábbiakban részletezzük, hogy eddig milyen próbálkozások történtek e tekintetben. Látható lesz, hogy elsősorban a csontanyagcserére ható készítményekkel történtek vizsgálatok, illetve sporadikus eredmények vannak gyulladásgátlókkal (például indomethacinum) kapcsolatban is. Az egyéb antiinflammatorikus, immunszuppresszív beavatkozások elvi lehetősége megvan, de ezek bevezetése még várat magára.

Az osteoporosis kezelésére széles körben alkalmazott antireszorptív szereket, így a kalciumot, D-vitamint, nátrium-fluoridot, kalcitonint, flavonoidokat és biszfoszfonátokat próbálták ki (3, 4, 8, 12, 26, 28, 31, 38, 42, 43). Ezen antiosteoporoticus szerekkel ellentétben az ösztrogén- és más hormonkészítmények alkalmazása otosclerosisban nem javasolt. Az utóbbi javaslat hátterében álló patogenetikai tényezőket a fentiekben tárgyaltuk (49).

2. Fluoridok

Legkorábban a fluoridok kedvező hatását írták le otosclerosisban (8). A nátrium-fluorid elsősorban az osteoclastok által végzett csontreszorpciót csökkenti. Stapedius reflexszel 5 éven át monitorozva az otosclerosis progreszszióját megállapították, hogy a nátrium-fluorid kezelés lefékezte a betegség előrehaladását a vizsgált fülek több mint 50%-ában (8). Ráadásul a nátrium-fluorid kezelés az operált otosclerosisos betegek szubklinikus otosclerosisszal rendelkező rokonain is – akiknél audiológiai módszerekkel enyhe halláscsökkenés már kimutatható – kedvező hatásúnak mutatkozott (8). Az osteoporosis kezelése során szerzett tapasztalatok alapján ma tudjuk, hogy fluoridterápia során sok tekintetben kóros szerkezetű csont képződik. Az újabb generációs monofluorofoszfát vegyületek alkalmazására azonban a jövőben sor kerülhet (17).

3. A D-vitamin és származékai

Mint láttuk, az otosclerosisos betegek D_3-vitamin-metabolitszintje alacsony lehet (3). Nem véletlen tehát, hogy a D_3-vitamin és származékai is bekerültek az otosclerosis adjuváns kezelésébe. Egy vizsgálatban a kalcium és D_3-vitamin együtt adva 16 otosclerosisos beteg közül háromban eredményezett jelentősebb hallásjavulást (3).

4. Kalcitonin

A II. típusú kollagén által kiváltott patkány otosclerosis modellben a kalcitonin csökkentette az ECM degradációt okozó kollagenáz termelését és a csontreszorpciót (12). Humán tekintetben egyetlen esetről számolnak be, amikor agresszív otosclerosisban adott lazac kalcitonin alkalmazása után a hallás javulását és a tinnitus csökkenését észlelték (16).

5. Flavonoidok (ipriflavon)

Az ipriflavont mint antireszorptív szert elsőként hazánkban fejlesztették ki. Mint azt *Sziklai, Ribári és munkatársaik* kimutatták, az ipriflavon in vitro csontszövetkultúrában gátolta a prosztaglandin E2 indukálta otosclerosis kialakulását, és az ezzel járó fokozott kollagéntermelést (27, 31, 43). Az ipriflavon in vivo jelentősen csökkentette az otosclerosissal együtt járó tinnitust is (42).

6. Biszfoszfonátok

Ezen vegyületeket legkorábban a tumoros csontfájdalmak és a hipercalcaemia kezelésére alkalmazták, és az utóbbi években vezették be az osteoporosis terápiájába (17). Közülük az etidronát nagy, 500 eset fölötti, etidronátot szedő otosclerosisos beteganyagon végzett retrospektív elemzés alapján kedvezően befolyásolja az otosclerosissal együtt járó tüneteket, úgymint a szédülést és a tinnitust (4). Ezzel ellentmondó, kedvezőtlen adat, hogy két, az osteoporosis miatt tartósan etidronátot szedő betegben hallásromlás jelentkezett (47).

Az újabb generációs, a csontban kevésbé kumulálódó, és ezért kevesebb mellékhatással bíró biszfoszfonátok közül viszont a risendronátot in vitro újszülött egér calvaria tenyészetében próbálták ki. A subcutan adott risendronát csökkentette a kipreparált calvariatenyészetekben a parathormon-indukált kalcium-felszabadulást. A szerzők a risendronátot az otosclerosis és más csontbetegségek kezelésében alkalmazható potenciális szernek tartják (33).

7. Egyéb gyógyszerek

Az egyéb, nem antiosteoporosisos szerek közül fent már említettük a ciklooxigenáz inhibitor, nem szteroid gyulladásgátló indomethacinum kedvező hatását, melynek alapja a prosztaglandinok csontreszorptív aktivitásának, valamint számos gyulladásos folyamatnak a gátlása (12). Az indomethacinum II. típusú kollagén által kiváltott otosclerosis patkánymodellben in vitro visszaszorította a makrofágok és fibroblastok kollagenáz termelését (12).

Az otosclerosist is kísérő gyulladás több fázisára gyakorolt kedvező hatásai miatt tehát az indomethacinum, és valószínűleg más gyulladásgátlók, a gyökfogók és a jövőben talán más gyulladásgátló, immunszuppresszív gyógyszerek is szerepet kaphatnak az otosclerosis gyógyszeres kezelésében. A betegség immunpatogenezisének jobb megismerése a jövőben talán a gyógyszeres terápiás lehetőségek skáláját is szélesíti majd.

IRODALOM: 1. *Arnold, W., Niedermeyer, H. P, Altermatt, H. J. és mtsai:* Zur Pathogenese der Otosklerose. „State of the Art". HNO, 1996, *44,* 121–129. – 2. *Arnold, W., Niedermeyer, H. P, Lehn, N. és mtsai:* Measles virus in otosclerosis and the specific immune response of the inner ear. Acta Otolaryngol., (Stockh.) 1996, *116,* 705–709. – 3. *Brookes, G. B.:* Vitamin D deficiency and deafness: 1984 update. Am. J. Otol, 1985, *6,* 102–107. – 4. *Brookler, K. H., Tanyeri, H.:* Etidronate for the neurotologic symptoms of otosclerosis: preliminary study. Ear Nose Throat J., 1997, *76,* 371–376, 379–381. – 5. *Bujia, J., Sittinger, M., Arnold, B. és mtsai:* Knorpelspezifische Autoimmunitat bei der Otosklerose. HNO, 1993, *41,* 507–511. – 6. *Cao, M. Y., Gersdorff, M., Deggouj, N. és mtsai:* Detection of inner ear disease autoantibodies by immunoblotting. Mol. Cell. Biochem., 1995, *146,* 157–163. – 7. *Chodynicki, S.:* Interleukin-1 beta and TNF alpha in serum of patients with otosclerosis. Otolaryngol. Pol., 1992, *46,* 388–391. – 8. *Colletti, V., Fiorino, F. G.:* Effect of sodium fluoride on early stages of otosclerosis. Am. J. Otol., 1991, *12,* 195–198. – 9. *Di Nardo, A., Parlapiano, C., Di Prima, M. és mtsai:* Otosclerosis. Immunoendocrine and infective aspects. Riv. Eur. Sci. Med. Farmacol., 1993, *15,* 213–218. – 10. *Fano, G., Venti-Donti, G., Belia, S. és mtsai:* PTH induces modification of transductive events in otosclerotic bone cell cultures. Cell. Biochem. Funct., 1993, *11,* 257–261. – 11. *Hannley, M. T.:* Audiologic characteristics of the patient with otosclerosis. Otolaryngol. Clin. North. Am., 1993, *26,* 373–387. – 12. *Huang, C. C., Yabe, Y., Yan, S. D.:* Effects of indomethacin and calcitonin on bone absorption in type II collagen-induced otosclerosis-like lesions in rats. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1990, *103,* 1002–1008. – 13. *Jesic, S., Radulovic, R., Arsovic, N.:* Altered immunoregulations in otosclerosis: presence of autoantibodies in otosclerotic sera samples. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. Suppl., 1997, *1,* S50–S52. – 14. *Joliat, T., Seyer, J., Bernstein, J. és mtsai:* Antibodies against a 30 kilodalton cochlear protein and type II and IX collagens in the serum of patients with inner ear diseases. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1992, *101,* 1000–1006. – 15. *Kelemen, G.:* Paget-artige Einschlusse in Schlafenbeinen mit und ohne Otosklerose. Int. Z. Vitaminforsch., 1970, *40,* 818–826. – 16. *Lacosta, J. L., Infante, J. C., Sanchez-Galan, L.:* Calcitonin and otosclerosis: a preliminary clinical note. Acta Otorrinolaringol. Esp., 1997, *48,* 561–564. – 17. *Lakatos, P.* Szerk: A kalciumháztartás és a csontszövet anyagcserebetegségei. Medicina, Budapest, 1999. – 18. *Linthicum, F. H. Jr.:* Histopathology of otosclerosis. Otolaryngol. Clin. North. Am., 1993, *26,* 335–352. – 19. *Locci, P., Becchetti, E., Venti, G. és mtsai:* Glycosaminoglycan metabolism in otosclerotic bone cells. Biol. Cell., 1996, *86,* 73–78. – 20. *Lolov, S. R., Edrev, G. E., Kyurkchiev, S. D. és mtsa:* Elevated autoantibodies in sera from otosclerotic patients are related to the disease duration. Acta Otolaryngol. (Stockh.), 1998, *118,* 375–380. – 21. *Marx, S. V., Langman, A. W.:* Imaging case of the month: cochlear otosclerosis. Am. J. Otol., 1997, *18,* 404. – 22. *Maurizi, M., Donti, E., Fano, G. és mtsai:* Study on normal and otosclerotic bone cell cultures: an advance in understandig the pathogenesis of otosclerosis. Am. J. Otolaryngol., 1988, *9,* 68–78. – 23. *McKenna, M. J., Kristiansen, A. G., Bartley, M. L. és mtsai:* Association of COL1A1 and otosclerosis: evidence for a shared genetic etiology with mild osteogenesis imperfecta. Am. J. Otol., 1998, *19,* 604–610. – 24. *Miyazawa, T., Tago, C., Ueda, H. és mtsa:* HLA associations in otosclerosis in Japanese patients. Eur. Arch. Otorhinolaryngol., 1996, *253,* 501–503. – 25. *Niedermeyer, H. P., Arnold, W.:* Otosclerosis: a measles virus associated inflammatory disease. Acta Otolaryngol. (Stockh.), 1995, *115,* 300–303. – 26. *Oberascher, G., Albegger, K., Gruber, W. és mtsa:* Otosclerosis – diagnosis and therapy. Wien Med. Wochenschr., 1992, *142,* 474–481. – 27. *Ribári, O., Kiss, J. G., Tomity, I. és mtsai:* The effect of ipriflavon (Yambolap) on the otosclerosis process. In Borderline problems in otorhinolaryngoly. Budapest. 1981, – 28. *Ribári O.:* Az otosclerotikus folyamat gyógyszeres kezelése. Fül-orr-gége Gyógyászat Suppl., 1982, *28,* 95. – 29. *Ribári, O., Faredin, I., Sziklai, I.:* Endogene Steroide und die Otosklerose. HNO, 1985, *33,* 183–186. – 30. *Ribári, O., Sziklai, I., Kiss, J. G.:* Cyclic nucleotide and prostaglandin F2 alpha contents of otosclerotic auditory ossicles. Arch. Otorhinolaryngol., 1985, *242,* 63–66. – 31. *Ribári, O., Sziklai, I.:* Effect of flavonoid on PGE2-induced alterations in percentage collagen synthesis in ossicle organ cultures. Acta Otolaryngol. (Stockh.), 1987, *103,* 657–660. – 32. *Ribári, O., Sziklai, I., Kiss, J. G.:* Proteolytic enzymes in otosclerosis. Significance of proteolytic enzymes in otosclerotic bone remodelling. J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec., 1987, *49,* 282–286. – 33. *Richardson, A. C., Tinling, S. P., Chole, R. A.:* Risedronate activity in the fetal and neonatal mouse. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1993, *109,* 623–633. – 34. *Roald, B., Storvold, G., Mair, I. W. és mtsa:* Respiratory tract viruses in otosclerotic lesions. An immunohistochemical study. Acta Otolaryngol. (Stockh.), 1992, *112,* 334–338. – 35. *Sabitha, R., Ramalingam, R., Ramalingam, K. K. és mtsai:* Genetics of otosclerosis. J. Laryngol. Otol., 1997, *111,* 109–112. – 36. *Saeki, N., Kitahara, M.:* Three-dimensional audiogram. Acta Otolaryngol. (Stockh.), 1994, *510,* 52–55. – 37. *Schrader, M.:* Otosklerose. Eine Autoimmunerkrankung? HNO, 1993, *41,* A15–A16. – 38. *Shambaugh, G. E. Jr., Petrovic, A.:* Effects of soidum fluoride on bone. Application to otosclerosis and other decalcifying bone disease. JAMA, 1968, *204,* 969–973. – 39. *Sherman, B. E., Chole, R. A.:* In vivo effects of surgical sympathectomy on intramembranous bone resorption. Am. J. Otol., 1996, *17,* 343–346. – 40. *Suzuki, M., Krug, M. S., Cheng, K. C. és mtsai:* Antibodies against inner-ear proteins in the sera of patients with inner-ear diseases. J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec., 1997, *59,* 10–17. – 41. *Sziklai, I.:* Human otosclerotic bone-derived peptide decrease the gain of the electromotility in isolated outer hair cells. Hear. Res., 1996, *95,* 100–107. – 42. *Sziklai, I., Komora, V., Ribári, O.:* Double-blind study on the effectiveness of a bioflavonoid in the control of tinnitus in otosclerosis. Acta Chir. Hung., 1992/1993, *33,* 101–107. – 43. *Sziklai, I., Ribári, O.:* Flavonoids alter bone-remoddelling in auditory ossicle organ cultures. Acta Otolaryngol. (Stockh.), 1995, *115,* 296–299. – 44. *Tomek, M. S., Brown, M. R., Mani, S. R. és mtsai:* Localization of a gene for otosclerosis to chromosome 15q25-q26. Hum. Mol. Genet., 1998, *7,* 285–290. – 45. *Traynor, S. J., Cohen, J. I., Morton, J. I. és mtsa:* Immunohistochemical analysis of otic capsule osteogenesis in the Palmerston North autoimmune mouse. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1992, *106,* 196–201. – 46. *Valvassori, G. E.:* Imaging of otosclerosis. Otolaryngol. Clin. North. Am., 1993, *26,* 359–371. – 47. *Yasil, S., Comlekci, A., Guneri, A.:* Further hearing loss during osteoporosis treatment with etidronate. Postgrad. Med. J., 1998, *74,* 363–364. – 48. *Ye, S. N., Yi, Z. X., Wang, P. Y. és mtsa:* The role and significance of chondroitin sulfate in the development of otosclerosis. Larnygoscope, 1995, *105,* 1005–1009. –49. *Zenner, H. P., Weber, B.:* Einnahme von Ostrogenen bei Otosklerose, HNO, 1994, *42,* 374.

(Szekanecz Zoltán dr., *Debrecen,* Móricz Zs. krt. 22. 4004)

A T-sejt receptor γ-génátrendeződés vizsgálata lymphoproliferativ kórképekben polimeráz láncreakció segítségével

Nagy Mónika dr.[1], Fehér Katalin dr.[1], László Terézia dr.[1], Szomor Árpád dr.[2], Losonczy Hajna dr.[2], Kelényi Gábor dr.[1] és Matolcsy András dr.[1]

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Pathologiai Intézet (intézetvezető: Pajor László dr.)[1]
I. Belgyógyászati Klinika (intézetvezető: Mózsik Gyula dr.)[2]

A T-sejtes non-Hodgkin-lymphomák (NHL) többségében a T-sejt receptor (TCR) gének klonálisan átrendezettek. A TCR γ-génátrendeződése során a variábilis (Vγ) és joining (Jγ) génszakaszok kapcsolódásával alakul ki a Vγ-Jγ génszekvencia. Ezen génátrendeződés vizsgálata segítséget nyújthat a reaktív és lymphomás lymphoproliferatiók elkülönítő diagnózisában, illetve a sejtproliferáció T-sejtes eredetének igazolásában. A szerzők arra kerestek választ, hogy natív és formol-paraffinos nyirokcsomó biopsziás mintákban nézve milyen mértékű segítséget nyújthat a NHL-k diagnózisában a TCR γ-génátrendeződés polimeráz láncreakcióval (PCR) történő vizsgálata. A TCR γ-gén PCR amplifikációja és kiértékelése a Vγ-génre specifikus sense és a Jγ génre specifikus antisense primerek segítségével, valamint poliakrilamid gélelektroforézist követő etídium-bromid festéssel történt. A TCR γ-génátrendeződés PCR vizsgálatát 95 lymphoproliferativ kórképben végezték el. A PCR vizsgálat során a szerzők a 39 T-sejtes NHL közül 22 esetben, illetve a 12 0-fenotípusú anaplasztikus nagysejtes lymphoma közül egy esetben igazoltak klonális TCR γ-génátrendeződést. A 15 reaktív lymphoproliferatio és a 13 B-sejtes NHL egyikében sem mutattak ki klonális TCR γ-génátrendeződést. Összességében ezen eredmények arra utalnak, hogy a szerzők által alkalmazott PCR vizsgálat a T-sejtes NHL-nak diagnosztizált esetek 58,2%-ában erősítette meg a lymphoproliferatiók klonális T-sejtes eredetét, azonban álpozitív eredményt egyetlen reaktív vagy B-sejtes lymphoproliferatio sem adott. Ezen eredmények alapján a szerzők alkalmasnak találják a TCR γ-gén PCR vizsgálatát a T-sejtes NHL-k diagnózisának genetikai szinten történő megerősítésére.

Kulcsszavak: T-sejt receptor génátrendeződés, non-Hodgkin-lymphoma, polimeráz láncreakció

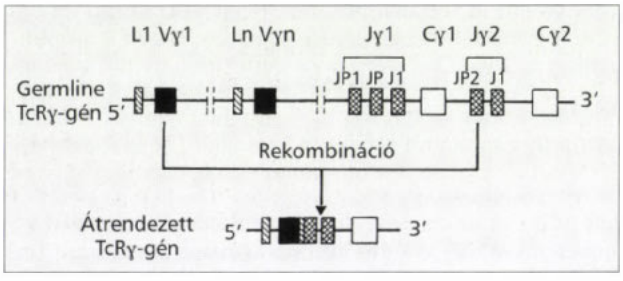
Analysis of the T-cell receptor γ gene rearrangement in lymphoproliferative disorders using polymerase chain reaction. T-cell non-Hodgkin's lymphomas (NHL) exhibit a clonal T-cell receptor (TCR) γ gene rearrengement as a result of sequential assembly of their variable (Vγ) and joining (Jγ) region segments. The analysis of the TCR γ gene rearrangements may help to differentiate reactive lymphoproliferations from T-cell NHLs. The aim of this study was to reveal the usefulness of polymerase chain reaction (PCR) analysis of the TCR γ gene rearrengement in the diagnosis of T-cell NHLs using native and formol-paraffin embedded tissues. The PCR amplification of the TCR γ gene was performed by the Vγ specific sense and Jγ specific antisense primer pairs. The PCR products were evaluated by polyacrilamide gel electrophoresis containing ethidium bromide. The PCR analysis of the TCR γ gene rearrengements has been performed in 95 lymphoproliferative disorders. The PCR analysis of the TCR γ gene showed clonal gene rearrengement in 22 cases out of the 39 T-cell NHLs and in one case out of the 12 0-cell anaplastic large cell lymphoma but no clonal rearrengements were detected in any of the 15 reactive lymphoproliferations or 13 B-cell NHLs. Thus, clonal TCR γ gene rearrengements was detected by PCR in 58.2% of T-cell NHLs but no clonal TCR γ gene rearrengements were shown in any of reactive lymphoproliferations of B-cell NHLs. These studied showed that the PCR amplification of the TCR γ gene can be a powerful tool in the diagnosis of T-cell NHLs.

Key words: T-cell receptor gene rearrangement, non-Hodgkin's lymphoma, polymerase chain reaction

A non-Hodgkin-lymphomák (NHL) mintegy 10–15%-át képviselik a T-sejtes tumorok, amelyek klinikai viselkedésük és hisztológiai megjelenésük alapján heterogén csoportot alkotnak (20). A T-sejtes NHL-k morfológiai megjelenése irányadó a diagnózis felállításában, azonban a szövettani kép nem minden esetben egyértelmű, hiszen a tumoros és reaktív T-sejtek hisztológiai és citológiai megjelenése gyakran átfedést mutat (5, 6, 9, 14, 34). További problémát jelenthet, hogy a tumorszövet reaktív T-sejteket is tartalmazhat, amely félrevezető lehet a diagnózis alkotásában (5, 25). A T-sejtes NHL-k azonosításában jelentős segítséget nyújthat a T-sejt differenciálódási antigének (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8) immunhisztológiai módszerekkel történő kimutatása (2, 14, 17, 26, 33). Ezen eljárással a lymphoproliferativ betegségek T-sejtes eredete nagy biztonsággal igazolható, azonban a folyamat klonalitására, azaz tumoros vagy reaktív voltára az esetek többségében nem ad választ (8, 9, 30). A T-sejtes lymphoproliferatiók klonalitásának meghatározásában a T-sejt receptor (TCR) génátrendeződés molekuláris genetikai vizsgálata nyújthat segítséget (3, 4, 10, 16, 22, 23, 31, 35). Ezen vizsgálatok elméleti alapja, hogy a T-sejt differenciálódás korai stádiumában végbemegy a TCR génátrendeződés, amely átrendeződés végigkíséri a T-sejt-érés folyamatát. A T-sejtek 60–70%-a expresszál αβ-receptort, 10%-a γδ-receptort és közel 30%-a nem hordoz T-sejt receptort. A TCR génátrendeződés fiziológiás folyamatában elsőként a δ- és a γ-, majd a β- és végül az α-receptorgének átrendeződése, transzkripciója és expressziója zajlik le (1). A különböző

expressziók ellenére közel minden T-sejtben kimutatható a TCR γ-gének átrendeződése, amely alkalmassá teszi ezen gént arra, hogy a klonalitás meghatározásának alapjául szolgáljon (33, 34). A TCR γ-gén átrendeződése során a „germline" konfigurációban lévő variábilis (Vγ) és joining, azaz kapcsolódási (Jγ) génszakaszok egy-egy szegmensének kiválasztódása és összekapcsolódása, más néven rekombinációja során alakul ki az expresszálandó TCR γ-gén *(1. ábra)*. A germline Vγ- és Jγ-gének lehetséges kombinációinak magas száma, valamint ezen gének kapcsolódásakor beékelődő nukleotid addíciók (N terminálisok) teszik egyedivé minden egyes T-sejt TCR γ-gén szekvenciáját (1, 19). A TCR γ-génátrendeződésnek köszönhetően reaktív, azaz nem tumoros folyamatokban minden egyes T-sejt más szekvenciájú és hosszúságú TCR γ-gént hordoz, míg a T-sejtes NHL-kban a tumorsejtek azonos génátrendeződéssel rendelkeznek (19, 24).

Kísérleteink során célul tűztük ki olyan polimeráz láncreakción (PCR) alapuló módszer beállítását és tesztelését, amelynek segítségével a TCR γ-génátrendeződés vizsgálható, és ezen vizsgálat alapján a T-sejtes lymphoproliferativ betegségek klonalitása igazolható.



1. ábra: A TCR γ-génátrendeződés sematikus ábrázolása. A TCR γ germline gén a 7. kromoszóma p15 lókuszán tizenegy Vγ, öt Jγ és két Cγ régióból épül fel. A rekombináció során egy-egy Vγ, Jγ és Cγ összekapcsolódásával alakul ki az adott T-sejtre specifikus Vγ-Jγ-Cγ-génszekvencia

Anyag és módszer

Beteganyag

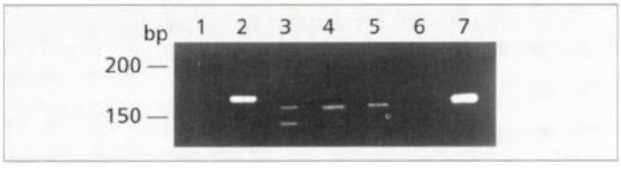
Vizsgálatainkban a Pécsi Orvostudományi Egyetem Pathologiai Intézetében diagnosztizált 95 lymphoproliferativ kórképben szenvedő betegtől származó fagyasztott vagy paraffinba ágyazott szövetminta szerepelt. A minták diagnózisa a „Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm" (REAL) osztályozáson alapuló szövettani és immunhisztokémiai kritériumok szerint történt (20). 3 esetben T-sejtes akut lymphoblastos leukaemia (T-ALL), 31 esetben perifériás T-sejtes lymphoma (PTL), 5 esetben T-fenotípusú anaplasztikus nagysejtes lymphoma (T-ALCL), 12 esetben 0-fenotípusú anaplasztikus nagysejtes lymphoma (0-ALCL), 8 esetben angioimmunoblastos T-sejtes lymphoma (AILD), 8 esetben lymphoepitheloid lymphoma (Lennert-lymphoma, LL) 15 esetben reaktív lymphoproliferatio, és 13 esetben B-sejtes NHL diagnózis szerepelt. Pozitív kontrollként Southern blot módszerrel igazolt klonális TCR γ-génátrendeződést hordozó mintát használtunk. Negatív kontrollként egészséges egyének perifériás véréből izolált DNS mintát használtunk.

DNS izolálás natív és formol-paraffinos szövetmintákból

A genomikus DNS-t natív szövetmintákból telített NaCl felhasználásával, kisózásos módszerrel nyertünk (27). A formol-paraffinos minták eseteiben 1–3 darab 10 μm vastag metszetet xilolban deparaffináltuk, alkoholon keresztül vizes közegbe juttattuk, az üledéket vákuumcentrifugával szárítottuk, majd 55 °C-on egy éjszakán át 100–200 μl emésztőpufferben (1 mM EDTA, 50 mM Tris-HCl pH 8,5, 0,5% Tween 20, 200 μg-ml proteináz-K) inkubáltuk. 10 perces 95 °C-on történő proteináz-K inaktivációt követően 30 másodpercig 14000 RPMI fordulaton centrifugáltuk, a DNS-t tartalmazó felülúszót 4 °C-on tároltuk.

Polimeráz láncreakciók

A PCR amplifikációhoz a Vγ-gén konzervatív régióra specifikus 5' – AGG GTT GTG TTG GAA TCA GG – 3' sense primert és a Jγ-génre specifikus 5' – CGT CGA CAA CAA GTG TTG TTC CAC – 3' antisense primert használtuk. A tervezett kondíciók alapján 150–200 bázispár tartományban várható a PCR produktumok mérete (4). Az amplifikációt két lépésben végeztük. Első lépésben a Jγ-génre specifikus antisense primer alkalmazásával 25 cikluson keresztül lineáris erősítés történt. Az amplifikáció során a PCR elegy a következő alkotórészeket tartalmazta: 0,1 μg DNS, 25 mM $MgCl_2$, 2 mM dNTP, 10 pM antisense primer, 0,4 U Taq DNS polimeráz (Boehringer Mannheim). Második lépésként mind a Vγ-génre specifikus sense és a Jγ-génre specifikus antisense primerek felhasználásával történt az amplifikáció, 30 cikluson keresztül. A második PCR-hoz az első PCR elegyét a következő komponensekkel egészítettük ki: 25 mM $MgCl_2$, 2 mM dNTP, 10 pM sense és antisense primer, 0,4 U Taq DNS polimeráz. Mindkét amplifikáció a következő PCR kondíciók mellett történt: denaturáció 94 °C, 30 másodperc; annealing 55 °C, 45 másodperc; elongáció 72 °C, 45 másodperc. Az amplifikáció során kapott PCR termékek 10–10 μl-ét 8%-os 19:1 arányú akrilamid: biszakrilamidot és etídium-bromidot tartalmazó nem denaturáló gélben szeparáltuk DNS marker kíséretében. A gélt UV fény alatt értékeltük és a migrációs mintázatot DS34 polaroid kamera segítségével rögzítettük.



2. ábra: Az ábra 5 lymphoproliferatív betegségben szenvedő betegből származó szövetminta TCR γ-génátrendeződés PCR vizsgálatának eredményeit reprezentálja.
A képen négy esetben (2–5. pozíció) klonális TCR γ-génátrendeződés látható. Ezen négy esetből háromban (2., 4., 5. pozíció) egy éles csík jelenik meg. Ezen esetekben klonális monoallélikus TCR γ-génátrendeződés van jelen. Egy esetben (3. pozíció) két éles csík látható, mely klonális biallélikus TCR γ-génátrendeződésre utal. Egy esetben (1. pozíció) kenetszerűen elmosódott mintázatot látunk, mely poliklonális TCR γ-génátrendeződést jelez. Az ábra 6. pozíciójában a negatív kontroll, 7. pozíciójában a pozitív kontroll mintázata látható

Eredmények

A TCR γ-gén PCR amplifikációs termékek elektroforetikus szétválasztása során négyféle migrációs mintázatot észleltünk *(2. ábra)*. A migrációs mintázatok 150 és 200 bázispár közé estek, azaz megfeleltek a tervezett PCR kondíciók mellett várt fragmenthosszúságnak. Az esetek egy részében a gélben egy éles csík jelent meg. Ezen mintázat esetén monoklonális, monoallélikus TCR γ-génátrendeződés feltételezhető, mivel a fragmentek döntő többsége azonos hosszúságú, azaz a mintában található sejtek többsége azonos TCR γ-gén rekombinációt hordoz. Az esetek kis hányadában két éles csík jelentkezett, mely mintázat esetén monoklonális, biallélikus TCR γ-génátrendeződés vagy biklonális sejtproliferáció feltételezhető. A harmadik mintázat kenetszerűen elmosódott képet adott a várt fragmenthossz-tartományban. Ezen mintákat poliklonális sejtpopulációnak tekintettük, mi-

vel a PCR fragmentek más és más hosszúsága sejtenként eltérő TCR γ-gén rekombinációra utalt. A minták egy részében a PCR nem eredményezett DNS amplifikációt. Ezen esetekben a TCR γ-gén rekombinációja nem történt meg, azaz a minta nem tartalmazott T-sejteket, illetve nem zárható ki az sem, hogy az amplifikációnak technikai akadálya volt.

A 95 lymphoproliferativ kórkép diagnózisának felállítása szövettani és immunhisztokémiai vizsgálatokon alapult. A diagnózisokat és a TCR γ-gén PCR vizsgálatának eredményeit az *1. táblázat* szemlélteti. A 3 T-ALL mintáiból mind a 3 esetben igazoltuk a monoklonális TCR γ rekombinációt. Az 5 T-ALL közül négy esetben, a 31 PTL közül 15 esetben sikerült klonális TCR γ-génátrendeződést bizonyítani. Vizsgálatainkban 12 0-ALCL szerepelt, melyek közül egy esetben igazoltuk klonális TCR γ-génátrendeződés jelenlétét. A 8 AILD diagnózisú mintából 5 esetben, a 8 LL mintából 5 esetben kaptunk klonális TCR γ-génátrendeződést. Vizsgálataink során 15 reaktív lymphoproliferatio és 13 B-sejtes NHL TCR γ-gén PCR analízisét végeztük el, melyek közül egy esetben sem mutattunk ki klonális TCR γ-génátrendeződést.

1. táblázat: 95 lymphoproliferativ kórképben a TCR γ-génátrendeződés PCR vizsgálatának eredményei

Diagnózis	TCR génátrendeződés pozitív eset/esetszám
T-sejtes NHL-k	32/55 (52,8%)
T-ALL	3/3
T-ALCL	5/8
LL	5/8
AILD	4/5
PTL	15/31
B-sejtes NHL	0/13 (0%)
mérs. mal. NHL (nem oszt.)	0/9
B-ALL	0/2
CLL	0/2
0-sejtes NHL	1/12 (8,3%)
0-ALCL	
Reaktív elváltozás	0/15 (0%)

Rövidítések: AILD = angioimmunoblastos lymphoma; ALCL = anaplasztikus nagysejtes lymphoma; ALL = akut lymphoblastos leukémia; CLL = krónikus lymphocytás leukémia; LL = Lennert-lymphoma; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; PTL = perifériás T-sejtes lymphoma; mérs. mal. NHL (nem oszt.) = mérsékelt malignitású NHL, nem osztályozható

Megbeszélés

Kísérleteink célja a TCR γ-génátrendeződés vizsgálatán alapuló gyors és egyszerű, a mindennapi diagnosztikában is alkalmazható módszer kidolgozása volt, amely segítséget nyújthat a T-sejtes NHL-k azonosításában. A TCR γ klonális génátrendeződése nagy biztonsággal igazolható Southern blot hibridizációs eljárással, azonban alkalmazhatóságának korlátot szab a nagyobb mennyiségű, nagy tisztaságú DNS, amely kizárólag natív szövetmintából nyerhető (7, 13, 15, 18, 21, 30). Ezen túlmenően időigényes, költséges és radioaktív izotóp felhasználását igényli. Az átrendeződött TCR γ-gén PCR-rel történő erősítése és ezen keresztül a T-sejtes lymphoproliferativ folyamatok klonalitásának igazolása jóval egyszerűbb és gyorsabb eljárásnak bizonyult. Az eljárás további előnye, hogy minimális mennyiségű DNS elegendő hozzá és megfelelően fixált formol-paraffinos mintákból izolált DNS is amplifikálható.

A morfológiai és immunhisztológiai vizsgálat alapján T-sejtes NHL-nak diagnosztizált 55 esetből 32-ben, azaz az esetek 58,2%-ában mutattunk ki klonális TCR γ-génátrendeződést az általunk alkalmazott PCR reakció segítségével. Azt a tényt, hogy az immunhisztológiailag és morfológiailag T-sejtes NHL-nak diagnosztizált esetek PCR pozitivitása nem 100%-os, számos körülmény befolyásolhatja. Az általunk vizsgált T-sejtes NHL-k számos, egymástól hisztológiai és genetikai sajátosságaikban eltérő entitásokat foglaltak magukban, mely entitásokban az elért PCR pozitivitás is különböző volt. Jóllehet a T-sejtes ALL-t csupán 3 eset képviselte, mely nem tekinthető reprezentatív betegszámnak, a TCR γ-génátrendeződés mindhárom esetben igazolódott. Az ALL-es esetekben gyakran kimutatható TCR γ-génátrendeződést *Griesinger és mtsai* (20) vizsgálatai is alátámasztották, mely szerint a T-ALL-ek közel 90%-ában észlelhető klonális átrendezettség. Feltevéseik szerint a magas arányú pozitivitás a tumorsejtek által preferált Vγ és Jγ régiók stabil átrendeződésének köszönhető (3, 14, 23, 25, 28).

Ezzel ellentétben LL esetében a klonalitás meghatározása jóval komplexebb problémát jelent. Egyrészről ezen lymphomák egy részében klonális, más részében azonban poliklonális átrendeződés van jelen, így a TCR γ-gén klonális átrendeződésének hiánya nem feltétlenül jelenti reaktív folyamat jelenlétét (20, 29). Másrészről a klonális átrendezett esetekben, a tumorban jelenlevő poliklonális T-sejt populáció TCR γ gén PCR mintázata elfedheti a klonálisan átrendezett sejtek mintázatát. Ezen problémákat szemléltetik eseteink is, ahol a 8 LL-ból 5 esetben egyértelműen klonális, míg a fennmaradó esetekben poliklonális átrendeződést tapasztaltunk.

Magas arányban igazolódott klonális TCR γ-génátrendeződés az AILD-s eseteink vizsgálatakor is, jóllehet ezen betegségcsoport sem tekinthető homogénnek. Az AILD eseteiben a T-sejtek lymphoproliferativ rendellenességeinek széles skálája alakulhat ki. Az esetek egy részében reaktív lymphoproliferatio észlelhető, amely visszafejlődhet, más esetekben NHL alakul ki. Tovább bonyolítja az AILD-s minták megítélését, hogy az esetek egy részében a korai lymphoproliferatio klonális TCR és Ig-génátrendeződéseket is tartalmazhat. Ha a folyamat malignus lymphoma irányában fejlődik, akkor egy sejttípus klonális expanziója uralja a képet. Az AILD malignus transzformációja következtében kialakuló HNL-k közül leggyakoribb a perifériás T-sejtes lymphoma (29).

A perifériás T-sejtes lymphomák molekuláris genetikai markereik alapján heterogén betegségcsoportot képviselnek, heterogenitásuk az expresszált T-sejt antigénekre és más sejtmarkerekre is kiterjed. A perifériás T-sejtes lymphomákban a TCR δ, γ és β lókuszok átrendeződése is megtörténhet, azonban a T-sejt érés során a δ lókusz deletálódhat. Ebből adódóan korai markerként a TCR γ-gén és az érés későbbi stádiumában megállapodott sejtekre jellemző TCR β-gén vizsgálata használatos (17, 32, 33). Eredményeink megerősítik az irodalmi adatokat, melyek szerint a PTL-k kb. 50%-ában lehet klonális TCR γ-génátrendeződést detektálni. A fennmaradó esetekben a TCR β-génátrendeződés vizsgálata segítheti a diagnózis felállítását.

A NHL-k speciális alcsoportját alkotják az ALCL-k, amelynek T-, 0- és B-sejtes formái ismertek. Irodalmi adatok szerint az ALCL-k nagy részében egy vagy több TCR gén is átrendezett, kisebb hányaduk Ig-génátrendeződést mutat, míg a fennmaradó esetekben sem TCR, sem Ig-génátrendeződés nem detektálható (11). Az immunhisztológiailag T-sejtes ALCL-nak diagnosztizált eseteink közel kétharmadában tapasztaltunk klonális TCR γ-génátrendeződést. Tanulmányainkban 12 0-fenotípusú ALCL is szerepelt. Annak ellenére, hogy a tumorsejtek citológiai és immunhisztokémiai vizsgálatokkal sem T-, sem B-fenotípusra utaló tulajdonságot nem hordoz, egy esetben mégis klonális TCR γ-génátrendeződést igazoltunk. Ezen eredmény szerint módszerünk alkalmas lehet egyes 0-fenotípusú lymphomák sejteredetének megállapítására.

Összességében 28 B-sejtes NHL és reaktív lymphoproliferativ elváltozás esetében is elvégeztük a TCR γ-génátrendeződés analízisét. A vizsgált 13 B-sejtes NHL között 9 B-sejtes mérsékelt malignitású lymphoma szerepelt. Tekintettel arra, hogy a 28 reaktív és B-sejtes lymphoproliferatióban nem észleltünk pozitivitást, módszerünk specifikusnak tekinthető a monoklonális T-sejtes folyamatokban.

Jelen vizsgálataink azt igazolják, hogy a TCR γ-gén PCR-ral történő erősítése értékes adatként szolgálhat a T-sejtes lymphoproliferativ kórképek diagnózisának megerősítésében és egyes, immunfenotípus alapján be nem sorolható NHL-k sejteredetének megállapításában.

Jelen közlemény az ETT 365/96, FKFP 0931/97, OTKA T023588 és T 025782 pályázatok támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Abbas, A., K., Lichtman, A. H., Pober, J. S.:* Cellular and molecular immunology. T cell receptor genes: organization, rearrangements and generation of diversity. 1994, 169–179. – 2. *Ashton-Key, M., Diss, T. C., Du, M. Q. és mtsai:* The value of the polymerase chain reaction in the diagnosis of cutaneous T-cell infiltrates. Am. J. Surg. Pathol., 1997, *21*, 743–747. – 3. *Beishuizen, S., Verhoeven, M. A. J., van Wering, E. R. és mtsai:* Analysis of Ig and T-cell receptor genes in 40 childhood acute lymphoblastic leukemias at diagnosis and subsequent relapse: implications for the detection of minimal residual disease by polymerase chain reaction analysis. Blood, 1994, *83*, 2238–2247. – 4. *Benhattar, J., Delacretaz, F., Martin, P. és mtsai:* Improved polymerase chain reaction detection of clonal T-cell lymphoid neoplasm. Diagn. Mol. Pathol., 1995, *4*, 108–112. – 5. *Bottaro, M., Berti, E., Biondi, A. és mtsai:* Heteroduplex analysis of T-cell receptor γ gene rearrangements for diagnosis and monitoring of cutaneous T-cell lymphomas. Blood, 1994, *83*, 3271–3278. – 6. *Bourguin, A., Tung, R., Galili, N. és mtsai:* Rapid, nonradiactive detection of clonal T-cell receptor gene rearrangements in lymphoid neoplasms. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990, *87*, 8536–8540. – 7. *Burtum, B. D., Kim, S., Dudley, E. C. és mtsai:* TCR gene recombination an αβ-γδ lineage divergence. J. Immunol., 1996, *157*, 4293–4296. – 8. *Carbone, A., De Re, D., Gloghini, A. és mtsai:* Immunoglobulin and T cell receptor gene rearrangements and in situ immunphenotyping in lymphoproliferative disorders. Virchow Arch. A Pathol. Anat., 1989, *414*, 223–230. – 9. *Delfau-Larue, M.-H., Petrella, T., Lahet, C. és mtsai:* Value of clonality studies of cutaneous T lymphocytes in the diagnosis and follow-up of patients with mycosis fungoides. J. Pathol., 1998, *184*, 185–190. – 10. *Diss, T. C., Watts, M., Pan, L. X. és mtsai:* The polymerase chain reaction in the demonstration of monoclonality in T cell lymphomas. J. Clin. Pathol, 1995, *48*, 1045–1050. – 11. *Falini, B., Bigerna, B., Fizzotti, M. és mtsai:* ALK expression defines a distinct group of T/null lymphomas („ALK lymphomas") with a wide morphological spectrum. Am. J. Pathol., 1998, *153*, 875–886. – 12. *Foucar, K.:* Molecular genetics in diagnosis of hematopoietic neoplasm. In Neoplastic Hematopathology. Szerk.: Knowles. D. M. Williams & Wilkins, Baltimore. MD, 1992, 273–278. old. – 13. *Födinger, M., Buchmayer, H., Schwarzinger, I. és mtsai:* Multiplex PCR for rapid detection of T-cell receptor-gamma chain rearrangements in patients with lymphoproliferative diseaes. Br. J. Haematol., 1996, *94*, 136–139. – 14. *González-Sarmiento, R., Greenberg, J. M., Kersey, J. H.:* Usage of γ chain variable regions in human acute lymphoblastic leukemias. Blood, 1988, *72*, 2038–2041. – 15. *Goudie, R. B.:* A strategy for demonstrating the clonal origin of small numbers of T lymphocytes in histopathological specimens. J. Pathol., 1989, *158*, 261–265. – 16. *Goudie, R. B., Karim, S. N., Mills, K. és mtsai:* A sensitive method of screening for dominant T cell clones by amplification of T cell gamma gene rearrangements with the polymerase chain reaction. J. Pathol., 1990, *162*, 191–196. – 17. *Greiner, T. C., Raffeld, M., Lutz, C. és mtsai:* Analysis of T cell receptor-γ gene rearrangements by denaturing gradient gel electrophoresis of GC-clamped polymerase chain reaction products: correlation with tumor-specific sequences. Am. J. Pathol., 1995, *146*, 46–55. – 18. *Griesinge, F., Greenberg, J. M., Kersey, J. H.:* T-cell receptor gamma and delta rearrangements in hematologic malignancies. J. Clin. Invest., 1989, *84*, 506–516. – 19. *Griesser, H., Feller, A., Lennert, K. és mtsai:* The structure of the T cell gamma chain in lymphoproliferative disorders and lymphoma cell lines. Blood, *68*, 592–594. – 20. *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. – 21. *Jonsson, O. G., Kitchens, L. R., Scott, F. C. és mtsai:* Detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia using immunoglobulin hypervariable region specific oligonucleotid probes. Blood, 1990, *76*, 2072–2079. – 22. *Kluin-Nelemans, J. C., Kester, M. G. D., Melenhorst, J. J. és mtsai:* Persistent clonal excess and skewed T-cell repertoire in T cells from patients with hairy cell leukemia. Blood, 1996, *87*, 3795–3802. – 23. *Kneba, M., Bolz, I., Linke, B. és mtsai:* Characterization of clone-specific rearranged T-cell receptor γ-chain genes in lymphomas and leukemias by the polymerase chain reaction and DNA sequencing. 1994, *84*, 574–581. – 24. *Lefranc, M. P., Forster, A., Rabbits, T. H.:* Rearrangements of two distinct T-cell γ-chain variable-region genes in human DNA. Nature, 1986, Blood, *319*, 420–422. – 25. *Macintyre, E. A., d'Auriol, L., Duparc, N. és mtsai:* Use of oligonucleotide probes directed against T cell antigene receptor gamma delta variable-(diversity)-joining junctional sequences as a general method for detecting minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemias. J. Clin. Invest., 1990, *86*, 2125–2135. – 26. *Muche, M. J., Lukowsky, A., Asadullah, K. és mtsai:* Demonstration of frequent occurrence of clonal T cells in the peripheral blood of patient with primery cutaneous T-cell lymphoma. Blood, 1997, *90*, 1636–1642. – 27. *Miller, S. A., Dykes, D. D., Poleski, H. F.:* A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res., 1988, *16*, 1215. – 28. *Neale, G. A. M., Menarguez, J., Kitchingman, G. R. és mtsai:* Detection of minimal residual disease in T-cell acute lymphoblastic leukemia using polymerase chain reaction predicts impeding relapse. Blood, 1991, *78*, 739–747. – 29. *Pálóczi, K., Kelényi, G.:* Non-Hodgkin lymphoma. Springer-Verlag, 1998. – 30. *Simon, M., Kind, P., Kaudewitz, P. és mtsai:* Automated high-resolutin polymerase chain reaction fragment analysis: a method for detecting T-cell receptor γ-chain gene rearrangements in lymphoproliferative diseases. Am. J. Pathol., 1998, *152*, 29–33. – 31. *Taylor, J. J., Rowe, D., Williamson, I. K. és mtsai:* Detection of T-cell receptor γ chain V gene rearrangements using the polymerase chain reaction: application to the study of clonal disease cells in acute lymphoblastic leukemia. Blood, 1991, *77*, 1989–1995. – 32. *Theodorou, I., Bigorgne, C., Delfau, M.-H. és mtsai:* VJ rearrangements of the TCR γ locus in peripherial T-cell lymphomas: analysis by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis. J. Pathol., 1996, *178*, 303–310. – 33. *Theodorou, I., Delfau-Larue, M.-H., Bigorgne, C. és mtsai:* Cutaneous T-cell infiltrates: analysis of T-cell receptor γ gene rearrangement by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis. Blood, 1995, *86*, 305–310. – 34. *Trainor, K. J., Brisco, M. J., Wan, J. H. és mtsai:* Gene rearrangement in B- and T-lymphoproliferative disease detected by the polymerase chain reaction. Blood, 1991, *78*, 192–196. – 35. *Veelken, H., Tycko, B., Sklar, J.:* Sensitive detection of clonal antigen receptor gene rearrangements for the diagnosis and monitoring of lymphoid neoplasms by a polymerase chain reaction-mediated ribonuclease protection assay. Blood, 1991, *8*, 1318–1326.

(Matolcsy András dr., *Pécs*, Szigeti út 12. 7624)

Endoszkópos gumigyűrűzés szerepe a nyelőcső-varicositas, -ruptura kezelésében

Solt Jenő dr., Bajor Judit dr. és Anga Béla dr.[1]

Baranya Megyei Kórház, Pécs, I. Belgyógyászati Osztály (főorvos: Rauth János dr.)
Pathologiai Osztály (főorvos: Hegedűs Géza dr.)[1]

Az elmúlt két évtizedben a sclerotherapia vált a nyelőcső-varicositas és -ruptura palliatív kezelésének legelterjedtebb módszerévé. Számtalan előnye ellenére a helyi és általános szövődmények magas száma magyarázza a konkurens ligatiós technika sikerét, amely hatékonysága ellenére kevésbé invazív és a távoli hatásoktól is mentes. Az egylövéses technika még védőcső használata mellett is lassú, kellemetlen és nem egészen veszélytelen. Ezeket a hátrányokat küszöböli ki az új, 6 gumigyűrű felhelyezésre alkalmas hatlövetű rendszer, amelynek hazai alkalmazásáról elsőként számolnak be a szerzők. 1997. június–1999. június között 39, válogatás nélküli betegen 55 ülésben 41-szer varix-ruptura miatt, 8-szor vérzésmentes időszakban további varix-eradikáció céljából, 6-nál profilaktikusan végeztek ligatiót. Az átlagéletkor: 51 (22–75) év, a férfi és nő arány 32/7 volt. A nyelőcső-varicositast 1 betegnél vena portae thrombosis, a többinél cirrhosis okozta. A cirrhosis hátterében alkohol, 1 betegnél alkohol + C-vírus-hepatitis állt. Összesen 246 gumigyűrűt helyeztek fel. Betegenként átlagosan 6,4 (3–17), ülésenként 4,5 (3–6) ligatiót végeztek. Öt betegnél 7 újravérzés jelentkezett, közülük 2 betegnél kétszer, 1-nél egyszer még a kórházi bentfekvés alatt. 32 beteg 41 varix-rupturájának vérigénye – eltekintve az elvérzett betegnek adott 29 E vértől – 80 E volt. Ez vérző betegenként 2,5 E, varix-rupturánként 2 E vért jelent. A ligatiót követően kis számban jelentkező retrosternalis discomfortérzésen kívül a betegeknek érdemleges panaszuk nem volt. Szövődményt nem észleltek. A vérző betegek kórházi mortalitása 5/32 beteg, közülük egy vérzett el. A szerzők endoszkópos és – 4 exitált betegnél – patológiai módszerekkel is vizsgálták a ligatio következményeit. Az általuk alkalmazott ligatiós eszköz a varix-vérzés ellátásának gyors, hatékony módszere, mely a sclerotherapiához képest kevesebb komplikáció kíséretében gyorsabb varix-eradikációt eredményez. A magas kockázatú betegek profilaktikus kezelése és a gumigyűrűzés egyéb terápiás indikációs körben való alkalmazása is hozzájárul a módszer szélesebb körű elterjedéséhez.

Kulcsszavak: nyelőcsővarix-vérzés, endoszkópos többes gumigyűrű ligatio, hatlövetű

The role of varix ligation in the therapy of esophageal varices and rupture. In the last two decades sclerotherapy has became one of the most widespread procedures in the palliative therapy of esophageal varicosity and rupture. Beside many of its advantages, there are high numbers of local and general complications. The new ligation method is very effective, but less invasive and free from side effects. The single shot method in spite of using overtube is slower, unpleasant and not free from risks. The new six shooter system, wich uses 6 rubber-bands eliminates these disadvantages. This technique was introduced the first time in Hungary by the authors. They performed ligations between June 1997 and June 1999 on 39 random patients, 55 times. 41 times due to rupture of varices, 8 times in no-bleeding periods for eradication of varices, 6 times for prophylaxis. The average age was 51 (27–75), 32 men and 7 women participating. The cause of esophageal varicosity was thrombosis of vena portae in 1 patient and cirrhosis in others. The background of the cirrhosis was alcohol in all cases except for one which was due to alcohol and hepatitis C in addition. Alltogether 346 rubber-bands were applied. The average ligation was 6.3 (3–17) per patient and 4,5 (3–6) per session. The 41 ruptures of the 32 patients were treated with 80 units of blood, not including one patient given 29 units of blood who had mortal haemorrhage. It means 2,5 units of blood per patient and 2 units per varix rupture. After ligation patients had no complaints except for retrosternal discomfort in some patients. There were no complications observed. The mortality rate was 5 out of 32 one patient died due to bleeding. The follow up of the ligation was carried out by endoscopy and in the 4 dead patients by pathological procedures. The ligation method wich was applied by the authors is effective, faster and has less complications in varix eradications than sclerotherapy. The prophylactic therapy of high risk patients and other therapeutic indications can contribute to its wider utilisation.

Key words: esophageal variceal bleeding, endoscopic multiple rubber-band ligation, six shooter

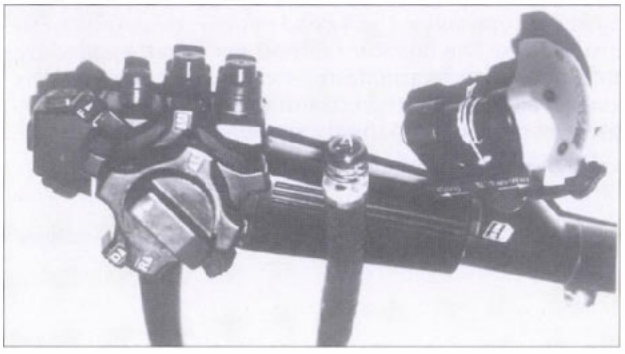
Barron 1963-ban közölte a belső aranyerek gumigyűrűligatióját (3). *Swain* endoszkópos gumigyűrűs leszorítást alkalmazott állatkísérletes fekélyvérzés csillapítására (33). *Stiegmann* 1986-ban alkalmazta először a módszert nyelőcsővarix-ligatióra (28). Az endoszkóp egyszeri levezetésével – Stiegmann–Golff „single-shot" technikával – csak egy gumigyűrűt lehet felhelyezni. A nyelőcső vastag védőcsővel történő intubálása az endoszkóp számára csatornát képezve gyorsította és a beteg számára is elviselhetőbbé tette az endoszkóp ismételt bevezetését (29, 30). Hazánkban *Székely* számolt be először (34) a módszerrel szerzett igen kedvező tapasztalatairól. A védőcső használata is kellemetlenséget és némi veszélyt jelent a beteg számára. Így érthető, hogy erőfeszítések történtek olyan ligatiós módszer kifejlesztésére, amely lehetővé teszi, hogy az endoszkóp egyszeri levezetésével több

gumigyűrűt lehessen felhelyezni. Ezt a technikai nehézséget először *Saeed* (17) („Six shooter", Wilson Cook), majd a „Speedband" 5 gyűrűs változatával *Microvasive* (Boston, Mass.) (24) oldotta meg, mely a varix-gumigyűrűzésnek további lendületet adott. Az alábbiakban többes gumigyűrű-ligatiós eszközzel szerzett tapasztalatainkat kívánjuk közölni.

Eszköz és módszer

A módszer lényege hasonlít az aranyeres csomók gumigyűrűzéséhez. Itt azonban a varixot az endoszkóp végéhez rögzített hengeres toldalékába szívjuk. Az így keletkezett polypoid képlet tövére egy fonal segítségével rugalmas gumigyűrűt lövünk, amely leszorítva a „polypoid" varix tövét, abban thrombosist, majd ischaemiás necrosist idéz elő. Az elhalt varix-részlet 3–7 nap alatt lelökődik, és a helyén felületes postligatiós fekély alakul ki, mely 10 után már gyógyuló fekély képét mutatja, és kb. két hét alatt mérsékelt hegesedéssel gyógyul.

Mi a *Saeed* Six-Shooter (Wilson Cook Medical, Winston–Salem, NC, USA) ligatiós rendszert használtuk. Az eszköz két részből áll. Az endoszkóp végére húzható hengerből – amelyen a gumigyűrűk vannak – és a külső vezérlő egységből *(1. ábra)*. A kettőt a biopsziás csatornán keresztül fonal köti össze. A henger egy átlátszó műanyag cilinder, amelynek a felszínén 6 tágított gumigyűrű feszül. Alattuk 120°-onként 3 – legújabban 180°-onként 2 – fonal húzódik úgy, hogy minden gumigyűrűtől proximalisan minden fonalon egy-egy csomó található, melyek a gumigyűrűk egyenként való lerántását biztosítják *(2. ábra)*. A fonalak a henger distalis peremén befordulnak a biopsziás csatornába, ahol már összefonva húzófonalként folytatódnak. A henger proximalis része rugalmas polivinilből készült, amely lehetővé teszi, hogy különböző átmérőjű endoszkóp végére húzhassuk. A vezérlőegység az endoszkóp biopsziás csatornájába vezetve légmentesen rögzül. Ezen, majd az endoszkóp biopsziás csatornáján kampósvégű katétert vezetünk át, és a hengeren áthúzott fonal végét a kampójára hajtjuk. A fonal így áthúzható a csatornán és a vezérlőegységen, majd a fonal végén levő csomót a fogantyúhoz csatlakozó henger vágatába akasztjuk. A fonal a fogantyúval – amelynek racsnis és szabadon futó állása is van – a hengerre csavarható. A distalis cilindert fonallal óvatosan az endoszkóphoz közelítve a rugalmas végét az endoszkópra húzzuk. A hengeres toldalék az endoszkóp látóterét kissé szűkíti, melyben 3 fonal is látszik. A fonalakat enyhén meghúzva a fogantyúhenger szabadon futó állásában vezetjük le az endoszkópot, mert rögzített állásban az endoszkóp hajlásakor a megfeszülő fonalak a gumigyűrűk lelökődéséhez vezethetnének.



1. ábra: Az endoszkópra rögzített six shooter

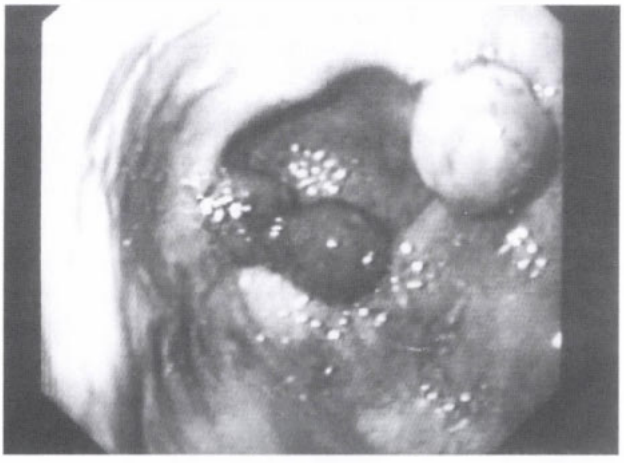
A varix-ruptura kezelésénél a betegek gyors és biztonságos ellátására törekszünk. Legfontosabb a vérzés Sengstaken–Blakemore szondával való gyors megszüntetése, a keringés stabilizálása és a májkóma megelőzése. A vérzés megállítása lehetőséget ad a gyors vérkeresésre, a beteg keringésének a rendezésére, a gyomor-bél-rendszer – szondán át bevitt hashajtó (lactulose) és bő folyadékbevitellel történő – gyors kiürítésére. A szonda súllyal történő húzása helyett az orrnál enyhén húzott szondát ragtapasszal gézhez rögzítjük, és a fej mögött kötjük meg. Így a szondát a nyugtalan beteg is ritkábban rántja ki, ennek megelőzését szoros obszerváció sz. e. a beteg kézmozgásának átmeneti korlátozása is segíti. Amennyiben a szondán ürülő gyomortartalom nem tisztul fel, és a beteg klinikai állapota romlik, a szonda helyzetét ellenőrizzük. Korrekt behelyezés ellenére folytatódó vérzés subcardialis vagy nem varix-eredetű vérzésforrás gyanúját veti fel, melyet sürgősen tisztázni kell. Amennyiben a vérzés megállt és a gyomorszonda tartalma 4–6 óra alatt fokozatosan feltisztul – többnyire GIF 1T eszközzel – diagnosztikus endoszkópiát végzünk. Előzetes vizsgálatra azért van szükség, mert a ligatiós eszköz mellett „csőlátás van", és a fényviszonyok sem túl kedvezőek.

2. ábra: Ligatiós henger gumigyűrűkkel, lerántó fonalakkal (3× nagyítás)

Praemedicatióként thiaethylperazin-, diazepam- vagy droperidol-injekciót és lidocain garatérzéstelenítést alkalmazunk. Praedeliriumos tünetek esetén a beteg és a műszer védelmében különös gondossággal járunk el. A diagnosztikus endoszkópia után a varixok lokalizációja, kiterjedése és a ruptura helyének ismeretében a varixok elzárását a cardiaközeli kötegek gumigyűrűzésével kezdjük, és proximal irányba folytatjuk. Az esetek döntő többségében a diagnosztikus vizsgálat során már aktív varix-vérzés nincs, a ligatio könnyen elvégezhető. Kisebb hányadban vérzés van, vagy a vérzés újraindul. Jó látási viszonyok mellett azonnal varix-ligatiót végzünk. Amennyiben a vérzés mellett célzott ligatio nem végezhető, sclerotherapiával a vérzést megállítjuk, a vérzés helyét és a többi varixokat is ligatióval kezeljük. Amennyiben a zavaró vér és coagulum miatt ligatióra nincs mód, hagyományos módon sclerotherapiát végzünk, és a következő eradikációs kezelést ligatióval vagy sclerotherapiával folytatjuk. Uralhatatlan intenzív vérzés esetén újra Blakemore-szondát helyezünk le, és a fenti taktika folytatása után a ligatiót újra megkíséreljük. Erre csak elvétve kerül sor. Ha aktív vérzés van, vagy a ruptura helye látszik, akkor elsőként ezt ligaljuk. Amennyiben ilyen nem látszik, akkor a ligatiót a cardia feletti legvastagabb, rupturaveszélyes

varixon kezdjük, és körkörösen, majd proximal irányba haladva folytatjuk. Ügyelünk arra, hogy a ligalt területek között szabad mucosa még maradjon és a polypoid képletek a passzázst ne zavarják.

Az endoszkóp végét a kiválasztott varixhoz közelítjük és vákuumot alkalmazva beszívjuk a hengeres toldalékba. A fogantyút előrecsavarva gumigyűrűt lövünk a varix „nyakára" *(3. ábra)*. A ligalt területen a keringés azonnal megszűnik, amelyet a ligalt polypoid képlet livid elszíneződése is jelez. A beszívott varix vérrel telt, kitágult és a gumigyűrű rálövése benne nyomásemelkedést idéz elő. Ennek következtében az elvékonyodott mucosán esetenként minimális vér serkenhet ki. Ez érdemleges vérzést nem okoz. Levegő befúvására a ligalt polypoid képlet elhagyja a cilindert. A látótér ismét szabaddá válik, és keressük a következő varixot. Az eszközünk egyszeri bevezetésével 6 ligatio végezhető. A látótér a fonal mellett levezetett tompa tűn vagy a GIF 1T mosócsatornáján keresztül öblíthető.



3. ábra: Ligalt nyelőcsővarix endoszkópos képe

Megfelelő ligatio után a betegnél Blakemore-szonda újabb levezetésére nincs szükség. A „kötelékektől" való megszabadulás a betegnek megkönnyebbülést okoz, amely a további együttműködés és abstinentia szempontjából sem elhanyagolható. Fokozott obszerváció mellett (ismételt haematocrit, tensiomérés, széklet) a beteg egy óra múlva folyadékot fogyaszthat, majd további 48 óráig még folyékony-pépes étrenden tartjuk. Esetenként H_2-blokkoló, sucralfat adására került sor. A ligalt betegek kis részének az első 12–24 órában enyhe retrosternalis discomfort-érzése van, amely kezelést nem igényel.

Beteganyag

Magunk Saeed nyomán 1997 júniusában vezettük be a hatlövetűt a nyelőcsővarix-rupturát szenvedett betegek ellátására. 1997. június–1999. június között 39 betegnél 55 alkalommal – 41-szer varix-ruptura miatt, 8-szor vérzésmentes időszakban további varix-eradikáció céljából, 6-nál profilaktikusan – végeztünk varix-ligatiót. A ligatiót minden varix-rupturás betegnél – az etiológiától, a betegség stádiumától függetlenül – elvégeztük, ahol erre mód volt.

A ligalt betegek átlagéletkora 51 (27–75) év, a férfi és nő arány 32/7 volt. A nyelőcső-varicositast 1 betegnél vena portae thrombosis, a többinál májcirrhosis okozta. Az utóbbiak hátterében alkohol, 1 betegnél alkohol + C-vírushepatitis állt. *Cirrhosis súlyossága:* Child-Pugh: A: 3, B: 16, C: 20 beteg. *Varicositas foka:* Paquet I: 0, II: 7, III: 15, IV: 17 beteg.

A fenti időszak alatt 8 varix-rupturás betegnél végeztünk sclerotherapiát. Közülük 2-nél a korábbi sclerotherapia okozta kifejezett mucosahegesedés, egynél a korábbi nyelőcső-transsectiót követő hegesedés és apró nyelőcsővarixok miatt ligatio helyett a sclerotherapiát választottuk. Három betegnél a vérzés helyének sclerotherapiája után a kezelést ligatióval folytattuk. Egy betegnél a rupturált subcardialis varix sclerotherapiája után a nyelőcsővarixokat ligaltuk. Egy másik betegnél ligatio utáni 4. napon ismétlődő vérzés miatt végzett vizsgálat során cardia alatti varix-rupturát észleltünk. A vérzést e terület szklerotizálásával szüntettük meg.

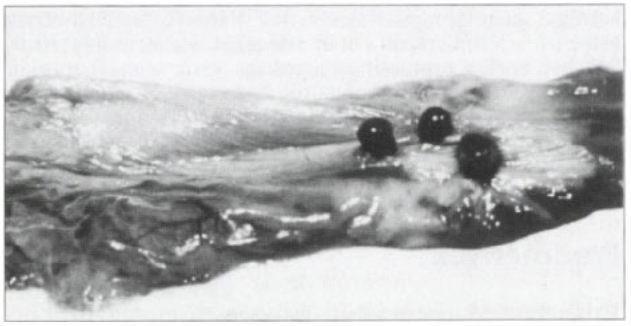
Eredmények

39 betegnél 55 ligatio során összesen 246 gumigyűrűt helyeztünk fel. Betegenként átlagosan 6,3 (3–17), ülésenként 4,5 (3–6) ligatiót végeztünk. Öt beteget 7 alkalommal újabb varix-ruptura miatt ligaltunk. Közülük kettőnél kétszer, illetve egynél egy alkalommal az újabb vérzés még a bentfekvés alatt lépett fel. Az előbbi betegnél a ligatio másnapján, a 2. reruptura után Sengstaken–Blakemore-szondával sem tamponáható uralhatatlan masszív vérzés jelentkezett, és nagy mennyiségű transzfúzió ellenére (29 E) a beteget nem lehetett endoszkópiára alkalmas állapotba hozni, elvérzett. Ligatióval kapcsolatos szövődményt, érdemleges dysphagiát nem észleltünk. Két betegnél a szokásosnál apróbb fonálcsomók elcsúsztak a gumigyűrű alatt, ezért két ligatiónál kettő gumigyűrű került a varix nyakára, amely problémát nem okozott. A betegek egy részénél a ligatio hatását, annak lefolyását endoszkóposan is követtük. A ligatiót követő 4–7 napon következett be a nekrotizált varix-részletek lelökődése és a ligatiós fekély 10–13 napra majdnem gyógyult. Újabb ligatiót 10 napon belül csak akut varix-vérzésnél végeztünk. 32 nyelőcsővarixos beteg 41 varix-rupturájának ellátása során – eltekintve az elvérzett betegnek adott 29 E vértől – 80 E vért használtunk fel, mely betegenként 2,5 (0–5) E, rupturánként 2 E vért jelent. 32 beteg 41 varix-rupturája kórházi kezelése során összesen 5 beteg exitált. Közülük a fent említett 1 beteg varix-vérzésben, 2 májkómában, 2 beteg cardiorespiratoricus elégtelenségben halt meg. A varix-eradikációt szolgáló elektív és profilaktikus kezelés során szövődmény, haláleset nem volt.

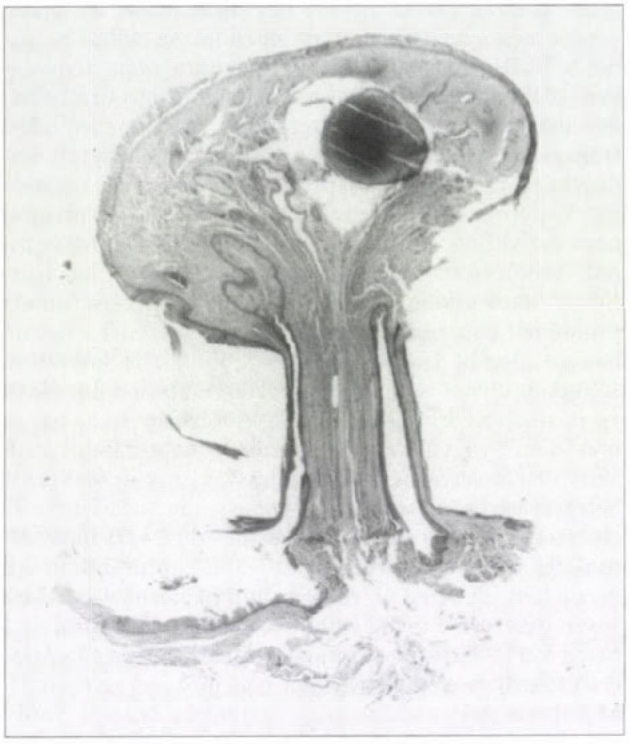
A ligatiós eszközt minden betegnél le tudtuk vezetni. A beavatkozás maga vérzést nem okozott. A ligatio előtt három betegnél az öklendezés újabb varix-vérzést indított el. Kettőnél a vérzés sclerotherapiás megállítása után a ruptura helyét azonnal ligaltuk, és a ligatiót a szokásos módon folytattuk. Endoszkópos követése során a sclerotherapisált + ligalt, és csak ligalt varixok fekélyei között látható különbséget nem észleltünk. Egy betegnél a ligatiót követő 5. napon a kontrollvizsgálatnál öklendezés kapcsán masszív vérzés lépett fel. Itt rossz látási viszonyok miatt biztonsági okokból „halasztott" ligatiót végeztünk.

Post mortem kórbonctani vizsgálataink

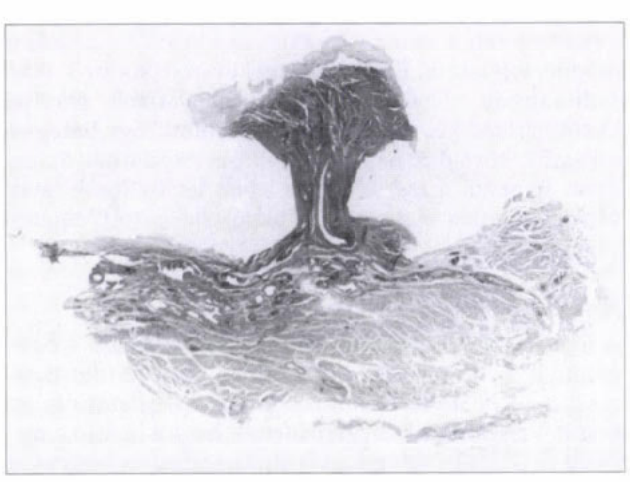
A ligatiót követően különböző időben meghalt 4 betegünknél sectio történt, mely során a ligalt terület makroszkópos *(4. ábra)* és mikroszkópos vizsgálatára is sor került. Vizsgálataink megerősítették, hogy a ligatio a mucosát és felületes submucosát érinti, szabadon hagyva az izomréteget. Perforáció ezért nem fordul elő. A 24 óra múlva meghalt beteg ligalt mucosa- és submucosa-varixaiban thrombusokat találtunk, amelyek valószínűleg



4. ábra: Ligalt nyelőcsővarix sectiós képe, 24 órával a ligatio után

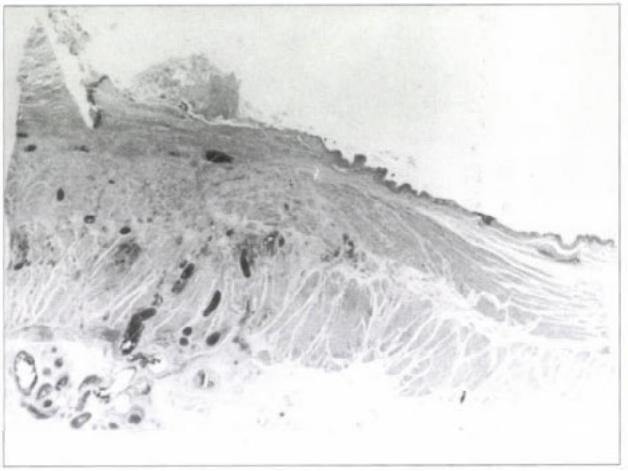


5. ábra: Polypoid varix-részlet kis nagyítású képe (10×, H. E.), 24 órával a ligatio után



6. ábra: Ligatiós pseudopolyp, felszínén már kialakuló lobmentes, coagulatiós necrosis jeleivel (10×, H. E.)

röviddel a ligatio után alakulnak ki *(5. ábra)*. Érdekes módon thrombosist nemcsak a ligalt területen, hanem annak környezetében az izomréteg tág vénáiban is megfigyeltünk. A ligalt terület mucosája kb. 24 óráig látszólag ép. Ezt követően az ischaemiás necrosis jelei jelentkeznek. A polypoid képlet hámfosztottá válik, majd a gyűrű feletti területen gyulladásos sejtinfiltratio nélküli coagulatiós necrosis alakul ki *(6. ábra)*. A pszeudokocsányban comprimált vénák és kötőszövet találhatók. A környezetében levő mucosa és submucosa jól elhatárolódik. A nekrotizált gyűrű feletti polypoid képlet 3–7 nap között lelökődik. Az endoszkópos vizsgálatok során észleltük, hogy a gumigyűrű a pseudopolyp „szárát" fogva még 1–2 napig gyakran látszik, majd a szorítása csökken, és a nyelőcsőbe lesodródik. Ekkor az összehúzott mucosa szétterül és kb. 10–12 átmérőjű barnás, majd szürkéssárga színű lepedékkel fedett fekély keletkezik. A fekély alján korai szakban gyulladásos jelek láthatók kifejezett fibroblast-képződéssel *(7. ábra)*. Észrevételeink összhangban vannak *Marks* post mortem megfigyeléseivel (16), amelyeket egy ligatiót követő 5. napon meghalt betegnél tett. A fekély kb. 14–15 nap alatt gyógyul (39).



7. ábra: Postligatiós fekély hisztológiai képe a gumigyűrűzés utáni 7. napon

Megbeszélés

A varix-rupturánál a sürgősségi ellátás célja a sokktalanítás, a keringés egyensúlyának a biztosítása. Ezt követi a „végleges" vérzéscsillapítás. Amennyiben aktív varixvérzést feltételeztünk, ballontamponádot alkalmazunk, amely nemcsak terápiás, hanem diagnosztikus jelentőségű. Ha a keringés rendezett, aktív vérzésre utaló jel nincs, a szükséges óvintézkedések mellett (vérkép, vércsoport-meghatározás, sz. e. vérkeresés) diagnosztikus és terápiás endoszkópiát végzünk. A preferált ligatiós technika sajátságaihoz alkalmazkodva a sclerotherapiás időszakhoz képest jobban törekszünk arra, hogy a kezelést vérzésmentes időszakban, a gyomor tartamának a kiürülése után végezzük. Ez azonban nem jelenthet indokolatlan időhúzást, mert ez a beteget feleslegesen ter-

heli, és a várható deliriumos tünetek jelentkezése a vizsgáló helyzetét is nehezíti. A vizsgálat korai erőltetése a vérvesztés és vérigény fokozódásához, inadequat ellátáshoz, ezáltal recidív vérzés jelentkezéséhez vezethet. A vesztett vérmennyiség nemcsak a „vérzés–hypotensio–hypoxia–májkárosodás–alvadási zavar–vérzés" circulus vitiosus (9, 10), hanem a felszívódó metabolitok okozta májkóma veszélye miatt is fontos. A fenti taktikával elérhetjük, hogy a beteg a lehető legkevesebb vért veszítse, és ezáltal a szükséges legkevesebb vért kapja. A kiegészítő gyógyszeres kezelés eredményei vitatottak (4).

A beteg végső sorsát – amennyiben az elvérzést elkerüli – a máj funkciója szabja meg. Mivel a májtranszplantáció csak kevesek számára biztosít megoldást, továbbra is a palliatív kezelés lehetőségeire irányul a figyelem. Ennek két fő útja van. A portalis dekompresszió és a nyelőcsővarixok eliminálása.

A TIPS (transvenous intrahepatic portosystemic shunt) – bár igen szellemesen és hatékonyan csökkenti a portalis nyomást, csökkentve a varix-ruptura veszélyét és az ascitest – indikációja és gyakorlati alkalmazása a sebészeti shuntműtéthez hasonlóan korlátozott (36).

A sclerotherapia *Teblanche és mtsai* (37) publikációját követően az elmúlt két évtizedben a nyelőcső-varicositas és -ruptura palliatív kezelésének elsődleges módszerévé vált. Az aktív vérzés kezelése és a recidív varix-vérzés megelőzése által javítja a túlélést, azonban jelentős számban – *Schuman* szerint 20–40%-ban (23) – helyi és szisztémás komplikációval is járhat. A szövődmények közül nyelőcsőstrictura, perforáció, mediastinitis, aspiratiós pneumonia, a felnőttkori respiratoricus distress syndroma, pleuritis, empyema és a bacterialis peritonitis emelhető ki (23, 31). A sclerotherapiánál a necrosis a nyelőcső mély muscularis rétegét is érintheti, mely a nem thrombotisált vénák vérzését, ritkán a nyelőcső perforációját is előidézheti. Gyógyulásuk az izomréteg fibrosisát, strictura keletkezését is okozhatja (16). A necrosis mélységén kívül a gyakori gyulladásos szövődményben annak is szerepe van, hogy a necrosist okozó anyag az injektálás során nem tekinthető teljesen sterilnek. Ezért gyakoribb a környező szövetek lázzal járó gyulladása, a bacteriaemia (15), sepsis, spontán bacterialis peritonitis, amelyet a beteg csökkent védekezőképessége is elősegít.

A nyelőcső-varicositas gumigyűrű kezelése olyan alternatív módszer, amely a sclerotherapiához hasonló hatékonyságú, de lényegesen kisebb komplikációs rátája miatt egyre népszerűbb. Ligatiónál a necroticus varixrészlet lelökődése felületes ulceratiót okoz, ahol a gyulladásos folyamat csak a submucosát érinti. Ezért strictura és perforáció gyakorlatilag nem fordul elő. Ezt a ligatiós henger optimalis átmérője és mélysége biztosítja. „Steril" ischaemiás necrosis alakul ki, melynek elhatárolódását a gyulladásos barrier kialakulásáig a gumigyűrű is elősegíti. A hisztológiai eredményeink jól korrelálnak mások megfigyeléseivel (16), endoszkópos és klinikai tapasztalatainkkal. A ligatio lényegét utánozza egy újabb módszer is, a leválasztható mini hurok technika, amellyel kapcsolatban eddig még kevés irodalmi adat van (32).

A varix-ligatio és sclerotherapia módszerét összehasonlító közlemények növekvő száma és beteganyaga arra utal, hogy a ligatio alkalmazása számos szempontból előnyösebb a sclerotherapiánál. Gyakorlatilag vértelen módszernek tekinthető, ahol necrosist okozó anyag befecskendezésére nem kerül sor, amely a sclerotherapia helyi és általános gyulladásos szövődményeiért felelős. Antibiotikum adására nincs szükség. Ligatiónál nagyobb, de felületesebb és gyorsabban gyógyuló fekélyek keletkeznek, mint sclerotherapiánál (39). A ligatiónál a gyorsabb varix-eradikáció miatt kevesebb kezelésre van szükség, amelyet ritkábban követ újabb vérzés (8). *Stiegmann és mtsai* szerint (31) a ligatiós kezelés melletti jobb túlélés oka ritkább újravérzés és a kevesebb – 22%-kal szemben a 2% – infekciós szövődmény.

Saját tapasztalatainkat és az irodalmi adatokat figyelembe véve a varix-ligatio előnyei a sclerotherapiával szemben:

1. Kevesebb az infekciós szövődmény.
2. Ritka a nyelőcsőstenosis.
3. Gyorsabb a varix-eradikáció (11).
4. Ritkább az újravérzés: varix-ruptura, nyelőcső-fekélyvérzés (11).
5. Kisebb a vérvesztés és a vérigény.
6. Kisebb a mortalitás.

Hátrányai:

1. Szűkebb látótér és korlátozott biopsziás csatornahasználat miatt nehezebb az aktív vérzés ellátása. Ezen kissé segít a vastagcsatornás, öblítő csatornával is rendelkező Olympus GIF 1T eszköz.
2. Varix-recidiva gyakrabban lép fel az első másfél évben, mint sclerotherapia után (30%, 12%-kal szemben) (2, 21).
3. Ismételt sclerotherapia utáni kiterjedt nyálkahártya-hegesedésnél a kisebb varixokat nem lehet ligatiós hengerbe szívni.
4. Intubált betegnél a ligatiós vég levezetése a szokásosnál nehezebb lehet.
5. A ligatio után ritkán ételimpactatio jelentkezhet (20). Elkerülésére ugyanabban a magasságban csak 2–3 ligatiót végzünk, és 2 napig csak folyékony-pépes, majd 7 napig pépes ételt adunk.
6. Drágább.

A ligatio és sclerotherapia egyidejű kombinációjának általában nincs előnye (12) és mélyebb ulceratiót és több szövődményt is okozhat (18). Tapasztalataink szerint speciális esetekben – például acut varix-ruptura helyének sclerotherapiája, majd ligatiója gyors és optimális kombinációnak tekinthető. Metachrone alkalmazása javíthatja a varix-eradikációt, csökkentheti a varix-recidívát (például a ligatio után maradt kis varixok későbbi sclerotherapiájával), de ez a szükséges kezelések számának emelkedésével jár.

A többes gumigyűrű-ligator előnyei az egylövetűvel szemben:

1. Átlátszó cilinder, jobb látási viszonyok.
2. Csökkenti a beavatkozás időtartamát. Vérző betegnél a gyorsabb kezelés kisebb vérvesztéssel járhat.
3. Védőcső használata feleslegesség válik, ezért a kezelés kisebb traumát, kellemetlenséget okoz.
4. Elmaradnak a védőcső használatából adódó komplikációk: nyelőcső-mucosa-, varix-repedés, vérzés, nyelőcső-perforáció.

A legújabb technológiai újítások után a ligatiós eszköz már 8–10 gumigyűrűvel is készül (Cook). A fonalak számát kettőre (Cook), illetve egyre (Microvasive)

csökkentették. A biopsziás csatorna adapteren át már öblíthető.

Profilaktikus kezelés:

Profilaktikus sclerotherapiát *Zipprich és mtsai* a Child-Pugh B stádiumban vörös jel (red color sign) esetén javasolták (40). Kézenfekvőnek látszik a biztonságosabb varix-ligatio eziránvú alkalmazása is. *Sarin* magas rizikójú varixokban - red color sign - ligatiós és kontrollcsoportot hasonlított össze. Stiegmann-Groff-ligator használata után 8,5%, míg a kontrollcsoportban 39,5% volt a spontán vérzés, mely vérzéssel összefüggő halálozást 2,9% és 15,2%-ban okozott (22). *Lay* azt tapasztalta, hogy a profilaktikus kezelés hatékonyabb volt a vérzés megelőzésében az A stádiumban, mint a betegség dekompenzált B és C stádiumában (13). Mivel a Stiegmann-Groff-eszköznél használatos védőcső szövődményével a többes gumigyűrű ligatiós eszköznél nem kell számolni, kézenfekvőnek látszik - a cirrhosisos betegek magas rizikójú csoportjában - az utóbbi eszköz használata. Tapasztalataink ennek helyességét támogatják.

Véleményük szerint a varixligatio - amennyiben a financialis korlátok elháríthatók - az elektív és profilaktikus kezelés során, valamint a vérző varixos betegek ellátásának döntő részében átveszi a sclerotherapia szerepét. Kiegészítő módszerként azonban megmarad a fegyvertárunkban olyan betegek ellátására, ahol a látási viszonyok, a vérzés intenzitása, a beavatkozás sürgőssége ezt indokolják. A két módszer egyidejű vagy későbbi kombinációját csak speciális esetekben tartjuk indokoltnak. A necrosis időszakában való alkalmazkodásukat lehetőleg kerülni kell.

A varix-ligatióval szerzett kedvező tapasztalatok után a gumigyűrű-ligatiót más indikációkban is már számos esetben sikerrel alkalmazták (35).

Kiegészítő indikációk:

1. Arteriovenosus malformatio (1).
2. Dieulafoy's laesio (5).
3. Ligatio és sclerotherapia gyomorvarix-eradikáció céljából (6).
4. Gyűrűligatio + elektromos hurok excisio korai gyomor- és nyelőcső-carcinoma kezelésére (7, 19, 25).
5. Postpolypectomiás vérzés (26, 27).
6. Rectalis vérzés (14, 38).

Magunk ismétlődő masszív haematochesiában rectalis varix-ruptura miatt két betegnél végeztünk sigmoidoscopra rögzített hatlövetűvel ligatiót.

Az általunk alkalmazott ligatiós eszköz a varix-vérző betegek ellátásának gyors, hatékony módszere, amely a sclerotherapiához képest kevesebb komplikáció kíséretében gyorsabb varix-eradikációt eredményez. A fokozott varixvérzés kockázatú betegek profilaktikus kezelése és újabb terápiás indikációs körben való alkalmazása a módszer szélesebb körű elterjedéséhez vezet.

A tudományos munka az ETT (T-13 164/1996) támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Abi-Hanna, D., Williams, S. J., Gillespie, P. E. és mtsa:* Endoscopic band ligation for non-variceal non-ulcer gastrointestinal hemorrhage. Gastrointest. Endosc., 1998, *48,* 510–514. – 2. *Baroncini, D., Milandri, G., Borioni, D. és mtsai:* A prospective randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the elective treatment of bleeding esophageal varices. Endoscopy, 1997, *19,* 135–140. – 3. *Barron, J.:* Office ligation of internal hemorrhoids. Am. J. Surg., 1963, *105,* 563–570. – 4. *Binmoeller, K. F., Data, S., Shohendra, N.:* Treatment of esophagogastric varices: endoscopic, radiological, and pharmacological options. Endoscopy, 1998, *30,* 105–113. – 5. *Brown, G. R., Harford, W. V., Jones, W. F.:* Endoscopic band ligation of an actively bleeding Dieulafoy lesion. Gastrointest. Endosc., 1994, *40,* 501–503. – 6. *Chun, H. H., Hyun, J. H.:* A new method of endoscopic variceal ligation-injection sclerotherapy (EVLIS) for gastric varices. Korean J. Medicine, 1995, *10,* 108–119. – 7. *Fleischer, D. E., Wang, G. Q., Dawsey, S. és mtsai:* Tissue band ligation followed by snare resection (band and snar): a new technique for tissue acquisition in the esophagus. Gastrointest. Endosc., 1996, *44,* 68–72. – 8. *Gimson, A. E. S., Ramage, J. K., Panos, M. Z. és mtsai:* Randomised trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding oesophageal varices. Lancet, 1993, *342,* 391–394. – 9. *Kupcsulik P., Bodnár A., Kokas P. és mtsai:* A portalis hypertensio sebészete I.: nyelőcsővisszerek sclerotherapiája (Korai eredmények). Magyar Sebészet, 1990, *43,* 124–137. – 10. *Kupcsulik P.:* Portalis hypertensio. A sebészeti ellátás megváltozott szemlélete. Orvosképzés, 1991, *66,* 44–56. – 11. *Laine, L., Cook, D.:* Endoscopic ligation compered with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. Ann. Intern. Med., 1995, *123,* 280–287. – 12. *Laine, L., Stein, C., Sharma, V.:* Randomized comparison of ligation versus ligation plus sclerotherapy in patient with bleeding esophageal varices. Gastroenterology, 1996, *110,* 529–533. – 13. *Lay, C. S., Tsai, Y. T., Teg, C. Y. és mtsai:* Endoscopic variceal ligation in prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. Hepatology, 1997, *25,* 1346–1350. – 14. *Levine, J., Tahiri, A., Banerjee, B.:* Endoscopic ligation of bleeding rectal varices. Gastrointest. Endosc., 1993, *39,* 188–190. – 15. *Lo, G. H., Lai, K. H., Shen, M. T. és mtsai:* A comparison of the incidence of transient bacteraemia and infections sequale after sclerotherapy and rubber band ligation of bleeding oesophageal varices. Gastrointest. Endosc., 1994, *40,* 675–679. – 16. *Marks, R. D., Arnold, M. D., Baron, T. H.:* Gross and microscopic findings in the human esophagus after esophageal variceal band ligation: a postmortem analysis. Am. J. Gastroenterol., 1993, *88,* 272–274. – 17. *Saeed, Z. A.:* The Saeed six-shooter: a prospective study of a new endoscopic multiple rubber-band ligator for treatment of varices. Endoscopy, 1996, *28,* 559–564. – 18. *Saeed, Z. A., Stiegmann, G. V., Ramirez, F. C. és mtsai:* Endoscopic variceal ligation for esophageal varices: a multicenter prospective randomized trial. Hepatology, 1997, *25,* 71–74. – 19. *Sakai, P., Filho, F. M., Irya, K. és mtsai:* An endoscopic technique for resection of small gastrointestinal carcinomas. Gastrointest. Endosc., 1996, *44,* 65–68. – 20. *Saltzman, J. R., Arora, S.:* Complication of esophageal variceal band ligation. Gastrointest. Endosc., 1993, *39,* 185–186. – 21. *Sarin, S. K., Govil, A., Jain, A. K. és mtsai:* Prospective randomized trial of endoscopic sclerotherapy versus variceal band ligation for esophageal varices: influence on gastropathy, gastric varices and recurrence: J. Hepatol., 1997, *126,* 826–832. – 22. *Sarin, S. K., Guptan, R., Jain, A. K. és mtsa:* A randomized controlled trial of endoscopic variceal band ligation for primary prophylaxis of variceal band ligation for primary prophylaxis of variceal bleeding. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1996, *8,* 337–342. – 23. *Schuman, B. M., Beckman, J. W., Tedesco, F. J. és mtsai:* Complications of endoscopic injection sclerotherapy: a review. Am. J. Gastroenterol., 1987, *82,* 823–829. – 24. *See, J. A., Bodin, F.:* Speedband: a new endoscopic multiple ligation device for esophageal varices: a preliminary study (abstact). Gastrointest. Endosc., 1995, *41,* 312. – 25. *Shikuwa, S., Matsunaga, K., Osabe, M. és mtsai:* Esophageal granular cel tumor treated by endoscopic mucosal resection using a ligation device. Gastrointest. Endosc., 1998, *47,* 529–531. – 26. *Slivka, A., Parsons, W. G., Carr-Locke, D. L.:* Endoscopic band ligation for treatment of postpolypectomy haemorrhage. Gastrointest. Endosc., 1994, *40,* 230–232. – 27. *Smith, R. E., Douli, J.:* Treatment of colocnic postpolypectomy bleeding site by endoscopic band ligation. Gastrointest. Endosc., 1994, *40,* 499–500. – 28. *Stiegmann, G. V., Cambre, T., Sun, J. H.:* A new endoscopic elastic band ligation device. Gastrointest. Endosc., 1986, *32,* 230–233. – 29. *Stiegmann, G. V., Goff, J. S.:* Endoscopic esophageal varix ligation: preliminary clinical experience. Gastrointest. Endosc., 1988, *34,* 113–118. – 30. *Stiegmann, G. V., Goff, J. S.:* Endoscopic variceal ligation: an alternative to sclerotherapy. Gastrointest.

Endosc., 1989, *35*, 431–438. – 31. *Stiegmann, G. V., Goff, J. S., Michaletz-Onody, P. A. és mtsai:* Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. N. Engl. J. Med., 1992, *326*, 1527–1532. – 32. *Sung, J. J. Y., Chung, S. C. S.:* The use of a deachable mini-loop for the treatment of esophageal varices. Gastrointest. Endosc., 1998, *47*, 178–181. – 33. *Swain, C. P., Mills, T. N., Northfield, T. C.:* Experimental studies of new mechanical methods of endoscopic haemostasis: stritching, banding, clamping, and ulcer removal. Gut, 1985, *25*, A1151. – 34. *Székely, I., Székely, A., József, I. és mtsai:* Vérző nyelőcsővarixok endoscop segítségével történő leszorítása. Orv. Hetil., 1997, *138*, 2223–2226. – 35. *Technology Assessment Commitee of the ASGE.* Technology assessment status evaluation: endoscopic band ligation. Gastrointest. Endosc., 1998, *47*, 573–575. – 36. *Technology Assessment Commitee of the ASGE.* Technology assessment status evaluation: transvenous intrahepatic portosytematic shunt (TIPS). Gastrointest. Endosc., 1998, *47*, 584–587. – 37. *Terblanche, J., Northover, J. M. A., Borman, P. és mtsai:* A prospective evaluation of injection sclerotherapy in the treatment of acute bleeding from esophageal varices. Surgery, 1979, *85*, 239–245. – 38. *Trowers, E. A., Ganga, U., Rizk, R. és mtsai:* Endoscopic hemorrhoidal ligation: preliminary clinical experience. Gastrointest. Endosc., 1998, *48*, 49–52. – 39. *Young, M. F., Sanowski, R. A., Rasche, R.:* Comparison and characterization of ulcerations induced by endoscopic ligation of esophegael varices versus endoscopic sclerotherapy. Gastrointest. Endosc., 1993, *39*, 119–121. – 40. *Zipprich, B., Kobe, E., Döbrönte, Z. és mtsai:* A prophylactikus sclerotisatio szerepe az oesophagus varicositas kezelésében. Orv. Hetil., 1996, *137*, 339–342.

(Solt Jenő dr., *Pécs*, Rákóczi u. 2. 7623)

Tramadol®
Tramadolum

A varázslók ősidők óta tudják a titkot a fájdalom ellen. Mi most kezébe adjuk ezt a titkot:

Tramadol®

SLOVAKOFARMA
HUNGARY

OGYI-T: 6727

Kórházak,
egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok

**szakmai programjait,
valamint egészségüggyel,
orvostudománnyal kapcsolatos
pályázatok, ösztöndíjak
felhívásait 15 sor terjedelemig
térítésmentesen közöljük**

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények
ugyancsak térítésmentesek,
10 sor terjedelemig.

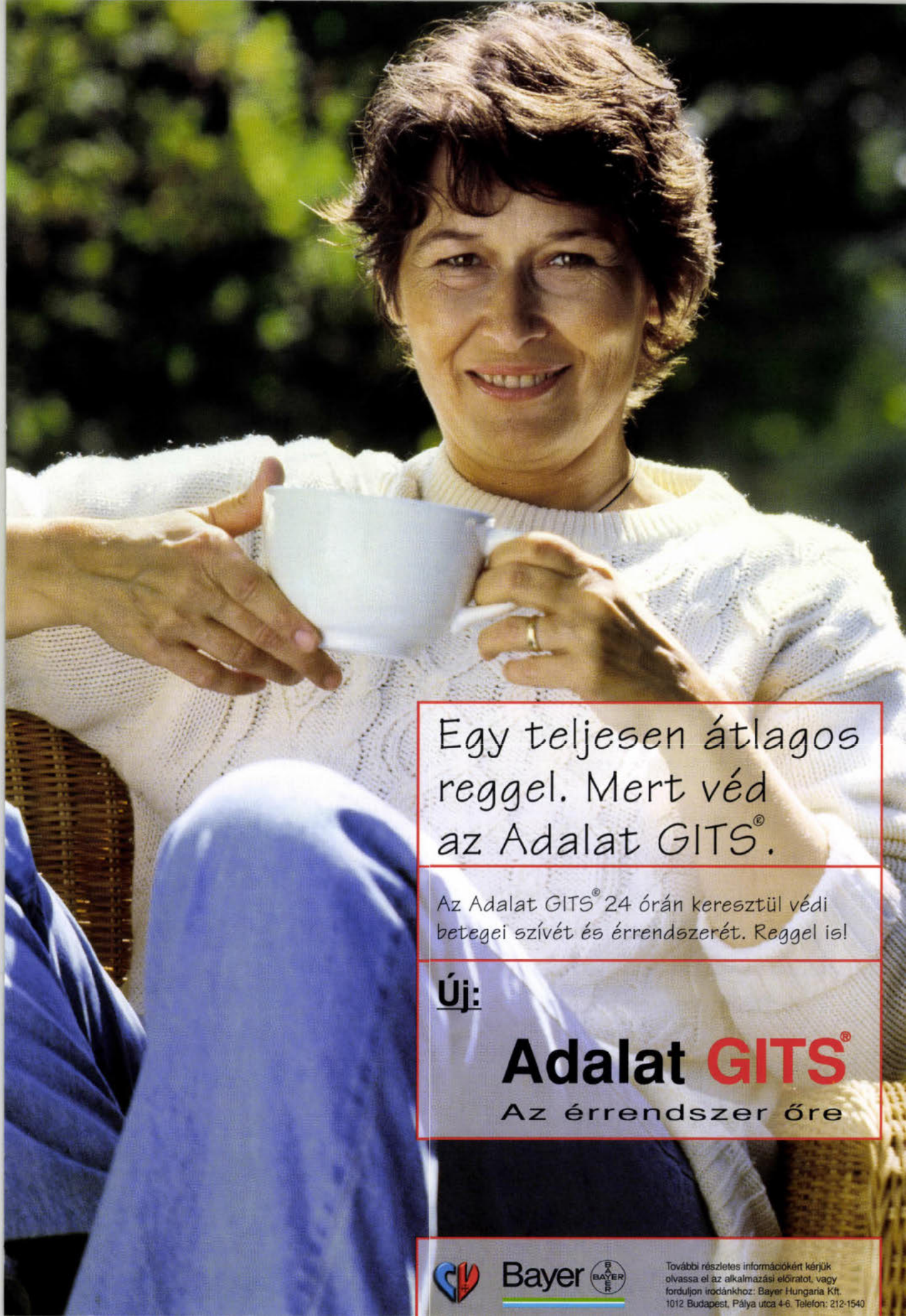
Tisztelt Olvasó!

Felhívjuk figyelmét arra, hogy Orvosi Hetilap előfizetése hamarosan lejár.
Hogy a megújítást a lehető legegyszerűbbé tegyük, az elkövetkezendő hetekben a folyóiratban és külön postával is tájékoztatjuk a 2000. évre vonatkozó előfizetés lehetőségeiről. Hamarosan kézhez kapja számlánkat és a befizetési csekket, és Önnek nincs más dolga, mint az esedékes összeget befizetni a csekken vagy az előfizetési díjat a számlán szereplő bankszámlánkra utalni.

A 2000. évre vonatkozó előfizetési díjak belföldre:

egy évre	**14 000,– Ft,**
fél évre	**8 000,– Ft,**
negyedévre	**4 500,– Ft,**
egy hónapra	**1 800,– Ft.**
Az egyes számok ára:	**440,– Ft.**

Éves előfizetési díj külföldre a csomagolási és postaköltséggel együtt **330 DM.**


Egy teljesen átlagos reggel. Mert véd az Adalat GITS®.
Az Adalat GITS® 24 órán keresztül védi betegei szívét és érrendszerét. Reggel is!
Új:
Adalat GITS®
Az érrendszer őre
Bayer
További részletes információkért kérjük olvassa el az alkalmazási előiratot, vagy forduljon irodánkhoz: Bayer Hungaria Kft. 1012 Budapest, Pálya utca 4-6. Telefon: 212-1540

KAZUISZTIKA

Malignus tumor képében jelentkező hasi actinomycosis – esetismertetés és irodalmi áttekintés

Molnár Tamás dr.[1], Nagy Attila dr.[4], Ligeti Erika dr., Gyulai Csaba dr.[2] Márton János dr.[3] és Nagy Ferenc dr.

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, I. Belklinika (igazgató: Lonovics János dr.)[1]
Sebészeti Klinika (igazgató: Balogh Ádám dr.)[3]
Veszprém Megyei Kórház, Sebészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Nagy Attila dr.)[4]
Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Brittig Ferenc dr.)
Radiológiai Klinika (intézetvezető: Palkó András dr.)[2]

A gastrointestinalis traktus normális flórájához tartozó Actinomyces israelii ritkán okoz megbetegedést. Az actinomyces incidenciája a fejlett országokban $^{1}/_{40\,000}$–$^{1}/_{120\,000}$ közötti értékre tehető. A hasi megjelenési forma az összes eset kb. 20%-át képezi. A betegség malignus folyamatot, tuberculosist, gyulladásos bélbetegséget utánozhat. A szerzők 36 éves nőbeteg kórtörténetét mutatják be. Az akut hasi katasztrófa képében jelentkező actinomycosis retroperitonealis tumortól, mesenterialis panniculitistől, metasztatikus daganattól, illetve hasi lymphomától csak ismételt laparotomia, excízió és szövettani vizsgálat után volt elkülöníthető. A diagnózis felállítása után fél évvel a beteg tünet- és panaszmentes.

Kulcsszavak: hasi actinomycosis, malignus tumor

Abdominal actinomycosis presenting as a malignant tumor – case report and review of the literature. Actinomyces israelii is a normal inhabitant in the gastrointestinal tract of humans, it rarely causes disease. Abdominal involvement occurs in only 20 percent of all cases and can mimic malignant diseases, tuberculosis and inflammatory bowel disease. A case of a 36 years old female patient with abdominal actinomycosis and review of the literature is reported. Symptoms was presented as an acute abdomen associated with painful epigastric and left subcostal mass. The pathologic process infiltrated the retroperitoneal space simulated sarcoma or lymphoma. Diagnosis was established only at the second laparotomy, when histologic examination of the removed lymph node disclosed actinomycosis. The patient is completely free of symptoms 6 month after the second operation.

Key words: abdominal actinomycosis, malignant tumor

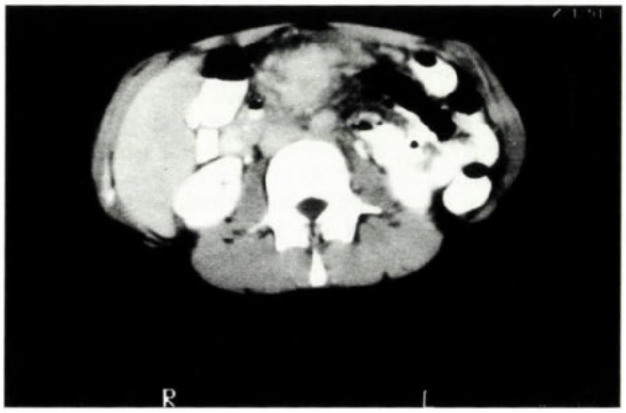
A hasi actinomycosis ritka kórkép, amelyet leggyakrabban a szájüreg és a felső gastrointestinalis traktus normális flórájához tartozó Gram-pozitív, anaerob, pálca alakú baktérium, az Actinomyces israelii okoz. Az intrauterin fogamzásgátló eszközök (IUD) által kiváltott, a női genitáliákat aszcendáló úton érintő, a kismedencére lokalizálódó megbetegedés a leggyakoribb formája a hasi actinomycosisnak, számos ilyen eset részletes leírásával találkozhatunk a hazai szakirodalom tanulmányozása során is (2, 16). A betegség megjelenése a hasüregben, a kismedencétől távol jóval ritkábban fordul elő, és legtöbbször komoly diagnosztikus problémát jelent a klinikus számára, hiszen tünetei nem specifikusak, az érintett szervrendszerektől függően más, gyakoribb gastrointestinalis betegségre gondolhatunk elsőként (8). Esetismertetésünkben az IUD-t viselő fiatal nő actinomycosisa bal bordaív alatti fájdalmas resistentia képében jelentkezett, malignus tumor klinikai képét utánozva, míg a genitáliák gyulladásos elváltozást nem mutattak. A szokatlan lokalizáció, a kismedencei szervek érintetlensége és a kórlefolyás alapos képi dokumentációja miatt ítéljük betegünk esetét közlésre méltónak.

Esetismertetés

A 36 éves nőbeteget háziorvosa küldte ambulanciánkra. Panaszai 4–5 napja kezdődtek, fokozatosan erősödő epigastrialis és bal bordaív alatti fájdalom, étvágytalanság, állandó hányiger formájában. Az utóbbi hetekben testsúlya nem csökkent, székelési ritmusa nem változott. A beteg a beutalása napján már fájdalmas, tömött tapintatú terimét észlelt a köldök felett, a has bal oldalán. Korábban hasonló panaszai nem voltak, gyógyszereket nem szedett. Hat éve helyeztek fel intrauterin eszközt (IUD), mely azóta panaszt nem okozott.

A fizikális vizsgálat során mérsékelten anaemiás nyálkahártyákat észleltünk, a mellkasi szervek épek voltak. A hasban az epigastriumot, a bal hypochondriumot kitöltő, köldökig terjedő, tömött tapintatú, kifejezetten nyomásérzékeny, a bőrrel és környezetével össze nem kapaszkodó resistentiát észleltünk. A laboratóriumi vizsgálatok jelentősen gyorsult süllyedést (We: 75 mm/h), kóros C-reaktív proteinértéket: 42 mg/ml (norm. érték 5 alatt), mérsékelt vérszegénységet (Htkr 37%, Hb: 123 g/l) és enyhe leukocytosist (fvs: 8300) mutattak. A hasi UH-vizsgálat során az epigastrium bal oldalán a gyomortól és a pancreasfaroktól elkülönülő, közepén cystosusan felritkult képlet ábrázolódott *(1. ábra)*. A hasi CT-vizsgálat alapján az elváltozás vékonybéllel összekapaszkodó gyulladásos vagy tumoros folyamatnak tűnt *(2. ábra)*, ezt a szelektív enterográfiás vizsgálat nem erősítette meg. A gasztroszkópia hátsó fali impressziót mutatott az antrumban, melyet extraluminalis képlet okozott. A felvétel napján a hasi fájdalmak erősödtek, az anaemia fokozódott, a kontroll UH-vizsgálat a kismedencében kevés szabad hasi folyadékot igazolt. A gyors progresszió és a klinikai kép alapján letokolt képlet rupturájára (haematoma, abscessus), magas malignitású tumorra gondoltunk, és laparotomia mellett döntöttünk. A műtét során a mesenteriumgyökkel szorosan összekapaszkodó, a környező szervekre ráterjedő, inoperabilis, infiltratív tumornak tűnő képletet észleltünk generalizált hasi lymphadenomegalia mellett. Diagnosztikus céllal nyirokcsomó-eltávolítás és a radix mesenteriiből mintavétel történt. A szövettani feldolgozás során a mesenterialis kimetszés egyes területein fibrotizáló-myxomatosus, másutt lobos granulációs

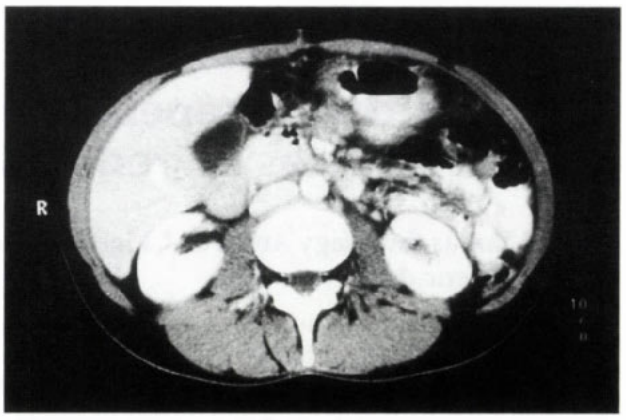
1. ábra: Hasi UH: 4,3 × 5,4 × 5,0 cm nagyságú, közepén echoszegény, egyebütt vegyes echoszerkezetű, inhomogén, szolid képlet



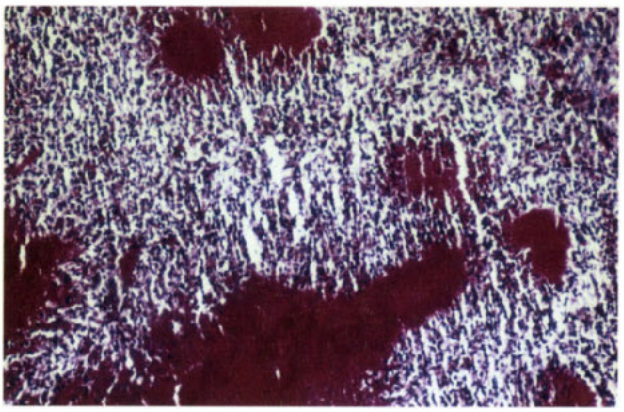
2. ábra: Hasi CT: az epigastriumban, a pancreastesttől ventralisan elhelyezkedő, a mesenteriumgyököt beszűrő, infiltrative terjedő, kb. 5 cm átmérőjű, elmosódott kontúrú képlet

szövetszaporulat látszott, néhány mesenchymalis jellegű óriássejttel, citoplazmájukban habos anyaggal. Lipoblastokat, nyáktartalmú pecsétgyűrűsejteket kimutatni nem lehetett. A kimetszett nyirokcsomóban tüszős hyperplasia, a nyirokcsomó környezetében a zsírszövetet lebenyezetten tagoló fibrotizáló gyulladás látszódott. Az immunhisztokémiai vizsgálat (hámmarkerek, S-100, desmin, vimentin, VIII-as faktor, HMB-45) carcinoma áttétet, simaizom eredetű proliferációt kizárt. A látottak határozott diagnózis felállítását nem tették lehetővé. A szöveti kép mesenterialis panniculitisszel összeegyeztethető volt, myxoid tumor lehetőségét biztonsággal kizárni nem lehetett.

A műtét előtt elkezdett metronidazol-kezelést tovább folytattuk, három hét múlva folyamatos gyógyszerszedés mellett a beteg panaszai jelentősen csökkentek. A kontroll CT-vizsgálat *(3. ábra)* a folyamat jelentős regresszióját megerősítette, a generalizált hasi lymphadenomegalia alapján azonban lymphoma lehetőségét vetette fel. A beteggel egyetértésben újabb diagnosztikus laparotomia mellett döntöttünk. A mesenteriumgyök mellett összesen 5, kórosan megnagyobbodott nyirokcsomó volt látható, ezek szövettani feldolgozása igazolta az actinomycosist *(4. ábra)*. Ezt követően penicillin- és metronidazol-kezelés mellett a beteg panaszmentes maradt. A három hónappal később elvégzett CT kóros eltérést nem igazolt. A műtét után fél évvel a beteg tünet- és panaszmentes.



3. ábra: Kontroll hasi CT: a korábban észlelt terime jelentősen megkisebbedett, mellette néhány kisebb nyirokcsomó



4. ábra: Actinomyces-tőkék a nyirokcsomóban (H-E 200×)

Megbeszélés

Az actinomycosis abdominalis formája gyakran akut has, esetleg retroperitonealis tumor klinikai képében jelentkezik, általában fiatal betegekben. A kórkép gyors progressziót mutathat, amely miatt általában laparotomia (esetleg laparoszkópia) történik, és a reszekátum szövettani feldolgozása biztosítja a diagnózist. Nem ritka, amikor a sebész sem tudja elkülöníteni a gyulladásos konglomerátumot az inoperabilis (kismedencét, esetleg a mesenteriumgyököt beszűrő) carcinomától (7). Az aspecifikus klinikai képpel szemben a mikroszkóp alatt látható Actinomyces-tőke specifikus a betegségre. Ezért, ha a klinikai kép alapján a betegség gyanúja felmerül, UH vagy CT vezérelt biopsziával diagnosztikus értékű szövetminta nyerhető. A cystosus képlet folyadékbennékének leszívása terápiás próbálkozás, szisztémás antibiotikus kezeléssel kiegészítve esetleg végleges megoldás lehet (6, 12). Az actinomycosis ritkán larváltan, fokozatos leromlással járó malignus folyamat képében kezdődik (7). A hasi actinomycosis carcinoma, sarcoma, diverticulitis, gyulladásos bélbetegség, tuberculosis, appendicitis, abscessus klinikai képét utánozhatja (4). A képalkotó vizsgálatok differenciáldiagnosztikus értéke korlátozott,

a leghasznosabbnak a CT látszik. CT-vizsgálat segítségével az actinomycosis kétféle képi megjelenési formáját különítették el: szolid massza fokális felritkulásokkal, illetve cystosus képlet vastag fallal, amely a kontrasztanyagot halmozza. Az elváltozás extra- vagy intraluminalis lehet, környezetét általában beszűri (8, 18).

Az actinomycosis hasi megjelenési formáját elsőként *Bradshaw* írta le, 1946-ban (1). A kórokozót a szájüregből *Israel* és *Wolf* tenyésztette ki 1891-ben (15). A kórképet leggyakrabban az actinomyceták családjába tartozó Actinomyces israelii okozza, de az Actinomyces naeslundi, az A. odontolyticus, az A. viscosus, az A. meyeri és az A. propionoca szintén képes humán megbetegedést előidézni (5). A penicillin-érzékenység és az amphotericin B-vel szembeni rezisztencia a legdöntőbb bizonyítéka annak, hogy a kórokozók nem gombák, hanem Grampozitív anaerob baktériumok (11).

Actinomycosis az egész világon előfordul, incidenciája a fejlett országokban $^{1}/_{40\,000}$ (Németország) – $^{1}/_{120\,000}$ (Hollandia) között volt az 1980-as évek elején (3). A betegség gyakrabban fordul elő rossz higiénés viszonyok esetén, erre különösen a carieses, ápolatlan fogak hajlamosítanak (3). A hasi actinomycosis háromszor gyakrabban fordul elő férfiban, mint nőben (1). Nőknél az intrauterin fogamzásgátló eszközök elterjedése miatt a kismedencei gyulladás a jellemzőbb (10). A 6 évnél régebben felhelyezett IUD esetén a cervicalis nyákból az esetek 35%-ában kitenyészthető az Actinomyces israelii (3, 10), az esetek többségében azonban nem alakul ki betegség. Az IUD által okozott actinomycosis ritkán terjed túl a kismedencén, de leírtak már ilyen esetben is bél-, epehólyag-, máj-, hasfal-, sőt központi idegrendszeri érintettséget (8).

Az actinomyceták a szájüreg és a bél normál flórájához tartoznak emberben és állatban egyaránt. Akkor válnak patogénné, ha a tápcsatorna területén nekrotikus szövetbe kerülnek. A fertőzés prediszponáló tényezői a perforáció, a korábbi bélsebészeti beavatkozás (appendicitis, bélreszekció, akut cholecystectomia), idegentest jelenléte, esetleg daganatos megbetegedés (11). A hasi actinomycosis (amely az összes előfordulási forma kb. egyötödét képezi) leggyakrabban az appendixet és az ileocaecalis régiót érinti (14), ahol a legnagyobb számban találhatók az apatogén baktériumok. A kórokozó a bélfalon átjutva a szervi határokat nem respektáló, deszkakemény, sipolyokat, kisebb tályogokat tartalmazó, gyorsan növekvő szöveti masszát képez, amely tumornak imponál, és bármelyik hasi szervet érintheti (9). Amennyiben a gyulladásos konglomerátumból származó biopszia nem tartalmaz krónikus tályogot szulfurgranulumokkal, a kórisme nem állítható fel. A lobosodás szélén keletkezett sarjadzás – mint azt esetünk is példázza – pszeudotumor, myxoid liposarcoma, fibrosarcoma, mesenterialis panniculitis lehetőségét veti fel. A gyulladás haematogen vagy lymphaticus terjedése nem jellemző (9). A szulfurgranulum, „kéntestecske" a gyulladásos szövetszaporulatban helyezkedik el, a biopsziák kb. 50%-ában nem látható. Hasonló elváltozás egyéb infekcióban például Nocardia-, Streptomyces-, és Staphylococcus-fertőzés esetén is előfordulhat (19).

A gyulladás kezdete és a diagnózis felállítása között egy hónaptól két évig terjedő időtartam is eltelhet (4). A leggyakoribb tünetek a hasi fájdalom, a fogyás, láz vagy szubfebrilitás, tapintható hasi resistentia, esetleg cutan fistula. A leukocytosis gyakori lelet, a C-reaktív protein vizsgálata hasznos. A diagnózis az esetek kevesebb mint 10%-ában születik meg a műtét előtt (17). A diagnózis sikeres felállítása után a sebészeti és/vagy kellő ideig adott antibiotikus kezelésre az esetek 90%-ában teljes gyógyulás következik be. A szerzők többsége 3–12 hónapos penicillinkezelést javasol, alternatívaként (például penicillin-túlérzékenység esetén) doxycyclin, erythromycin vagy metronidazol adható.

Véleményünk szerint esetünkben az IUD lehetett a hasi actinomycosis forrása, bár a hasüregben észlelhető elváltozás az epigastriumban, a mesenteriumgyökben helyezkedett el, és a kismedencében kóros eltérést nem észleltünk. A klinikai kép akut hasi katasztrófának felelt meg, ezért nem történtek további diagnosztikus lépések. Az első opus során az elváltozás inoperabilis malignomának imponált. Az eltávolított szövettani minták ismételt, gondos vizsgálata, immunhisztokémiai vizsgálatokkal kiegészítve panniculitis mesenterialis, illetve myxoid tumor lehetőségét valószínűsítette. A folyamat regressziója ellenére az ellentmondások miatt (lymphoma, tumor, gyulladás) a második műtét mellett döntöttünk. Esetünkben a folyamat atípusos elhelyezkedése (a kismedencei és az ileocaecalis régió érintetlen volt), és szokatlan megjelenése (tályogot, sipolyokat nem láttunk) is nehezítette a diagnózis felállítását.

A hasi actinomycosis az a kórkép, melyben a diagnózis felállítása a nehéz feladat, ezt követően a terápia csaknem mindig sikeres. A preoperatív diagnosztika különösen nehéz feladat, mert gyanú esetén a CT vagy ultrahangvezérelt vékonytű-biopszia negatív lelete sem zárja ki az actinomycosist. A betegség meggyógyítására akkor van módunk, ha tisztában vagyunk a kórkép változatos megjelenési formáival, és gondolunk rá a hasi tumorok differenciáldiagnosztikájában.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetünket fejezzük ki a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Patológiai Intézetének, személy szerint is Iványi Béla dr. egyetemi docensnek az első műtétből származó biopsziás minta minden részletre kiterjedő feldolgozásáért, és a közlemény elkészítésében nyújtott segítségéért.

IRODALOM: 1. *Berardi, R. S.:* Abdominal actinomycosis. Surg. Gynecol. Obstet., 1979, *149,* 257–266. – 2. *Brittig F., Bánlaki Sz.:* Intrauterin fogamzásgátló eszközt (IUD) viselő nők genitális actinomycosisa. Orv. Hetil., 1980, *121,* 3060–3062. – 3. *Cintron, J. R., Del Pino, S. A., Duarte, B. és mtsa:* Abdominal Actinomycosis. Report of two cases and review of the literature. Dis. Colon. Rectum, 1996, *39,* 105–108. – 4. *Fowler, R. C., Simpkins, K. C.:* Abdominal actinomycosis: a report of three cases. Clin. Radiol., 1983, *34,* 301–307. – 5. *George, L. W.:* Anaerobic infections in humans. San Diego: Academic Press, 1989. – 6. *Goldwag, S., Abbit, P. L., Watts, B.:* Case report: percutaneous drainage of periappendiceal actinomycosis. Clion. Radiol., 1991, *44,* 422–424. – 7. *Hinnie, J., Jacques, B. C., Bell, E., Hansell, D. T., Milroy, R.:* Actinomycosis presenting as carcinoma. Postgrad. Med. J., 1995, *71,* 749–750. – 8. *Hochstein, J. G., Koenigsberg, M., Green, D. A.:* US Case of the day. Actinomycotic pelvic abscess secondary to an IUD with involvement of the bladder, sigmoid colon, left ureter, liver and upper abdominal wall. Radiographics, 1996, *16,* 713–716. – 9. *Klaaborg, K. E., Kronborg, O., Olsen, H.:* Enterocutaneous fistulization due to Actinomyces odontolyticus: report of a case. Dis. Colon Rectum, 1985, *28,* 526–527. – 10. *Laurent, T., De Grandi, P., Schnyder, P.:* Abdominal actinomyco-

sis associated with intrauterine device: CT features. Eur. Radiol., 1996, *6*, 670–673. – 11. *Mandell, G. L., Douglas, R. G., Bennett, J. E.:* Principles and practice of infectious diseases. 2nd ed. John Wiley, New York. 1985. – 12. *Pombo, F., Rodriguez, E., Martin, R. és mtsa:* CT-guided core-needle biopsy in omenthal pathology. Acta Radiol., 1997, *38*, 978–981. – 13. *Radhi, J., Hadjis, N., Anderson, L. és mtsai:* Retroperitoneal actinomycosis masquerading as inflammatory pseudotumor. J. Pediatric Surg., 1997, *32*, 618–620. – 14. *Richards, R. J., Grayer, D.:* Actinomycosis: a rare cause of vesicocolic fistula. Am. J. Gastroenterol., 1989, *84*, 677–679. – 15. *Schulteisz F., György A.:* Appendicitis tüneteit utánzó izolált cseplesz actinomycosis. Orv. Hetil., 1994, *135*, 973–975. – 16. *Tarján P., Csépe P., Gergely M. és mtsa:* Diagnosztikus és terápiás nehézségek IUD viselés mellett kialakult hasi actinomycosisban. Orv. Hetil., 1988, *129*, 1871–1874. – 17. *Thompson, R. J., Watts, R., Thompson, W. C.:* Actinomycetoma masquerading as an abdominal neoplasm. Dis. Colon. Rectum, 1982, *25*, 368–370. – 18. *Uchiyama, N., Ishikawa, T., Miyakawa, K. és mtsai:* Abdominal actinomycosis: barium enema and computed tomography findings. J. Gastroenterol., 1997, *32*, 89–94. – 19. *Weese, W. C., Smith, I. M.:* A study of 57 cases of actinomycosis over a 36 year period. Arch. Intern. Med., 1975, *135*, 1562–1568.

(Molnár Tamás dr., *Szeged*, Pf. 469. 6701)

Egyéni szakorvostovábbképzés Németországban

minden szakterületen

EUROMED CONSULT 1537 Budapest, Pf.: 453/211. Telefon/fax: (1) 333-4003, 06 (30) 982-7647

A Libri Semmelweis Könyvesbolt orvosi szakkönyvkínálatából

Czirók Éva (szerk.): **Klinikai és járványügyi bakteriológia**
Ár: **5992,– Ft**

Dr. Rohla Miklós: **Klinikai EKG alapismeretek**
Ár: **1136,– Ft**

Dr. Bartha László: **Komputertomográfia**
Ár: **3600,– Ft**

Papp Zoltán (szerk.): **A szülészet-nőgyógyászat tankönyve**
Ár: **13 184,– Ft**

Papp Zoltán (szerk.): **Szülészet-nőgyógyászati protokoll**
Ár: **4300,– Ft**

Udvarhelyi Iván (szerk.): **Fejezetek a felnőttkori ortopédia gyakorlatából**
Ár: **2850,– Ft**

Dr. Eckhardt Sándor (szerk.): **Felnőttkori daganatos betegségek gyógyszeres kezelése**
Ár: **3180,– Ft**

Tomcsányi János (szerk.): **Klinikai kardiológia**
Ár: **6440,– Ft**

Dienes Zsolt: **Sürgősségi ellátás**
Ár: **2100,– Ft**

Gergely János–Erdei Anna (szerk.): **Immunbiológia**
Ár: **3100,– Ft**

Dr. Debreceni László: **A korszerű akupunktúra elmélete és gyakorlata**
Ár: **2600,– Ft**

Michael Zatouroff: **Általános belgyógyászati tünetek színes atlasza**
Ár: **4200,– Ft**

Vademex 1999
Ár: **2703,– Ft**

Rorschach-Test
Ár: **28 000,– Ft**

Szondi-Test
Ár: **26 133,– Ft**

Kékes Ede: **EKG-enciklopédia**
Ár: **3900,– Ft**

Libri

Keresse boltunkat Budapesten,
a Baross utca 21. szám alatt (irányítószám: 1088)!
Telefon/fax: 317-0931

Nyitva: hétfőtől péntekig 9.30 és 17.30 óra között.

Rendelését postai szállítással is teljesítjük!

A reneszánsz tudományának néhány jellegzetessége

Definícióm szerint a reneszánsz a valóság ismeretének ideiglenesen dinamikus egyensúlyi állapotúvá vált szintézise, amely az élet minden területét áthatotta.

A XVI. század megismerésről alkotott elképzelése az volt, hogy az igazságot az emberek alkotják, és nem felfedezik. Az újplatonikus teremtéstan – az isteni teremtés analógiájára elgondolt emberi alkotás – további analógiát involvált, a teremtett valóság igazsága és az alkotás igazsága között, azaz az emberi alkotás során éppúgy igazság keletkezik, ahogy a teremtés folyamatában keletkezett. A természet igazságai a megismerés folyamatában tárulnak fel, a megismerés alkotó tevékenység, és ezen alkotás eredménye az ismeret, következésképpen a teremtett valóság ismerete, az emberi alkotás révén nyer igazságtartalmat.

Az ember öntudatának és önértékelésének alapja saját egyedi és megismételhetetlen mivolta, s az öntudat az emberből magából fakad, és nem külső megítéléstől függ. Az egyediség az önteremtés folyamatában jön létre, és ez az alkotó folyamat, mint minden alkotás, igazságot hoz létre, azaz az önteremtés azonos az igazságteremtéssel.

A valóság leírására használt szótárak vagy metaforák alkotóik valóságképét tükrözik, azt az igazságot, amire a megismerés során tettek szert. A szótár vagy metaforika megalkotása egyúttal önmegfogalmazás, önteremtés. Az önteremtés, a saját szótár megalkotása, az önismeret. *Giovanni Pico della Mirandola* szerint: „aki önmagát ismeri, az magán keresztül a világot ismeri" (1).

A reneszánsz időszakában az antikvitás szellemi örökségének a hatása elsősorban világszemléleti volt, új világleírásokkal, metaforákkal szolgált. Új világleírások kerültek felszínre, amelyek az adott kor számára jelentettek új szellemi horizontot.

„Különböző lexikonok, szótárak a lehetséges világok különböző halmazaihoz adnak hozzáférési lehetőséget" (2).

A diakróniától és társadalmi kontextusuktól megfosztott szótárak vagylagos egymásmelletiségükben jelentették azt az ismeretalapot, valóságismeretet, amelyen a reneszánsz ideiglenes szintézise létrejött.

„A tudományos ismeret az egyik társadalmi kontextusból a másikba többé-kevésbé változatlanul terjed át, és épül be, a technika csak korlátozott és problematikus mértékben vihető át. A technika jobban függ a társadalmi kontextustól, mint a tudomány" (3).

A Mediterráneum kultúrái között egy közös végső szótár tart kapcsolatot és biztosítja az egyes kultúrák tudományos ismereteinek átadását. Az antikvitás orvostudományának a keresztény kultúrkörbe történt asszimilációja feltételezte azoknak a világról alkotott metaforáknak az asszimilációját, amelyek az antik filozófiákból kerültek a kereszténység világképébe. Az antik filozófia asszimilációjával párhuzamosan, ettől a folyamattól el nem választhatóan ment végbe a medicina ismereteinek, tudományos elméleteinek asszimilációja. A medicinát szoros szálak kötötték és kötik a filozófiához, a világleírásra használt metaforákhoz, szótárakhoz (4).

A XVI. század során feltárt klasszikus textusok – a lehetséges világok halmazaihoz történő hozzáférés lehetősége – új tudományos horizontokat nyitottak meg az orvostudomány számára is. A humanista szövegfeltárás és fordítás részben a humanista műveltség filológiai, irodalmári irányultsága miatt, részben a technikai ismeretek sajátságaiból fakadóan nem fordított, illetve nem fordíthatott kellő figyelmet a technikai, gyakorlati ismeretek átvételére, viszont lehetővé tette a reneszánsz saját metaforikájának, szótárának a létrejöttét.

A skolasztika – amely a hit és az értelem egységének létrehozására törekedett, és a valóság ismeretének az egységes tudomány által kialakított architektonikus rendjét hozta létre – szintetizáló törekvéseit a humanisták szélesebb alapon és szélesebb körben folytatták.

A szélesebb alap jelenti az antikvitás és a korai középkor gondolkodóinak és művészeinek felszínre és újraértelmezésre került műveit, amelyekben meghúzódó világképi elemek a reneszánsz gondolkodói számára új metaforákkal, szótárakkal szolgáltak. Ezeken az alapokon jött létre a reneszánsz saját metaforarendszere vagy szótára, amely részben az újonnan feltárt és értelmezett textusokból építkezett szinkretista módon, részben a kortárs metaforákból. Végelemzésben: bármilyen sok helyről kerültek gondolatok a metaforarendszerbe, a reneszánsz a saját szótárát, metaforarendszerét alkotta meg.

A szélesebb kör a reneszánsz időszakában bekövetkezett társadalmi mobilitás növekedését jelenti, ami elválaszthatatlan az újplatonikus tanok térhódításával párhuzamos öntudatnövekedéstől és a Biblia újraértelmezésétől. E folyamatok egymást erősítették olyannyira, hogy a skolasztika konszenzuson alapuló hittételeivel szemben az egyén kritikai reflexiója került előtérbe a Biblia-értelmezések esetében is. Új olvasatban a kereszténység öröm-vallás, és a megváltás értelme és célja az ember boldogsága. Ezt a skolasztikus teológia sem tagadta, igaz nem is hangsúlyozta, hiszen látókörének fókuszában a lét kérdései álltak, és nem az egyén, hanem a közösség boldogulása.

A reneszánsz időszakának a társadalmi mobilitás növekedésén kívül az a gondolkodásmód is demokratikus jelleget kölcsönzött, amely lehetővé tette, és ezáltal az alapját képezte a reneszánsz tudomány kibontakozásának: az elméletekre és nem ideológiákra támaszkodó gondolkodás. Az ideológia totális világképet kíván adni, és ami totális az kirekesztő, szemben az elméletekkel, amelyek a világ leírását adják ugyan, de nem zárják ki más leírások jogosultságát, igazát, sőt az elméletek egymás létét feltételezik, egymásból nőnek ki, és egymás erényeit és fogyatékosságát használják fel (5). Az elméletekre alapozott gondolkodás tette lehetővé, hogy a különböző korok világképeit, legyenek azok explicit kozmológiai elképzelések vagy irodalmi, művészeti alkotások vagy egy nyelvet használó közösség nyelvében implicit módon meghúzódó metaforarendszerek, fel lehetett tárni, egymás mellé lehetett állítani. Az állítások megkérdőjelezhetősége, a vagylagosan választható többféle igazság egyidejű megléte, a reneszánsz saját metaforarendszere kialakításának a feltétele és alkotóeleme.

A reneszánsz szintézisteremtésre törekvő elképzelésének szellemében fogant meg a válasz a tartalmi hitelesség kérdésére. „A tartalmi hitelesség nem a »valósághoz«, hanem az új metaforikához való viszony" (6), azaz a sokféle valóság egymás kizárása nélkül igaz vagy nem igaz, hitelüket az adott kor metaforái határozzák meg anélkül, hogy egy valóságképzetet, valamiféle objektivitást iktatnának az új ismeretek és az elméletek, metaforák közé. Az új ismeret tartalmi hitelességét az uralkodó metaforához viszonyítani nem más, mint a semleges alap hiányának beismerése.

A reneszánsz időszakának fő megismerési értékorientációja az új ismeretekre való törekvés volt, a biztosan igaz ismeretekre törekvő skolasztikus tudományeszménnyel szemben. Az új ismeretekre való törekvés egyúttal magasabb tévedési kockázatvállalást jelent. A magasabb tévedési kockázatvállalás tükröződik a tartalmi hitelesség kérdésének megoldásában, és egyúttal kifejezője az egyén öntudata és a megismerés közötti kapcsolat gondolatának.

A skolasztika tudományának biztosan igaz ismeretekre való törekvésével szemben a reneszánsz tudománya az adekvát, az elégséges pontosságú ismeretekre törekedett. A reneszánsz tudományának értékorientációi, az új és az adekvát ismeretekre való törekvés kohéziós erőként hatott a szintézisteremtés terén. Egyfelől elhatárolta a reneszánsz tudományt a skolasztika tudományától, másfelől egy olyan gondolkodásmódbeli stílusváltást tett lehetővé, amikor az ismeretek elmélyítésének az ismeretek felhasználhatósága szab határt. A felhasználhatóság, mint az ismeretek elmélyítésének mértéke összhangban állt a szintézisre való törekvéssel, mivel a tudomány és a technika közötti űrt hidalta át. A reneszánsz metaforikájának része volt a technikai ismeretek feljegyzése és technológiakénti értelmezése, ami a kultúra és a civilizáció közötti átjárhatóságot biztosította.

A XV. század közepétől kezdődően mind élénkebb vita bontakozott ki a nemzeti, vulgáris nyelvek vagy a latin nyelv használatának elsődlegességéről. A nyelvi kérdés egyik megoldását a nemzeti nyelvek fejlesztése, a másik megoldási lehetőséget egy univerzális nyelv kialakítása kínálta. Az azonban a XVI. század közepére egyértelművé vált, hogy a három szent nyelv egyike sem alkalmas az új metaforika kifejezésére. A reneszánsz itáliai eredete metaforikájának olasz nyelvű gyökereit feltételezi, annál is inkább, mert míg Közép- és Észak-Itálián kívül a reneszánsz, mint udvari kultúra terjedt el, az Appenini-félszigeten a lakosság egészét áthatotta az új világszemlélet és életérzés (7). Annak ellenére, hogy a humanizmus nyelve elsősorban a latin volt, az olasz nyelven meghúzódó világképi elemek jelentősen hozzájárultak az új szótár, metaforika kialakításához.

A valóság sajátos szemléletmódjából kiindulva, bizonyos vonatkozásainak előnyben részesítésével határolódott el az új metaforika a korábbiaktól. Az antikvitás felé fordulás fontos, de csak felszíni jelensége a reneszánsz szellemi áramlatának. Az antik auktorok művei feltárásának előfeltétele a valóság sajátos szemlélete volt, az az „előítélet", hogy a világról számos azonos értékű leírást lehet adni, és ezek igazságát az emberek alkotják, és nem felfedezik. Az elméletek nyelvileg és tapasztalatilag önmagukba zárulnak. A fogalmak rendszerének megváltozásával nincs mód azok lefordítására, mert nincs semleges nyelv és nincs elméletfüggetlen adat. Az elméletrendszerek, metaforikák a neutrális tapasztalati szféra hiánya miatt összemérhetetlenek és összehasonlíthatatlanok.

A reneszánsz időszakában a különböző világlátások ideiglenes szintézise oly módon valósult meg, hogy egységbe foglalásukat a közös végső szótár, a közös mediterrán metaforika biztosította. A sokféle világlátás egyidejűsége és ezek egységben látása képezte a reneszánsz ideiglenesen dinamikus egyensúlyi állapotúvá vált valóságismeretét.

„... nincs sok értelme logika és retorika, filozófia és irodalom között különbséget tenni, ahogy azok között a racionális módszerek között sem, amelyek segítségével mások véleményét megváltoztatjuk" (8). Mások véleményének megváltoztatására szolgálnak a tudományos ismeretek is. A tudomány a kultúra része. A kultúra az adott időszak uralkodó metaforikájának megfelelően megerősíti és fenntartja a kultuszt. A kultusz és a metaforika kapcsolata alapozta meg a reneszánsz mélyen vallásos, keresztény mivoltát, ugyanakkor a kulturális tevékenységek valamennyiére kiterjedő metaforika lehetővé tette a tudományok és a művészetek közötti határ elmosódását. A tudós és a művész egyaránt alkot, és ha alkot, akkor igazságot hoz létre, és mivel mindkét alkotó tevékenység ugyanazt a világot írja le és értelmezi, ezért egyenértékűek, továbbá egyenértékűek azért, mert összemérhetetlenek a semleges alap hiánya miatt, illetve nincs olyan szempont, ami alapján értékesebbnek, valóságosabbnak tarthatnánk az egyiket a másiknál.

A reneszánsz időszakában a kulturális tevékenységek közötti skolasztikus hierarchia felbomlott. A kulturális tevékenységek nivellálódása lehetővé tette az uomo universale típusának létrejöttét, aki az uralkodó metaforika ismeretében a kultúra különböző területein alkotott. A világleírások nézőponttól függenek, a tények kiválasztását prekoncepció befolyásolja. A tény a valóság egy mozzanata. Azt, hogy mi a tény, az aktuálisan uralkodó világkép határozza meg oly módon, hogy bizonyos adatokat értelmez, és ezzel kiemeli azokat az interpretálatlan adatok halmazából. A reneszánsz számos világleírás nézőpontját egyenértékűként elfogadva alakította ki a maga metaforarendszerét, amely olyan elemeket is tar-

talmazott, amelyek nem voltak jelen a kor tudományában. A metaforika alkalmazásának eredményeként jött létre az analitikus tudományfelfogás.

A reneszánsz medicinája a hippokratészi–galénoszi tradíción nyugodva, a keresztény kultúra által asszimilált humorálpatológiai elképzelések fogalmi rendszerében gyógyított, és csak a XVI. század közepén került érdeklődésének homlokterébe az anatómia. Az anatómia, a diszszekció az analitikus tudományeszmény gyakorlatba való átültetésének eklatáns példája. A humorálpatológiai alapozottságú medicina alig-alig használt fel anatómiai ismereteket, illetve megelégedett a galénoszi anatómiával. A medicina oldaláról nem merült fel igény az anatómiai ismeretek bővítésére, ugyanakkor a reneszánsz metaforikájának része volt a dolgokat részeikre bontásuk révén megismerni kívánó analitikus szemlélet, az anatomizálás életrehívója. A reneszánsz metaforikájába a skolasztika tudományából került átvételre az analitikus szemlélet. Az analitikus tudományfelfogás segítségével a humanisták a filológia terén már a XV. század során számos sikert értek el, a természettudományban csak a XVI. század elejétől kezdődött el térnyerése.

„A tudományos fogalmak rendszerének megváltozásával, a gondolkodás stílusváltásakor egy kijelentésnek nem az igazságértéke, hanem az igazságértékekkel való rendelkezés lehetősége változik meg" (9). A metaforika megváltozása nem az igaz és a hamis, hanem az értelmezhető és az értelmezhetetlen kijelentéseket határolja el. A kijelentések ismeretekre vonatkoznak, illetve ismereteket használnak fel, és egy részüket az új metafora az értelmezhetetlen ismeretek, illetve kijelentések körébe utalja. A régi metaforikák folyamatosan kihalnak, szó szerinti jelentésekké válnak, és az általuk értelmezett ismeretek, ha az új metafora nem értelmezi azokat, marginalizálódnak, majd elenyésznek (10).

A kultúra – a kultuszhoz egy időben kapcsolódó metaforarendszerek vagy szótárak halmaza – az értelmezhető ismeretek halmazát határozza meg. Az elsősorban új ismeretekre törekvő reneszánsz kultúra a metaforák sokaságát integrálta a kultuszhoz, a kereszténységhez.

A világ = esetlegesség, állította a görög atomizmus, és a véletlen kulcsfontosságú elképzelése volt a sztoikus filozófiának és a predesztináció tanoknak is. A véletlen nem a még nem ismert okú történés vagy cselekvés, hanem az egyén számára be nem látható meghatározottság. A véletlen az alapja a „reneszánsz öntudatnak", mivel az egyedi és megismételhetetlen ember egyedítő tényezője a véletlen. A véletlen ilyetén felfogása az arisztoteliánus filozófiától sem idegen (a szubsztanciát az akcidensek egyedítik), és ez az a kapcsolódási pont, ami a reneszánsz időszakában az atomizmus asszimilációját és ezzel a véletlen új felfogását tette lehetővé. Azt a felfogást, hogy a véletlen a világ alapvető rendező elve, és minden a világ rendezettségére vonatkozó elképzelés, emberi alkotás. Az adott metaforika keretein belül minden emberi alkotás, igazság. A világ szerkezetére, a világban uralkodó törvényekre vonatkozó elképzelések az emberi alkotóerő eredményei.

A véletlennel, mint a világ alapvető princípiumával szemben a rendezettség kimutatására, törvények alkotására történő metafizikus törekvést az magyarázza, hogy „az ember feldolgozó apparátusa, az elme számára a feldolgozhatóság útja a struktúra". (11)

A XVI. század metaforikájának része volt, hogy a kulturális tevékenységek között nem húzódott éles határ. Művészet és tudomány egyaránt a valóságismeret forrása, a rendezettség kimutatásának eszköze, az emberi alkotóerő megnyilvánulása a véletlen uralta világban. Amíg a tudomány fogalmilag kifejezett és ily módon lehatárolt, élménytartalmától megfosztott ismeretek segítségével alkotja meg strukturált világképét, addig a művészet éppen az élményekkel teli, a primer világélményt közvetítő kifejezések segítségével alkot rendszert a világról alkotott elképzelések között.

A véletlen egyeduralkodó, általános és mindenre kiterjedő mivoltának tudatosulásával világosan felismerhetővé vált, és új jelentést kapott az ember létének esetleges, efemer jellege. A véletlen az emberi lét és létezés feltétele, az ember ember mivoltának, öntudatának alapja. A reneszánsz „életigenlése" a véletlennel való szembenézni tudás.

A véletlent saját jogaiba visszaemelő gondolkodás az egyén számára a cselekvő, alkotó élet vagy a misztika felé fordulás alternatíváját kínálta. A véletlen egyetemességének elismerése a civilizatorikus tevékenységek szférájában, az egyéni boldogulásra, karrierre törekvést, a „kapitalizmus szellemét" hívta életre. A kulturális szférában a művészi és a tudományos alkotás jelentette az egyéni cselekvés hatókörét. Az alkotás az isteni teremtéssel analóg módon valóságot hoz létre, az alkotó valóságát. A teremtés objektivitással rendelkezett, az emberi alkotás hitelességét azonban nem az isteni igazsághoz, hanem emberi alkotáshoz, az uralkodó metaforikához viszonyították.

A valóságismeret minden eleme az emberből indul ki és oda tér vissza. Minden tudományos elmélet a kultúra által meghatározott metaforarendszer elemeit használja fel, és az általa magyarázott adatok a kultúra által meghatározott módon válnak tényekké. Az adatok interpretálása kultúrafüggő. Azoktól a determinációs kategóriáktól függ, amelyek segítségével egy kultúra fenntartja a kultuszt, azaz a kozmogónia és a kozmológiai rend magyarázó elveinek analógiájára megalkotott absztrakt és formalizált nyelvi alakzatoktól.

A felhasználhatóság, mint az ismeretek szelektálója, elmélet- és kultúrafüggő történeti meghatározottságú szempontokon alapszik. Az adekvát ismeretekre történő törekvés, mikoris az ismeretek elmélyítésének a felhasználhatóság szab határt, újabb kulturális, elméleti és történeti meghatározottságokkal terhelte meg a megismerést.

A keresztény kultúrkörben az ember számára megismerhetetlen Isten megközelítésének módja, a világ és az ember megismerésében történő szüntelen előrelépés (12). A megismerés végső célja Isten ismerete. A kultuszban meglévő és a teológia (kultúra) kimunkálta megismerésre történő folytonos törekvés a keresztény kultúra éltető eleme.

Az új metaforarendszer, a reneszánsz jellemzője volt, az emberből kiinduló és oda visszatérő episztemológiai kör. A megismerő ember révén a megismerés minden mozzanata történeti és kulturális determinációt nyer. Az ismeretek bizonyosságát, a valóság valóságosságát a reneszánsz időszakában már nem közvetlenül, – mint a skolasztika felfogása szerint – hanem az ember értelme és alkotóereje közvetítésével garantálta Isten.

A személyiség felértékelődése az exegézis terén is éreztette hatását, és hozzájárult a reformáció kialakulásához és gyors terjedéséhez. Az egyház konszenzuson alapuló dogmatikáját, a sola scriptura elvét valló reformátorok a Szentírás tanításaival összevetve jelentős inkongruenciát tapasztaltak. „A Szentírás részben a hagyomány terméke... A hagyomány azoknak az egymásra következése, akik tanúságot tesznek és egyúttal annak az egymásra következése is, amiről tanúságot tesznek... kezdve az első tanúságtevővel, Jézus Krisztussal..." (13). Az egyházat jellemző érvelési mód, mikoris valamely dolog a hitelét egy másik hitelesnek tartott dologtól nyeri, visszavezetve a sort a kinyilatkoztatásig, a reneszánsz metaforikájával nem állt összhangban. A Biblia-értelmezések terén is az ember ítéletalkotása, ítélőereje vált a legfőbb döntőbíróvá.

A XVI. század közepére a reformáció a humanisták jelentős részét tudhatta támogatói között, nem kevéssé azért, mert a Biblia személyes értelmezésével a hit megtapasztalásának új útja nyílt meg. A reneszánsz egyéniségkultusza további megerősítést nyert a Szentírás új olvasatából.

Az új ismeretekre való törekvés magas tévedési kockázatvállalást jelent és egyúttal a biztosan igaz ismeretekre való törekvés elutasítását is, a gyökeresen új ismeret – a nagyobb nyereség – reményében. A reneszánsz tudományát teljességgel áthatotta ez a megismerési értékorientáció, ami ösztönzőleg hatott minden új vagy újonnan a kutatók látókörébe került ismeret értelmezésére és/vagy kipróbálására.

A medicina területén az anatómiai ismeretek bővülésének gyorsasága, a merőben új fracastorói járványelmélet, a népi gyógyászat ismereteinek kipróbálása és beemelése a tudományba, vagy egy új alapokon álló medicina megalkotásának paracelsusi kísérlete, az újvilági gyógyászat tanulmányozása és eredményeinek részbeni adaptálása, mind az újatakarás jegyében született elképzelések eredményei, akárcsak az optika, a festészet, építészet, geometria, algebra stb. újdonságai.

A rinascimento, az újjászületés a XV–XVI. század során végbement, de nem az ókor és nem a klasszikus auktorok művei születtek újjá, hanem a kereszténység, amely éppen a reneszánsz időszakában szabadult meg ókori terhétől, a klasszikusok béklyóitól. Az antikvitás nem születhetett újjá, hiszen egy más kultúra értelmezte újra az antik auktorok gondolatait, és a számára is releváns elképzeléseket beillesztette a saját metaforarendszerébe. Az újjászületés éppen az antikvitás örökségével való leszámolást, az antikvitás meghaladását jelentette. Amint az új ismeretekre való törekvés eredményeképpen sikerült az antik örökséget újraértelmezni, majd néhány területen meghaladni, felszínre került a reneszánsz szellemi áramlatának lényege: a valóság ismeretének dinamikus egyensúlyi állapota, amikor az új ismeretekre való törekvés kockázatát az igaz ismeretekre való törekvés biztonsága tartotta egyensúlyban.

A valóság ismerete egy olyan szintézis eredménye volt, amely a Mediterráneum vallási–filozófiai áramlatainak a világ leírására használt metaforáit a megismerés hatékonyságnak szempontja szerint szervezte ideiglenes egységbe.

A reneszánsz szellemi áramlata a kereszténység újjászületését hozta létre, annak a gondolatnak a jegyében, amelyet a kereszténység már kialakulásakor átvett a mediterrán metaforarendszerből: ha a hívő jobban megismeri a világot, közelebb kerül Istenéhez. Az Istenhez történő felemelkedés, az anagógia és az Istenhez való hasonlatossá válás útja az ismeretszerzés.

„Volt idő, amikor a katolikus egyház teológiája megegyezett a nyugati kultúrával" (14). A XV–XVI. század során a teológia és a kultúra viszonya megváltozott. A skolasztika időszakában a kulturális tevékenységek közvetlenül kapcsolódtak a kultuszhoz, teológiai megalapozásukra nem volt szükség. A reneszánsz kialakulásakor a kulturális mező kiszélesedett, új kulturális tevékenységekkel bővült. A kultúrába újonnan bekerült és a kultuszból közvetlenül le nem származtatható elképzelések asszimilációhoz teológiai megalapozásra volt szükség. A teológia tudománya a reneszánsz kezdetén kettős szerepet töltött be, egyfelől a kultúra koherenciájának biztosítója, másfelől a hitélet megerősítője volt.

Amikor a reneszánsz metaforarendszere kialakult, amely megelégedett az adekvát ismeretekkel, és nem kívánt minden ismeretet a végső alapokig, a hittételekig visszavezetni, a teológia megszabadult a kultúra eredményei állandó igazolásának terhétől, és eredeti céljának megfelelően a hit megértésével foglalkozott. A teológia az episztemológiát az istenhez vezető utat kijelölő tudományként értelmezte. „A teológia nem más, mint a hit sohasem lezáruló megértése a kultúra eszköztárának segítségével, továbbá lehetőség arra, hogy a hit fényében megtörténjék a kultúra színeváltozása" (15).

A reneszánsz metaforarendszere egy bővebb szótár, egy nagyobb metaforarendszer, a kereszténység metaforikájának keretei között jött létre. A XV–XVI. században a keresztény metaforarendszer segítségével értelmezték újra az antikvitás ismereteit. Az uralkodó metaforika meghatározza a keretei között folytatható szellemi és gyakorlati tevékenységeket, egyúttal mivel a keresztény metaforarendszer része, biztosítja, hogy a kultúra minden eleme – a tudomány is – a kereszténység része legyen. Ez az automatizmus tette szükségtelenné a kultúra új vívmányainak teológiai megalapozását.

„Ahol a vélekedések és vágyak szövedékei többékevésbé azonosak sok ember számára, ott van értelme »észre« és »logikára« hivatkozni, hiszen így egyszerűen csak egy széles körben elfogadott közös alapra történik hivatkozás, azokra a javaslatokra, amelyek részei az alapnak" (16).

A reneszánsz szellemi áramlatának az antikvitás felé fordulás és az új ismeretek teológiai megalapozásának elmaradása a szekularizáció látszatát kölcsönözte. A reneszánsz metaforikájának, a közös alapnak a létrejötte a hivatkozások egyszerűsödéséhez vezetett, azonban a hivatkozások referenciája a reneszánsz metaforikája, tágabb értelemben a kereszténység, illetve a Mediterráneum kultúráinak közös metaforarendszere vagy szótára volt.

IRODALOM: 1. *Mirandola, G. P. della:* Az ember méltóságáról. In Reneszánsz etikai antológia. Gondolat Kiadó, Budapest. 1984, 224. old. – 2. *Kuhn, Th. S.:* The Presence of Post Science. The Shearman Memorial Lectures. Nem publikált kéziratok. London: University College, 1987, 39 – 3. *Agazzi, E.:* A jó, a rossz és a tudomány. Jelenkor Kiadó, Pécs. 1996, 46. old. – 4. *Schultheisz E.:* Filozófia a humanizmus-kori orvosi stúdiumban. Orvostörténeti Közlemények, 158–165. old. (1997–1998),

1998, 139–184. old. – 5. *Joós E.:* Isten és lét. PallWest Kiadó, Budapest. 1991, 176. – 6. *Rorty, R.:* Megismerés helyett remény. Jelenkor Kiadó, Pécs. 1998, 54. old. – 7. *Hauser A.:* A modern művészet és irodalom eredete. Gondolat Kiadó, Budapest. 1980, 15–37. old. – 8. *Rorty, R.:* Esetlegesség, irónia és szolidaritás. Jelenkor Kiadó, Pécs.1994, 100. old. – 9. *Fehér, M.:* A paradigmától a lexikonig... Replika, 27, (1977), 33. – 10. *Rorty, R.:* Esetlegesség, irónia és szolidaritás. Jelenkor Kiadó, Pécs. 1994, 31. old. – 11. *Joós E.:* Isten és lét. PallWest Kiadó, Budapest. 1991, 58. old. – 12. *Lafont, G.:* A katolikus egyház teológiatörténete. Atlantisz Kiadó, Budapest. 1998, 63–68. old. – 13. *Rahner, K.:* A hit alapjai. Agapé Kiadó, Szeged. 199, 290. old. – 14. *Lafont, G.:* A katolikus egyház teológiatörténete. Atlantisz Kiadó, Budapest. 1998, 20. old. – 15. *Lafont, G.:* A katolikus egyház teológiatörténete. Atlantisz Kiadó, Budapest. 1998, 18. old. – 16. *Rorty, R.:* Esetlegesség, irónia és szolidaritás. Jelenkor Kiadó, Pécs. 1994, 100. old.

Kemenes Pál dr.

A szív ábrázolása a magyar orvosi érméken

Vérkeringési rendszerünk mozgatóközpontjának numizmatikai megjelenítése nem régi keletű. A természethű, arcképes mintázatok hátlapján többnyire megmaradtak a szokásos klasszikus szimbólumok, mint Aszklépiosz botra tekeredő kígyója, stilizált, ép fogú koponya, majd mikroszkóp, sztetoszkóp, gyógyítást szolgáló épületek, műtéti jelenetek. A morfológiában Tulp doktor annyiszor ismételt boncolása, latin nyelvű aranymondások. A modernebb érméken a konstruktivista képfelbontásnak leginkább megfelelő szövettani metszetek, elvont kémiai képletek, betűkből kirakott mozaikok stb. Ahogy arra már *Tóth András* az orvosi eszközök (7), valamint *Süle Tamás* a bonctani képletek ábrázolását ismertető korábbi tanulmányában utalt (4).

A szív mint anatómiai egység a *Huszár–Varannai* szerzőpáros szerint (1) három évtizeddel ezelőtt került először egy 46 mm-es bronz vert érem versójára, az Esztergomban tartott *II. Magyar Atherosclerosis Konferencia* alkalmából. Az előlapon a város címere, két oldalán a dátum: 1969. október 2–4., alatta a helység neve, fölötte kétharmados körívben az összejövetel megnevezése. Hátlapján fölül félkörben *IInd Hungarian Conference*, alul *on Atherosclerosis* olvasható. A középre benyúló bal kéz tartja, a jobb tenyér pedig támasztja a bonctanilag igen szemléletesen ábrázolt, izmos szervet. Az aorta, a vena cava superior, a truncus pulmonalis a szokásos mértékben lemetszve, a coronariába vezető saját érrendszer szépen kirajzolódik. Jobb oldalon *Peternák Gusztáv* mesterjele *(1. ábra).*

A *Huszár–Varannai* külön kardiológiai fejezettel érthetően még nem rendelkezik, így az érem a *Congress* fejezetben található.

Igazi „szívgyógyászati" öntvény 1977-ből *Vigh Tamásé.* A hely, az alkalom, valamint az érem művészeti színvonala méltóak egymáshoz. A rendezvény otthona Balatonfüred, az alkalom a holland *Willem Einthoven* Nobel-díjas orvostudós, az elektrokardiográfia felfedezője halálának félszázados évfordulójára megrendezett *4. Nemzetközi Elektrokardiológiai Kongresszus.*

A formabontó bronz-remeklés előlapjának felső szegmentjében: *Einthoven 1860–1927,* szinte rejtjelszerűen bevésve, alatta kidomborodik a modernségében is rendkívül élethűen mintázott orvos alakja, kezei között egy „kígyózó" korabeli elektrokardiogram. A kompozíciót a mesterjel zárja le.

1. ábra: A II. Magyar Atherosclerosis Konferencia érmének hátlapja

A hátlap jellegzetesen *Vigh Tamás-i* megoldás. A jobb felső rész mélyedésében anatómiai és topográfiai szempontból pontos cor normale, a szívkoszorúér érzékeltetése nélkül. A bal kamrán az akciós hullám PRT-szakasza látható. A képlet szegélyétől balra és alatta intarziás írással a *4th International Congress on Electrocardiology 1977 Balatonfüred Hungary* olvasható *(2. ábra).*

2. ábra: A 4. Nemzetközi Elektrokardiográfiai Kongresszus hátlapja

A harmadik kardiológiai érem szintén Esztergomhoz kötődik. A dunántúli belgyógyászok 1980. évi összejövetelére készítette *Peternák Gusztáv* a tőle megszokott finom cizellálással. Az előoldal peremsávjában körkörösen *A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Sectiója* felirat olvasható. A középmező alsó részében anatómiailag pontos szív, a kis- és nagyvérkörre utaló szövevényes hálózat érzékeltetésével. A hátoldalon vízszintes, nyolcas alakba tekeredő kígyó, a botot mécses helyettesíti. Alatta *Esztergom,* felül a hüllő fejétől balra *XXVII./Vándorgyűlés/1980* olvasható, hármas tagoltságában.

A prímásváros másik éremművésze, *Szabó Ferenc* ugyancsak komponált egy kétoldalas, 60 mm átmérőjű, dátum nélküli vert darabot, amelynek előlapja közepén a város címere, fölül az ősi civitas, alul az ország neve rajzolódik ki. Hátlapján a *Noninvazív • Kardiológiai • Vizsgálati • Módszerek/I. Tudományos Kollokvium* körirat, centrumában virtuális kardiogram, bal felső hajlatán sematikus szív sejthető.

Az Országos Egészségügyi Verseny '82 bronzérmet csak *Süle Tamás* könyvéből (5) ismerjük. Előlapján a szív, a kis- és nagyvérkör stilizált képe látható.

A Gyöngyösi Városi Tanács Bugát Pál Kórháza 1986. október 23-án rendezte meg az *Északkelet-Magyarországi Belgyógyász Kongresszus*t, amelyre *Bognár György* készített vert érmét, bronz és ezüst változatban. Előlapján a múlt századbeli nagy szóújító hazafi szakállas arcképével szembesülünk, a hátlapon nyaktól a medencéig kibontott test, stilizált belszervekkel. A szekciós kép mellkasi része falombszerűen érzékelteti a tájanatómiai viszonyokat, ezért csak „érintőlegesen" tekinthető kardiológiai darabnak.

Ugyanebből az esztendőből való a Magyar Kardiológusok Társasága által alapított Zárday Imre Emlékérem, *B. Kopp Judit* szívábrázolásával a hátlapon.

A következő fejezet már a szívsebészeté. A legilletékesebb tanútól, *Tar Gyula dr.* kollégától tudjuk, hogy *Eisert Árpád* főorvos végzett először nálunk szívműtétet, pontosabban egy „páncélszív" sebészi megoldását, meglehetősen mostoha körülmények között, Nyíregyházán (3). Ennek emlékére készíttetett érmeket a Nyíregyházi Jósa András Kórház. A 48 mm átmérőjű öntvény előoldala közepén szokatlan megoldásként egy kártyaszív. A felső rész félkörös ív-írása három egymás alatti sorban *Eisert Árpád/végezte az/első* – alul folytatva – *szívműtétet Magyarországon.* A versóján: a főerekre függesztett szív teljes keresztmetszete, amelynek jobb kamrájába katéter hatolt. A kép sematikus, de bonctanilag pontos *(3. ábra).* Jobb oldalon az aortaívtől a bal kamra közepéig *Nyíregyháza* olvasható. A bal oldalon a szív-tüdő-szögletben *MCM LI I XXVI.,* vagyis az operáció dátuma: 1951. I. 26. Az érem *Tóth Sándor* alkotása, akinek igen sokat köszönhet a magyar „medicina in nummis". Ugyanaz a szívábrázolás egy másik munkáján szintén látható. A 72 mm-es, egyoldalas kerek bronzlap jobb felén a már leírt szerv, kardiográf készülékhez, illetve kardiogramhoz kapcsolva. Bal oldalon, félkörívben az említett katéter akár elektromos vezetéknek is tekinthető. Az összképet szimmetrikusra egy női torzó egészíti ki. Alatta klasszikus oszlopfej, csigavonalától lentebb a művész monogramja. Balról jobbra haladva: *10 éves* – majd mellkasnyi megszakítás után – *a Jósa • András • Kórház • Sürgősségi Osztálya 1993* a teljes szöveg *(4. ábra).*

3. ábra: Az első szívműtét emlékére készült érem hátlapja

4. ábra: A Josa András Kórház Sürgősségi Osztálya 10 éves jubileumára készült érem előlapja

5. ábra: A Kudász József Emlékérem hátlapja

Végül, de nem utolsósorban kardiológiai vonatkozású érem az 1998. évi, *Kudász József* szívsebész professzorról, aki mellett *Eisert Árpád* is dolgozott Pécsett. Majd felkerülve a fővárosba, „elsőként" végzett Magyarországon Blalock-műtétet, Swann-módszerrel aorta-commissurotomiát, és elsőként alkalmazta a median sternotomiás feltárást (6).

A 115 mm átmérőjű sárga bronzöntvény egy árnyalattal jobbra tekintő félprofilja tükrözi vissza a markáns arcot, a mindenkor elegáns professzor portréját. Jobb válla fölött négy sorban: *Prof. Dr./Kudász József/1904/1981.* Bal vállán a művész szignója: Gy. S. 98, azaz Győrfi Sándor és a készítés éve. Eddigi orvosi érmei – a karcagi tudós Kátai Gáboré, Lampé László professzoré és Zajácz Magdolna professzornőé – tanúskodnak ábrázoló fantáziájáról, kivételes tehetségéről. A Kudász-érem hátlapjára különböző alakú betűkből komponált egy kalligram-szívet. Kassák konstruktivista lapja bizonyára örömmel fogadta volna. Szövege: *Magyar/Szívsebészeti Társaság/Kudász/József Emlékérem/„Ami szép/az/nehéz" (5. ábra).*

Az utolsó szavak igazát ez a tenyérnyi remekmű szintén bizonyítja. Jeles szívsebészeink közül Péterffy Árpád professzorról két érem is készült.

A *Fritz Mihály*-féle darab egyik változatának hátlapja sima, a másik verzión alul és fölül babérág, közöttük bal szélen botra tekergő kígyó, a jobb oldalon a professzor „műtéti tárgyának" gumós növényre emlékeztető képi megjelenítése. Középen négysoros költői szöveg: *Szívet alkot újjá/Istenáldotta kéz/Hol vezérli ujját/Tudás és emberség.* Az alapon: Debrecen • 1987 • XII • 14 (2).

Értesüléseink szerint szépen szaporodnak a kardiológiai érmek. Így az első hazai szívátültetést végző *Szabó Zoltán* professzorról több is, továbbá *Árvay Attila,* valamint *Papp Lajos* tanárokról – kardiális képi ábrázolás nélkül. Közben kiderült, hogy *Gábor Györgyről* is készült érem, Melocco Miklós alkotása.

Teljességre nem törekedtünk, a folytatásra remélhetőleg nem kell sokáig várni.

IRODALOM: 1. *Huszár, L., Varannai, Gy.:* Medicina in numnis. Medicina, Budapest. 1977, 140. old. – 2. *Lampé, L., Szállási, Á.:* Medicina in numnis Debreceniensis. Debrecen. 1997, 134. old. – 3. *Osvai L.:* Beszélgetés dr. Tar Gyulával. Esztergomi Kór-lap, 1988, *VIII,* 8. sz. – 4. *Süle T.:* Anatómia az orvosi érmeken. Orv. Hetil., 1977, *118,* 2163–2164. – 5. *Süle T.:* Százötven év pécsi orvosi érmei 1845–1995. Pécs. 1996, 42. old. – 6. *Szabó Z., Pintér E.:* Dr. Kudász József (1904–1981). Orv. Hetil., 1981, *122,* 2199. – 7. *Tóth A.:* Orvosi eszközök érmeken. Orv. Hetil., 1975, *116,* 807–810.

Szállási Árpád dr.

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

Telefon: 06-20-349-449

Nitrolingual®
retard kapszula
2,5 mg nitroglycerinum kapszulánként

Szívkoszorúér-betegség korai és tartós kezelésére

12 órás gyógyszermentes időszakot tartva (éjszaka) a nitrát tolerancia kialakulása elkerülhető!

- könnyen bevehető kapszulák
- 8-10 órás terápiás hatástartam
- megnő a fizikai teljesítőképesség
- 90%-os támogatottságú alapgyógyszer
- nincsenek gasztrointesztinális mellékhatások
- jelentősen csökken az angina pectoris rohamok gyakorisága és intenzitása

Részletes inforámciót lásd a gyógyszeralkalmazási előiratban!

Előállító:
G. POHL-BOSKAMP GmbH,
Hohenlockstedt, Németország
POHL BOSKAMP

Képviselet, információ:
REPHARMA
1132 Budapest,
Victor Hugo u. 35. V. 36.
1241 Budapest, Pf. 59.
Tel./Fax: 320-3203; 239-3476
E-mail: repharma@mail.matav.hu

TardyFeron® fol

NYÚJTOTT HATÁSÚ

VAS(II) - SZULFÁT + FOLSAV

80 mg vas (II) szulfát
80 mg mukoprotein
30 mg aszkorbinsav

0,35 mg folsav

OPTIMÁLIS VASTERÁPIA HOSSZÚ TÁVON IS

A WHO a vashiány kezelésére a lassú kioldódású Fe (II) sókat javasolja

A TardyFeron fol nyújtott hatású, Fe (II) szulfátot tartalmazó készítmény, mely:

- **Optimális felszívódást tesz lehetővé,** ezáltal biztosítja a vasraktárak feltöltődését
- **mukoprotein bevonatot tartalmaz, ami véd** a bélnyálkahártyát a vas irritáló hatásától

a vashiányra utaló tünetek rendeződnek

ezáltal jobb a tolerancia

Pierre Fabre Médicament

RICHTER GEDEON RT.

Kérjük olvassa el az alkalmazási előírást! Orvoslátogató Hálózat 431-4010 Orvostudományi Főosztály 431-5780

Istenek–Formák–Funkciók

„Mondják, idegenek akartak találkozni Hérakleitosszal. Látván, kályhája mellett melegszik, vonakodtak közeledni hozzá. 'Lépjetek be, ne féljetek' mondá nekik, 'istenek itt is vannak!"

(Arisztotelész)

Achilles-ín: tendo calcaneus
E.: *Akhilleusz* a görögök legnagyobb hőse a trójai háborúban, Homérosz *„Iliász"*-ának központi figurája. Nevének jelentése: „a hadsereg szomorúsága" (*akhosz:* szomorúság, bánat), mert kedvesét *Briszéiszt* és legjobb barátját, *Patroklosz*t elvesztette. Anyja *(Thetisz), Néreusz* tengeristen leánya *Akhilleusz*t a tenger mélyén szülte (az *Akhilleusz* név *Akhelóosz* és *Akhelé* folyamistennek nevével rokon, [Kerényi]), s fiának testét esténként ambróziával kente be, és tűz felett edzette, hogy halhatatlanná váljék (lásd még **ignis** alatt), sarkánál fogva pedig belemerítette a *Sztüx* vizébe, hogy sebezhetetlen legyen. Ennek ellenére *Akhilleusz*t egyetlen sebezhető pontján, jobb sarkán, *Parisz* nyila sebezte halálra.

akron (gör.): vég/tag, csúcs
E.: *Akron,* latiumi király, a szabin nők elrablása után elsőként szállt harcba *Romulus* ellen, aki megölte, és a Capitolium dombján feláldozta *Jupiter*nek.

amnion (gör.): magzatburok
E.: ~ kultikus edény az áldozati állatok vérének felfogására (*amnósz:* bárány). Az epheszoszi Rufus szerint az ~ megfigyelését Empedoklésznek tulajdonítják, a magzatburok megnevezésére Galénosz használta.

arachnoidea (gör.): pókhálóhártya
E.: arachné (gör.): pók/háló. *Arakhne,* egy lüdiai kelmefestő leánya, aki oly gyönyörű szőtteseket készített, hogy a környék nimfái is csodájára jártak. *Arakhne* eltelve magától, mesterét, *Pallas Athénét* hívta ki versenyre, aki elfogadta a kihívást: mindketten szőni kezdtek, és bár *Arakhne* nem maradt alul, irigységében (és az istenek tiszteletlen ábrázolása miatt) az istennő széttépte halandó vetélytársa munkáját; *Arakhne* elkeseredésében fel akarta akasztani magát. Ekkor az istennő megszánta: pókká változtatta, amely azóta is folyton-folyvást szövi a hálóját (Ovidius). Az ~ először Herophilusznál tűnik fel, Galénosz pedig már minden pókhálószerű képletre alkalmazta.

atlasz (gör.): az első nyakcsigolya
E.: *Atlasz* görög mitológiai alak, *Tapetosz* titán és *Klümené* tengeri istennő fia, a titánok legidősebb fivére, hatalmas földrész, Atlantisz uralkodója. Virágzó birodalma *Héraklész* oszlopain túl terült el az Atlanti-óceánban (!). Miután az istenek közötti háborúban *Atlasz* a vesztes *Kronosz* oldalán harcolt, a győztes Zeusz arra kárhoztatta, hogy vállain az égboltot hordozza mindörökre. *Atlasz*t *Perszeusz* kővé változtatta (vö. az észak-afrikai Atlasz-hegység mítoszával, miszerint az a Mediterráneum nyugati végét támasztja). Az ~ nevet az első nyakcsigolyának – miután az a fej glóbuszát tartja – Vesalius adta (*thénai:* tartani); a térképeket tartalmazó könyvet pedig először Mercator nevezte ~-nak a XVI. században.

canthus (lat.): szemzug
E.: *Kaanthosz* és *Iszménosz* (gör.), *Ókeanosz* fiai, leánytestvérük, *Melia* kegyeiért versengtek. *Melia Isménosz*nak kedvezett, s ezért *Kaanthosz* féltékenységében elkövette az első testvérgyilkosságot: megölte *Iszménoszt.* A szemzug – ahonnan a könny kicsordul – megnevezése: kanthosz (gör.: abroncs) *Arisztotelésztől* maradt ránk, és valószínű, hogy eredetileg a szemhéjak körkörös szélére vonatkoztatták; az anatómiai nómenklatúrába *Julius Pollux* vette fel (Skinner).

dactylos (daktülosz) (gör.): ujj
E.: *Rheia, Zeusz* szülésére készülve, az Aigaion nevű krétai hegy egyik barlangjába sietett, ahol utolérték fájásai és kínjában belekarmolt a földbe. Ujjai nyomán születtek a *Daktüloszok,* öt nő és öt férfi. Az előbbiekből híres varázslók, az utóbbiakból a vas megmunkálását felfedező kovácsok lettek.

delphys (gör.): anyaméh
E.: a szkrt. *gárbha* görög megfelelőjéből: a *delph* (uterusszal rendelkező) szótagból származtatják. A monda szerint *Apollón* helyet keresve temploma számára, legalkalmasabbnak a Parnasszosz egyik részét (Delphoi) találta, amelyet *Gaia* gyermeke, a *Delphüné* nevű félig kígyó, félig asszony testű sárkány őrzött. A szörnyeteg megölése után *Apollón* delfin alakjában menekült *Gaia* haragja elől.

hippocampus (gör.): a telencephalicus agykéreg egy része
E.: *Hippokamposz:* tengeri szörnyek lótesttel és halfarokkal, amelyeken a tengeri istenek lovagolnak.

hisztológia (gör.): szövettan
E.: hisztosz: szövet, eredeti jelentése árboc, de ez volt a neve a rúdnak vagy a gerendának (amelyet függőlegesen állítottak fel), így a szövőszék ehhez hasonló részének is. *Hisztié* (*Hesztia,* lat.: *Vesta*), *Kronosz* és *Rheia* örök szüzességet fogadott leánya, a házi tűzhely (háztartás) és

családi meghittség, a segítséget kérők istenasszonya, aki a kalandozó istenekkel ellentétben állandóan az *Olümposzon* tartózkodott (a görög család szövetszükségletének biztosítása a nők feladata volt).

hymen (gör.): szűzhártya
E.: *Hümenaiosz,* a házasság és a nász istene, *Magnész,* máskor *Apollón* vagy *Dionüszosz* fia. Mint szép szőke ifjú, éppen nászának napján halt meg (halandó létére így lett a házasság védője). Emlékét a nászdalok révén *Aszklépiosz* elevenítette fel.

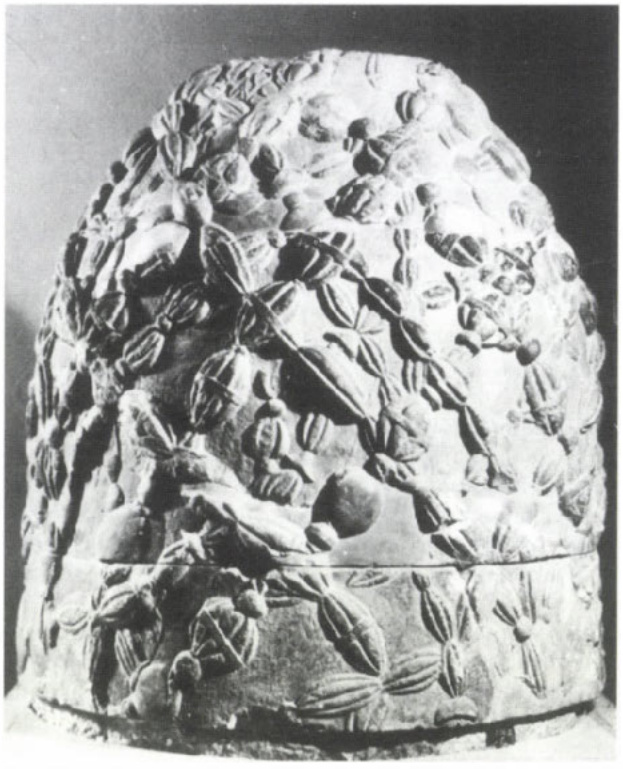
labürinthosz (gör.): tömkeleg, útvesztő
E.: *lopa rohunt* (egyipt.): hatalmas építmény az egyiptomi Bahr Jusszuf csatorna torkolatánál (Fajjúm) („a csatorna torkolatának temploma"), amely 1500 szobából és ugyanennyi föld alatti helységből állt, amelyekben a Labürinthosz építő királyoknak és szent krokodilusoknak a sírjai voltak; a termeket bonyolult folyosórendszer kötötte össze (Hérodotosz). A templomkomplexum III. Amenemhat (i. e. 1842–1795) halotti templomának épült. A krétai ~-t az egyiptomi mintára *Daidalosz* építette és a *Minótaurosz* (bikatestű emberfejű szörny) lakhelyéül szolgált.

mékónium (gör.): magzatszurok
E.: *mékón* (gör.): mák, ópium. *Mékón,* athéni férfi, aki iránt *Démétér* szerelemre gyúlt és mákká változtatta. A növényt *Démétér*nek szentelték.

mitra (gör.): öv, fejszalag; püspöksüveg
E.: *mitosz*(?): fonal, *Mithrász:* perzsa isten. A ~ az áll alatt megkötött fejkendő viselete általános volt a nők körében. A katolikus egyház kialakulása során az egyházfők zsidó vallási hagyományokból vették át, illetve nevezték el a ~-t. A ~ Hippocratidis olyan kötés, amely a hajas fejbőrt teljesen elfedi. A kéthegyű szívbillentyű mitralis megjelölése Vesaliustól származik.

omentum (lat.): cseplesz, bélfodorháj
E.: valószínű az *operculum/operimentum:* fedő, takaró, szóból, de felmerül az *omen:* előjel, kultikus szokás, prófécia szóból jövő eredése is, miután a régiek az áldozati állatok hasi zsigereiből jövendöltek. A zsidók, a korai görögökhöz és hindukhoz hasonlóan úgy hitték, hogy a zsír a lélek helye, és ezért a feláldozott tetemek zsírszövetét összegyűjtve égő áldozatként mutatták be isteneiknek. Az ~ kifejezést először Galénosznál, részletes leírását Vesaliusnál találjuk (lásd még **kera** alatt).

omphalosz (gör.): köldök; középpont; púp, dudor
E.: *Omphalé:* Lüdia becsvágyó királynője, akinél *Héraklész,* mint vásáron vett rabszolga, női köntösben szolgált (az ~-t tartották a női bujaság székhelyének, Graves). A delphoi szentélyben az ~különlegesen vésett, 1 m magas kőoszlop, a világ közepe (köldöke) őrzőjének, a jósnő *Püthiá*nak háromlábú széke (triposza) előtt (ennek mintájára a rómaiak is állítottak ~-t Fórumon, vö. *umbilicus*).



1. ábra: Omphalosz – A Föld köldöke (Archeológiai Múzeum, Delphoi)

os sacrum (lat.): keresztcsont
E.: *ieron oszteon* (gör.): szent/elt (istennek ajánlott) csont. A *homéroszi* időkben úgy hitték, hogy a gerincvelő tartalmazza az „élet szövetét" *(aión)* és a **pszüché**t (lásd ott), ami a halált követően kígyóvá válik. A zsidók és a muszlimok a gerincvelőt az újjászületés forrásának tekintették, s ezért a gerinccsatorna alsó végét szent csontnak, a csatornát pedig szent csatornának nevezték. Az egyiptomiak szerint az „életvíz" *(sa)* a fej felől a gerincvelő mentén halad az ~ felé. Az egyiptomi oszlop *(ded)* a gerincvelőt szimbolizálta, amit az élet talizmánjaként alkalmaztak.

talus (lat.): boka
E.: a szót *(Talósz)* (gör.), *Héphaisztosz* alkotta bronzember, akit *Minósz*nak adott ajándékba, hogy Krétát őrizze. *Talósz* a szigetet naponta háromszor körbejárva hatalmas köveket dobott a vízbe, így tartotta távol az idegeneket. Sebezhetetlen volt, kivéve egy erecskét a bokájában, amelyet dugó zárt el. Hogy a szigeten az argonauták kiköthessenek, az ércóriást *Médeia* varázslatával elkábította, majd eltávolította a dugót; így Talósz vére elfolyt.

Az Orvosi szavaink mitológiája című sorozat irodalmi hivatkozásai az Orv. Hetil. 140. évf. 50. számában kerülnek közlésre.

Lozsádi Károly dr.

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

Belgyógyászat

Krónikus hyponatraemiás encephalopathia postmenopausás nőkben. A terápia viszonya a morbiditáshoz és mortalitáshoz. Ayus, J. C., Arieff, A. J. (Dr. Arieff, 299 South St. Sasalito, CA 94965): JAMA, 1999, *281*, 2299–2304.

A szerzők 1988–1997 között két egyetemi belklinika válogatás nélküli beteganyagában 53 olyan nőbeteget észleltek, akiknek legalább 48 órán át 130 mmol/l-nél alacsonyabb volt a seNa-szintje és idegrendszeri tüneteik is voltak. A tünetek (esetszám): fejfájás (16), nausea (14), hányás (15), általános gyengeség (24), epileptiform görcsök (12). A görcsrohamok kapcsán 10 traumatológiai esemény is bekövetkezett. Az agyödémát az esetek egy részében neurológiai vizsgálattal bizonyították. Nem derült ki, történt-e szemfenékvizsgálat.

A betegek életkora átlag 62 (SD ± 11) év, a hyponatraemia tartama 5,2 (± 4,5) nap volt. Közülük 16 posztoperatív, a már említett 10 volt traumatológiai eset. 10-nek volt pszichiátriai rendellenessége, 36-nak különböző belgyógyászati betegsége, többek között 3 diabeteses, 2 alkoholista, 5 lázas – polydipsiás -, és 17 hypotensiós, thiaziddal kezelve. Az esemény előtt egy kivételével valamennyien képesek voltak önálló életvezetésre. Akiknél lehetőség volt rá, ellenőrizték az agyi teljesítményt (Glasgow-skála) 4 hónap, illetve 1 év múlva is. Kiindulási laborleleteik (átlag ± SD) közül kiemelendők: artériás pO_2: 63 ± 25 Hgmm, bikarbonát: 25,1 ± 3,1 mmol/l, seNa: 111 ± 12 mmol/l, seK 3,2 ± 0,9 mmol/l, glükóz: 9,1 ± 5,4 mmol/l.

17 beteg iv. NaCl-kezelést kapott, még mielőtt respiratorikus insuff. bekövetkezett, 7-en furosemidet is kaptak (1. csoport) valamennyien gyógyultak, neurológiai vagy egyéb komplikáció nélkül

Kilencen egy év múlva az esemény előtti életmódot folytatták, 8 nem volt ellenőrizhető. 22-en csupán akkor kaptak iv. NaCl-t, miután intubációra és asszisztált ventilációra szorultak. (A szerzők valamelyikét csak ezután hívták konzíliumba.) Ebből a 2. csoportból csupán két teljes gyógyulás mellett további hat is képes volt önálló életvitelre. 14-en meghaltak (számuk nem derült ki), vagy intézeti elhelyezésre szorultak.

A 3. csoport 14 tagjánál csupán a folyadékbevitel megszorítását alkalmazták, mert kezelőorvosuk félt az iatrogén szövődményektől, elsősorban agyi demyelinisatiótól. Közülük 11 meghalt, 3 vegetatív állapotban, illetve intézetben élt tovább. Szerintük a súlyos kimenetekben nem volt szerepe a társbetegségeknek (nem említik, hogy a 3. csoport tagjai diuretikumot, például mannitolt kaptak volna). 5 esetben történt boncolás, 3 halottban a 3. csoportból agyödéma volt beékelődéssel. A 2. csoportból 2 elhaltban gócos infarctusokat találtak az agy legkülönbözőbb részein. Centrális pontin myelinolysis nem fordult elő, sem ebben az 5 esetben, sem az MRI-vel utánvizsgált 1. és 2. csoportba tartozó 18 esetben.

[Ref.: Az olvasó dolgát nem könnyíti meg az, hogy a közlemény szerkezete nem teljesen a megszokottnak megfelelő és nem tér ki fontosnak tartható részletekre, például arra, vajon a 2. csoportban hányan haltak meg. Vagy arra, hogy találtak-e összefüggést a hypoxia súlyossága és az agyödéma, illetve a halálozás között, noha hivatkoznak arra, hogy a hypoxia rontja az agy adaptációját a hyponatraemiához. Sajátságos, hogy 2–10 napig tartó hyponatraemiát krónikusnak minősítenek.

Bár a betegek száma és eléggé heterogén voltuk miatt csekély a bizonyító értéke, a cikk mégis felhívja a figyelmet a hyponatraemia veszélyeire. Rámutat arra, hogy az agyödéma kezelésére a folyadékmegszorítás eredménytelen. Nálunk már 20–30 éve a glicerol volt használatban. Egyébként – amint a Geriátria *című könyvemben is olvasható – idősekben általában latens dehidráció amúgy is fennáll. Tanulság az is, így hogy hyponatraemia esetén nem érdemes megvárni, amíg a betegnek idegrendszeri tünetei vagy légzési nehézségei lesznek (Ha pedig ilyen tünetek már fennállnak, intenzív Na-pótlás szükséges. Megfelelő elektrolitkontroll mellett a túladagolás elkerülhetőnek látszik.)]*

Szabó Rezső dr.

Gasztroenterológia

Coeliakiabetegség. Feighery, C. (Department of Immunology, St. James's Hospital, Dublin): BMJ, 1999, *319*, 236.

A coeliakia genetikailag hajlamos egyedekben glutén- (sikér-) emésztés folytán létrejött felső vékonybélgyulladás, néhány fontos tápanyag malabsorptiójával (vas, folsav, Ca, zsírban oldódó vitaminok). Minden életkorban megtaláljuk, de leggyakoribb az 5. évtizedben, főleg nők között. Újabban gyermekkorban mind ritkábban fordul elő. Gyakoriságát 1 : 200-ra becsülik. A betegeknek csak kis részét ismerjük fel („jéghegy"), mert a többségükben nem okoz tüneteket: „silent" coeliakia. Egypetéjű ikrek 60–70%-ában mutatható ki.

A diagnózist bizonyítja 1. a szövettani lelet: a vékonybél gyulladása villosus atrophiával; 2. a glutén megvonására adott kedvező klinikai válasz; 3. az endomysialis antitesttesztelés. Az utóbbi specificitása 100%, kivétel az IgA-hiány. Utóbbi esetben antigliadin antitesteket keresünk. *[Ref.: Gliadin a sikér alkoholos kivonata.]*

A tünetek feloszthatók intestinalis jelekre és a malabsorptio következményeire. Két év alatti gyermekben általában hevesen jelentkezik hasmenés, hányás, feszülő has alakjában és a fejlődés lemaradásában. Ez a kép ma már ritka, inkább később, a 4. év körül nyilvánul meg étvágytalanságban és alacsony termetben. A gyermeknek hasmenése vagy szorulása van és anaemiás.

A felnőtt hasmenésről vagy szorulásról, puffadásról, hasfájásról, fáradékonyságról (anaemia), csontfájdalmakról (osteoporosis) és gyengeségéről panaszkodik (myopathia, neuropathia). A szájában aphthás fekélyek, glossitis, stomatitis észlelhetők. Az infertilis beteget neuropszichiátriai tünetek, szorongás, depresszió kínozzák.

A coeliakiához gyakran társulnak: dermatitis herpetiformis, 1. típusú diabetes mell., thyreotoxicosis, IgA-hiány, Sjögren-szindróma, primer biliaris cirrhosis, epilepsia és tisztázatlan neurológiai zavarok.

A gyógyítás lényege a glutén állandó megvonása. A búza, rozs és az árpa mindenképpen elhagyandó, de a zab mérsékelten fogyasztható.

A diétára a legtöbb beteg állapota heteken belül megjavul, de a szövettani kép csak hónapok, évek múlva áll helyre.

A coeliakia két nagyobb szövődménye az osteoporosis és a malignitás. Minden osteoporosisban szenvedő betegnél coeliakia szűrővizsgálatot kell végezni.

Kollár Lajos dr.

A heparin, a sejtadhézió és a gyulladásos bélbetegségek patogenezise. Day, R., Forbes, A. (St. Mark's Hospital, Harrow, Nagy-Britannia): Lancet, 1999, *354*, 62.

Már korábban is felmerült, hogy a heparin jó hatású lehet gyulladásos bélbetegségekben, különösen colitis ulcerosában. Egyes nem kontrollált vizsgálatok során akár 66–90%-os klinikai remissziót (vérzésmentesség, a székürítés normalizálódása) is sikerült elérni a szerrel. A TNF-szint normalizálódását, a CRP-szint csökkenését és a pyoderma gangraenosum, illetve az erythema nodosum visszafejlődését is észlelték. Egy kontrollált orosz vizsgálatban súlyos colitis ulcerosában a colectomia szükségessé válása 19,4%-ról 6,2%-ra csökkent heparin alkalmazásakor. A szerzők maguk is rendelkeznek saját klinikai tapasztalattal a szer használatával kapcsolatban és a súlyos esetekben is észlelték a heparin jó hatását. A heparinok hatásosságát egyszerűen antikoaguláns tulajdonságával is magyarázni lehetne, bár ezen betegségekben észlelhető alacsonyabb antitrombin III-szint kétségessé teszi ezen feltevés igazát. Heparin alkalmazásakor a rectalis vérzés paradox módon csökken és másféle antikoaguláns kezeléssel (warfarin) nem lehet ugyanezt a terápiás hatást elérni.

A szerzők feltételezése szerint a heparin hatásossága ezekben az esetekben azzal kapcsolatos, hogy a heparin a nyálkahártya gyógyulásához szükséges bázikus fibroblast növekedési faktor (bFGF) kötődését segíti elő. Normális esetben (például sérülés) ezt a funkciót a sydecan-1 látja el (ez maga is egy heparan-szulfát proteoglycan), amely a gyulladásos bélbetegségekben csökkent módon expresszálódik a sejtek felszínén. A heparin és a heparan-szulfát a bFGF-hez kötődve megvédi azt a proteolyticus degradációtól. Peptikus fekélybetegségben a sucralfat (amely a heparinhoz hasonló kémiai struktúrájú anyag) is hasonló módon, a bFGF stabilizálásán keresztül hat. Vannak olyan elképzelések is, hogy a heparinok immunmoduláns hatásúak, gátolják a késői típusú hypersensitivitást, valamint a sejt közvetítette reakciókat, és ez is hozzájárulna előnyös hatásukhoz a gyulladásos állapotokban. A szerzők feltételezik, hogy a heparinszármazékokat direkt módon a beteg területre juttatva (például enema vagy más lokálisan ható készítmény) lehet a leghatásosabb eredményt elérni a betegségben, sőt feltételezik, hogy bizonyos extraintestinalis manifesztációkban is (pyoderma gangraenosum) lokálisan adva felhasználható lenne a heparin. A heparin klinikai értékének megállapítására randomizált klinikai vizsgálatokra van szükség, amelyek nemcsak terápiás eredménnyel kecsegtetnek, hanem hozzájárulhatnak a gyulladásos bélbetegségek patogenezisének pontosabb megértéséhez is. Ha ezek a vizsgálatok igazolják a fentiekben vázolt várakozásokat, a gyulladásos bélbetegségek esetében egy új, költséghatékony kezelési lehetőség birtokába juthatunk.

Fábián György dr.

Immunológia

Foszfolipidellenes antitest-szindróma. Rennke, G., Laposata, M. (Massachusetts General Hospital, Boston, USA): N. Engl. J. Med., 1999, *340*, 1900.

A részletes és klinikopatológiai konferencián bemutatott eset összefoglalóan tárgyalja a foszfolipidellenes antitest-szindróma klinikai, laboratóriumi diagnosztikáját, patobiológiáját és differenciáldiagnosztikáját.

Az 54 éves nőbeteget akut veseelégtelenség és thrombocytopenia miatt utalták kórházba. Mindeddig egészséges volt, de néhány héttel ezelőtt légzési nehézségei támadtak lázas állapottal együtt; az antibiotikumok hatástalanok voltak. Fizikális vizsgálata alkalmával a szív minden szájadéka felett zörej volt hallható, emellett lábfejödéma volt észlelhető. Egy nappal később mellkasában fájdalmat érzett, melynek háterében kis non-Q-infarctust mutattak ki; ugyanakkor a kreatinkináz 330 E/l, azonkívül az MB-frakció is emelkedett. Volt a vizeletüledékben néhány vvs. és szemcsés cilinder is.

A laboratóriumi vizsgálatokat jórészt felvétele előtt végezték el. A vvs.-süllyedés 131 mm/h, htk. 18,3%, a kenetben anisopoikilocytosis és polychromasia néhány shisocytával. A fvs.-szám normális, lymphocyta 7%, thrombocytaszám 31 0000/µl. A protrombin- és parciális tromboplasztinidő (PTT) kissé megnyúlt, ezenkívül pozitívnak bizonyult a D-dimer-teszt; a szérumfibrinogén-tükör és a III, V, VIII, valamint az X faktorok szintje a normális határon belül volt a prekallikreinnel együtt. A veseelváltozáson kívül a jobb alsó tüdőlebenyben infiltratum látszott. Vizelet-bakteriológiai vizsgálat: Gram-negatív pálcikák és D-streptococcusok. Hemokultúra steril. A vesebiopszia eredménye: tubulointerstitialis nephritis, esetleg glomerulonephritis vasculitisre utaló elváltozások vagy immunkomplex-depozitumok nélkül. Mivel a hematokrit tovább csökkent, CT-vizsgálatra került sor, melynek alapján a jobb vese körül retroperitonealis haematomát fedeztek fel. A szérumban magas titerben találtak hideg agglutinineket és antinuclearis antitesteket, pozitív volt a plazmareagin-tükör. Légzészavar miatt intubálni kellett, asszisztált légzéssel. A thrombocytopeniát desmopressinnel kezelték, iv. immunglobulinokkal és thrombocyta-transzfúziókkal kiegészítve. Következőkben hasi fájdalomról panaszkodott, a szérumamiláz 800 E/l, a szérumlipáz pedig 1200 U/l volt, ez pancreatitist vetett fel. Állapota erythromycinkezelésre nem változott és extracorporalis hemodialízisre volt szükség, amelyek hatására a beteg állapota javult, de mindezek ellenére a tüdőelváltozás nem változott. Ezután időközönként zavart lett, ezért ofloxacinkezelést kezdtek. Koponya-CT negatív, a vizeletből Candida tenyészett ki. Mivel állapota a hasi panaszok miatt rosszabbodott, újabb hasi ultrahangvizsgálat történt, de az epehólyagfalmegvastagodáson kívül egyéb nem derült ki. Újabb laborvizsgálatokkal emelkedett volt a maradék-nitrogén, szérumkreatinin, vércukor és szérumbilirubin. A bal kamra ejekciós frakció legelőször 20%, majd 45%-ra

emelkedett. Újabb és másik kórházi beutalása alkalmával antibitikumokat, desmopressint, ösztrogéneket, omeprazolt, metololt és droperidolt kapott. A beteg később ízületi fájdalmakra, ízületi gyulladásra emlékszik, amit szájszárazság kísért xerophthalmia nélkül. Öt gyermeket szült, egy abortusza volt, utóbbi során a műtét előtti protrombinidő normális, de a PTT megnyúlt, thrombocytaszáma viszont normális volt. További vizsgálatokkal Fletcher-faktor-(prekallikrein-) hiány derült ki. Jelenleg újabb vizsgálatok alkalmával a bal alkaron elszórtan petechiák láthatók, a vizelet fs. 1014, +++ fehérje és kis nagyítással 10–20 vvs., számtalan fvs., baktérium és élesztősejt, valamint 5–10 szemcsés cilinder az üledékben. Ekg.: balkamra-hypertrophia. Parciális oxigéntenzió 327 Hgmm, parciális CO_2-nyomás 35 Hgmm, pH. 7,43, ozmolalitás 305 mOsm/kg. Doppler-ultrahang enyhefokú mitralis aorta, pulmonalis és tricuspidalis regurgitációt talált, enyhe congenitalis aortastenosissal együtt. A jobb kamra nagysága és szisztolé normális volt. A vesebiopsziás mintában 18 glomerulus került vizsgálatra, amelyekben vér nem volt látható, de az endothelsejtek megduzzadtak. A glomerulusok kapillárisaiban fibrinlerakódás, valamint mononuclearisok és neutropil granulocyták voltak találhatók. Az interstitiumban oedema, vér, fibrindepozitum mérsékelt mononuclearis sejtinfiltrációval. Immunfluoreszcencia-festéssel erősen pozitív mesangialis IgM- és IgA-reakciót kaptak, de az IgG és C_3 nem festődött. Elektronmikroszkópos vizsgálattal derült ki, hogy a glomerulokapilláris endothelsejtek reaktívak, a subendothelialis rés tágult, thrombocyta-fibrin trombusok láthatók a glomerularis bazális membrán megkettőződésével. A podocyták megnagyobbodtak. Az *elváltozás trombotikus microangiopathiának felelt meg.*

A 20 évvel ezelőtt diagnosztizált Fletcher-faktor-hiány beleilleszthető jelenlegi betegségébe, az aPTT akkor is megnyúlt volt, de a beteg nem vérzett. A vesében talált elváltozások autoimmun betegségekben vagy krónikus infekciókban fordulnak elő, néha idiopathiásak. Az akut fázisban mesangiolysis, tubularis nekrózis, részben corticalis nekrózis látható. A folyamat későbbi stádiumában végzett vesebiopsziás lelet inkább krónikus elváltozásokat tár fel. A differenciáldiagnosztikában akut és krónikus elváltozásokat kell egymástól megkülönböztetni, amit táblázatban sorolnak fel. Foszfolipidellenes antitest-szindróma mindkettőben előfordul. A diagnózishoz kizárásos alapon jutottak hozzá. A betegséget eredetileg ismétlődő artériás és vénás trombózisok alapján ismerték fel, de ismétlődő spontán vetélés, intrauterin magzati elhalás, placentainfarktus, thrombocytopenia és idegrendszeri tünetek is felhívták rá a figyelmet. Gyakori a téves negatív Wassermann-reakció, viszont keringő antikoagulánsok és cardiolipidellenes antitestek szinte mindig kimutathatók. Az ellenanyagok IgG, IgM és IgA osztályúak, *in vitro* antikoaguláns tulajdonságuk van, jól lehet haemorrhagiás diathesis nem mindig észlelhető. Autoantitestek izolált autoimmunjelenségben is kimutathatók, így pr. antifoszfolipid-szindrómában, főképpen SLE-ben, de megtalálhatók különböző vírusinfekciókban, malignus tumorokban, főleg lymphoproliferetiv betegségekben, például hajassejtes leukaemiában. Kiterjedt retrospektív vizsgálatok szerint több mint 1000 SLE-s betegben 34%-ban cardiolipidellenes antitestek 44%-ban fordultak elő. Thrombosis, idegrendszeri tünetek, thrombocytopenia itt is gyakori. Vesebetegségek és foszfolipidellenes antitest-szindróma közti kapcsolatra terhességi nephropathia alapján vetődött fel a gyanú legelőször, és csak későbbi vizsgálatok utaltak trombotikus szövődményekre, többek közt mélyvénás trombosisra és tüdőembóliára. Cardiolipidellenes antitesteket korai graftversus-host reakcióban is kimutattak. Kísérletesen egészséges állatokban monoklonális foszfolipidellenes antitestekkel lehet előidézni. In vitro vizsgálatok szerint humán foszfolipidellenes antitestek közvetlenül károsítják a thrombocytákat, aminek fokozott adhézió és aggregáció a következménye. Egyes foszfolipidellenes antitestek heparinhoz kötődnek, melynek során a trombin inaktiválódik.

Végső soron igazolódott, hogy az ismertetett esetben foszfolipidellenes antitest-szindróma volt a végső diagnózis; az akut trombotikus microangiopathia ischaemiás zavart váltott ki a szívizomban, pancreasban, a vesékben és valószínűleg a tüdőkben is. A veseelváltozás súlyosabb, mint amit egyedül az ischaemia okozott, és részben túlérzékenységnek lehetett a következménye. Amint a közleményből kiderül, a lupus antikoaguláns diagnosztikájában a ELISA-nak döntő szerepe volt.

Végeredményben a klinikai és laboratóriumi diagnózis határozottan foszfolipidellenes antitest-szindrómát vetett fel; a differenciáldiagnosztikailag felvetődött akut interstitialis nephritist nem sikerült kimutatni.

Bán András dr.

Totális szérum-IgE-csökkenés tuberkulózis kezelése után. Adams, J. F. A és mtsai (Centre for Molecular and Cellular Biology and Departments of Medical Biochemistry, and Pediatrics and Child Health, University of Stellenbosch Medical School, Tygerberg; and Department of Immunology University of Cape Town Medical Scholl, Dél-Afrika): Lancet, 1999, *353*, 2030–2033.

A Föld népességének több mint harmada Mycobacterium tuberculosissal fertőzött, de 90%-ukban nincsenek klinikai tünetek. Fertőzés után a lefolyást a sejtmediált immunitás határozza meg. M. tuberculosissal fertőzött makrofágok interleukin-12-t választanak ki, aminek a hatására megszaporodó 1. típusú lymphocyták IL-2-t és IFN-γ-t szekretálnak, melyek közül az utóbbi a makrofágokat aktiválja, növelve microbicid aktivitásukat.

Az 1. típusú immunválasz fontosságát az infekció megszüntetésében több közleményben hangsúlyozták. A 2. típusú válaszreakciót ezzel szemben IL-4, -5, -6, -10 és -13 szekréció jellemzi, nem opszonizáló antitestekkel együtt ideszámítva az IgG4-et és IgE-t. Ilyen válaszreakciót helminthiasis vagy atopiás hajlam képes kiváltani. Az 1. és 2. típusú sejtválasz szabályozása nemcsak in vitro, hanem állatkísérletekben is ellentétes. Az INF-γ a 2. típusú választ, míg az IL-4 az 1. típusút gátolja.

Késői típusú allergiás reakciók, többek között a tuberkulin-bőrpróba 1. típusú reakciót eredményeznek, ezzel szemben IgE-produkció 2. típusút. Újabb vizsgálatok szerint my-

cobacterium- vagy vírusinfekciók következményeképpen a szérum-IgE-tükör az atopiával együtt csökken. Japán iskolásgyerekek vizsgálataiban derült ki, hogy kisebb volt a szérum-IgE-koncentráció és a 2. típusú citokintükör a Mantoux-pozitívokban, mint tuberkulin-negatívokban, és kanyaró után is csökken az atopia előfordulása. Ovalbumin-allergiás egerekben elölt M. vaccae baktériumkezelés felfüggeszti az IGE-termelést és az IL-5 reakciót. Mindez azt jelentené, hogy a 2. típusú reakciót in vivo meg lehet az 1. típusúval akadályozni.

A szerzők abból indultak ki, hogy az M. tuberculosissal fertőzöttekben a betegség nem fejlődik ki, ha 1. típusú reakciójuk kifejezett és magasabb a szérumukban az IgE-koncentráció; ezek szerint hatásos terápia eredményeképpen a 2. típusú válaszreakció alulszabályozása következik be. A vizsgálatok Dél-Afrikában bennszülötteken történtek, ahol a tbc-incidencia 1995-ben 682/100 000-nek bizonyult, amellett helminthiasis is gyakori (Ascaris lumbricoides, Trichuris trichuria). Serdülőkorúakat azért vizsgáltak, mivel a tbc-incidencia 5–12 évesekben kicsi és a szérum-IgE-koncentráció ingadozása is kisebb, mint kiskorban. A vizsgálatban 37 kontroll és 33 beteg vett részt, akikben antituberkulotikus terápia előtt és után vizsgálták a szérum-IgE-koncentrációt. Minden beteg folyamatát röntgenvizsgálattal és pozitív köpet-bakteriológiai lelettel igazolták. A betegeket kombinált kemoterápiával kezelték, átlagosan 9,8 hónapig.

Emellett A. lumbricoides-, háziporatka-, csótány- és Bermuda-fű-ellenes IgE-vizsgálatra is sor került. HIV-1 és HIV-2 infekciót kizártak. Az átlagos szérum-IgE-koncentráció a kontrollcsoportban 313 kU/l és 457 kU/l a betegekben, a terápia elkezdése előtt. A kezelés után ez az érték 175 kU/l-re csökkent. A kontrollokban a terápia utáni koncentráció lényegében azonos volt a kezelés előttivel. Ezek szerint a betegekben a csökkenés mindenképpen szignifikáns.

Az átlagos Ascaris-specifikus IgE lényegesen kisebb volt a kontrollokban, összevetve a terápia előtti betegekével. A csótány-, háziporatka- és Bermuda-fű-ellenes specifikus IGE-koncentráció nem különbözött lényegesen a kontrollszemélyek és betegek között a kezelés előtt és után. A Mantoux-bőrpróba induratio nagysága fordított viszonyban volt a szérum-IgE-koncentrációval, de csak a betegekben, a kontrollszemélyekben nem.

A vizsgálatok olyan populációban történtek, ahol a tbc-incidencia nagymérvű a bélparazitózissal együtt. A vizsgálatok nem igazolták azt a feltevésüket, hogy egészséges, de az M. tuberculosissal fertőzöttben kisebb fokú a 2. típusú válaszreakció, mint tbc-s betegekben. A szerzők előző vizsgálataikban is kimutatták, hogy az M. tuberculosis-fertőzésnek kitett, egyébként egészséges munkásokban az IgE-koncentráció kisebb, mint fertőzött indonéziai lakosokban. Biztos, hogy az IgE-koncentráció csökkenése nem az antituberkulotikus gyógyszerek következménye, sőt rifampicin glükokortikoid-receptorokhoz kötődve inkább a 2., mint az 1. típusú reakciót fokozza, a paraziták mennyiségének a csökkenése sem függ össze az antituberkulotikus terápiával. Bélparazitózisban az IgE-koncentráció gyorsan emelkedik a gyermekkorban, de serdülőkorban már stabilizálódik, majd a későbbi években fokozatosan csökken. Mindebből azt a következtetést vonják le, hogy a tbc hatásos terápiája az 1. típusú válaszreakció alulszabályozásával jár együtt. A betegekben talált Ascaris-specifikus antitestek gyakorisága azt a kérdést veti fel, vajon az A. lumbricoides-infekció nem jár-e együtt tbc-s hajlammal. Egérkísérletekben kimutatták, hogy Ascaris suum-fertőzöttségben csökken a T-sejtes reakció, a bélféreg fejlődési ciklusának bizonyos részét a tüdőben tölti és 2. típusú immunválaszt indukál, gátolva a sejtmediált immunitást.

A végkövetkeztetés egyéb vizsgálatokkal együtt amellett szól, hogy a tuberkulózissal szembeni immunválasz kikapcsolja a 2. típusú válaszreakciót, amelynek kulcsszerepe van a magas IgE-koncentráció keletkezésében és fenntartásában bélparazitózisban és atopiás állapotokban.

Bán András dr.

Táncoló szemek – táncoló lábak. Imtiaz, K. E. és mtsa (Royal Liverpool University Hospitals, Nagy-Britannia): Lancet, 1999, *354*, 390.

A korábban egészséges 35 éves férfi spanyolországi kirándulásakor belázasodott, hányt és hasmenése lett, majd fokozódó szédülés lépett fel. Négy nap után nystagmus, ataxia és myoclonus mutatkozott. A szerzők osztályán szemrángásokkal, súlyos opsoclonussal-myoclonussal, ingadozó testtartással jelentkezett. Ülni és állni képtelen volt. Szemei gyakran szabálytalan rezgésszerűen mozogtak, a nyakát és a végtagjait állandóan myoclonusok rángatták. Laborkémiai paraméterei normálisak.

Liquora, mellkasröntgen, has-UH, elektromiográfia, EEG, az agy-MRI, az antitest-szűrés, szérum-elektroforézis és a komplement negatív. A vírusszerológia friss infekcióra utaló emelkedett enterovírus-titert jelzett. A diagnózis: enterovírus-infekcióhoz társuló opsoclonus-myoclonus.

Methylprednisolon iv., majd per os kezelés után jelentős javulás következett. Három hónap múlva minimális horizontális nystagmus mellett a beteg jól érezte magát, a myoclonusa teljesen megszűnt, a testtartása normalizálódott.

Az opsoclonus, myoclonus és ataxia szindróma (táncoló szemek – táncoló lábak) mind gyermek-, mind felnőttkorban előfordul. Legtöbbször idiopathiás, paraneoplasticus és infekció-encephalitis eredetű. Az enterovíruson kívül előidézheti még Coxsackie, mumps-, Epstein–Barr, Poliovírus, salmonella, tbc, rickettsia és malária. Gyógyszerek is kiválthatják (haloperidol, lithium, diazepam stb.), továbbá toxinok, növényi anyagok. A gyermekek felében rendszerint neuroblastomát találunk a mellkasban.

Differenciáldiagnosztika: Guillain–Barré-szindróma, sarcoidosis, thalamus- vagy pons-vérzés, vertebrobasilaris insuff., trauma, hyperosmolaris coma. Rendszerint subacutan lép fel. Néha tartós encephalopathia vagy mentalis retardatio követi. Felnőttben a nucleus dentatusban degenerációt találunk. Immundiszreguláció hozza létre.

A szindróma néhány esetben spontán gyógyul, máskor tüneti kezelést igényel: clonazepam, chlormethiazol, valproicsav és reserpin. Sok betegben sikeres az iv. immunglobulin és a corticotropin.

Kollár Lajos dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Új ismeretek az infektológiában. Beszámoló a Haladás a Belgyógyászatban Társaság szimpóziumáról. Stahlmann, R., Eller, J., Lode, H. (Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Abteilung Toxikologia, Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität, Berlin, Garystraße 5, 14195 Berlin, NSZK): Dtsch. med. Wschr., 1999, *124*, 670–673.

A Ludwig–Heilmeyer-szimpóziumot 1998 novemberében Kölnben tartották vezető belgyógyászok és infektológusok részvételével. A mikroorganizmusok és a gazdaszervezet kölcsönhatásainak jobb megismerése új terápiás stratégiák kialakítását tette lehetővé. Így sepsisben az emberi szervezet reakciója került az érdeklődés középpontjába.

A septicus shock terápiája megoldatlan, letalitása 50% feletti. A Gram-negatív baktériumok endotoxinjának szerepe ismert. A cytokineké most kerül tisztázásra. Az endotoxin toxikus hatását a makrofágokból felszabaduló mediátorok közvetítik: Interleukin-1 és TNF-α. A makrofágok (monocyták a CD14 és TLR2 receptorokon keresztül aktiválódnak. Azonban a septicus shock prognózisa nem javult azokban a kettős vak vizsgálatokban, amelyekben anticytokin-terápiát alkalmaztak. (Érdekes, hogy PCP/s betegekben az anticytokin-kezelés eredményes volt). A molekulárbiológia új ismerete, hogy az endotoxin lipopoliszcharid (LPS) lipoid A komponense reprezentálja a toxikus hatást. Az LPS toxicitása antagonizálható szintetikus lipoid A részstruktúrával. Az endotoxin-hatás gátolható lipid A neutralizáló proteinnel (például BPI = baktericidást-permeabilitást növelő protein). További lehetőség a LPS gliko-régiója elleni monoklonális antitest alkalmazása. Az elmúlt 20 évben 30-nál több vizsgálatban elemezték septicus shockban az immunmoduláció effektusát. Az eredménytelenséget a patofiziológiai folyamatok nem teljes ismerete magyarázza. A jövő útja: – nagy betegszám, egzaktul definiált hasonló lefolyású kórkép; – a sepsis különböző lefolyását befolyásoló genetikai különbségek megismerése; – a betegség lefolyását előrejelző markerek meghatározása; – a terápiás beavatkozás optimális időpontjának és a végpontnak a definiálása.

A XX. század végén az emberiség a tbc epidémiájával szembesül: a WHO becslése szerint az újonnan megbetegedettek száma évi 10 millióra emelkedik. A leginkább érintett régiók: Afrika, Ázsia, kelet-európai államok és a korábbi Szovjetunió államai. Az okok: gyors lakosságnövekedés, a financiális források csökkenése, a HIV-pozitív betegek számának emelkedése, a hibás antituberkulotikus kezelés következtében a rezisztens mycobacteriumok terjedése. Kezeletlen betegeknél 10 közül egynél kell egyszeres rezisztenciával számolni INH, rifampicin, ethambutol vagy streptomycin iránt. Az előkezelt betegek között a globális egyszeres rezisztencia 36%, a multirezisztens törzsek aránya 13%. Ezek a betegek nem kezelhetők az ajánlott megbízhatósággal. A migráció növekedése a fejlett országokban a rezisztens törzsek importjához vezet. A globális probléma csak koncentrált akcióval küzdhető le. A mycobacteriumok gyors és megbízható kimutatása a klasszikus mikroszkópos és tenyésztéses eljárásokkal csak feltételesen lehetséges. Érzékeny molekuláris módszerek a PCR, a ligase-láncreakció (LCR) vagy a transzkripciós amplifikáció (TMA), amelyekkel elméletileg egy nukleinsav-molekula kimutatható. A PCR szenzitivitása jártas kezekben hasonló, mint a hagyományos tenyésztésé. A molekulárgenetikai eljárások bővítik a tudományos kérdésfelvetések körét, azonban kritikátlan rutin alkalmazásra jelenleg alkalmatlanok. A myobacteriumok elkülönítésében a 16S rRNA PCR analízise új lehetőség, amely elvileg más mikroorganizmusok identifikálására is alkalmas. Ismert a M. tuberculosis-rezisztencia kialakulásában felelőssé tehető 16 génje, ami új utat mutat a multirezisztens csírok kimutatásához.

Az arteriosclerоticus plakkok keletkezése hosszadalmas folyamat. Az érfalban először a simaizomsejtek szaporodnak fel, majd lipidek és ezzel összefüggésben makrofágok. Utóbbiak cytokinek és növekedési faktorok forrásai, így fontos szerepük van a proliferatív folyamat indukciójában. Lehetséges, hogy infekciós mechanizmus is szerepet kap. Intracelluláris kórokozók, mint a Chlamydiák a makrofágok és az endothelsejtek adhéziós és szekréciós tulajdonságát megváltoztatva járulnak hozzá az arteriosclerosis patogeneziséhez. A kérdés vitatott. *Bhakdi, S.* szerint centrális jelentőségű az LDL. Más hipotézis, hogy oxidatív folyamaté a kulcsszerep. Alternatív elképzelés szerint nem oxidáció, hanem az LDL enzimatikus (proteázok, észterázok) át- és leépítése alakítja a lipoproteint atherogen ágenssé. Ehhez immunfolyamatok csatlakoznak, amelyben a makrofágok és a komplement-aktiválódás vesznek részt. Ebben a felfogásban az oxidáció és infekció csak mellékszerepet játszik.

Stille, W. nézete szerint az arteriosclerosis az erek krónikus, perzisztáló C. pneumoniae fertőzésének eredménye. Érvei: 1. korreláció van a coronaria-betegség és a C. pneumoniae elleni antitestek között. 2. A kórokozó magas százalékban mutatható ki atheromában. 3. Makrolid-kezelés coronaria-betegségben 3 vizsgálatban volt sikeres. 4. Az endothel- és izomsejtek, és a makrofágok fertőzhetők C. pneumoniaeval. 5. Állatokban infekcióval korai arteriosclerosishoz hasonló elváltozások hozhatók létre és C. ellen hatásos antibiotikummal visszafejleszthetők. Jelenleg még széles körű ajánlás nem adható. Meg kell várni nagyobb klinikai vizsgálatok eredményét szívinfarktusban és más arteriosclerosis manifesztációban.

Hammerschlag, M. viszont a C. pneumoniae kimutatás metodikai nehézségeit hangsúlyozta és kétségbe vonta a klinikai és kísérletes eredményeket. A C. pneumoniae kóroki szerepe felmerült sclerosis multiplexben is. Liquorban izolálták a C. pneumoniaet 20 beteg közül 16-ban. Ezt is nagyobb számú betegben kell megerősíteni.

A szimpózium foglalkozott a bakteriális rezisztenciával is. Világszerte növekszik a pneumococcusok penicillin-rezisztenciája. A törzsek cephalosporin-rezisztensek is, helyesebb a β-lactam-rezisztencia elnevezés. A rezisztens klónok a 23F, 6B, 9V, 19 és 14 szerotípushoz tartoznak. A rezisztencia oka a penicillinkötő fehérje megváltozása. A rezisztens streptococcusok a klónra jellemző mozaikstruktúrával rendelkezhetnek. Diagnosztikai és epidemiológiai jelentősége lehet, hogy összehasonlító DNS-vizsgálatok kimutatták, hogy

commensalis streptococcusok is hozzájárulnak a génpoolhoz, amelyet a patogén S. pneumoniae felhasználhat.

Az ambulanter akvirált és nosocomialis Staphylococcus-infekciók jelentősége növekszik. A β-lactamaserezisztencia mellett a mecA-gén megszerzése a methicillin-rezisztens S. aureus (MRSA) S. epidermidis (MRSE) törzsek kialakulásához vezetett, amelyek valamennyi β-lactam antibiotikum iránt ellenállók (cephalosporinok, carbapenemek). Újabb vizsgálatok további kromoszomális géneket mutattak (fem vagy aux faktorok, 11m-gén), amelyek a methicillinrezisztencia expressziójáért és regulációjáért felelősek. Leírtak olyan szubklónokat is, amelyek vancomycin és teicoplanin iránt mutatnak csökkent érzékenységet.

A rezisztencia kialakulása jelentős a Gram-negatív csirok között is. Korábban a plazmid közvetítette rezisztencia állt a középpontban. Jelenleg a kromoszomális szinten kódoltat vizsgálják. A rezisztencia növekedésének megelőzéséhez az epidemiológiai, ökológiai és molekulárbiológiai összefüggések felismerése, és az antibiotikumok alkalmazásakor ezek figyelembevétele szükséges.

Az utóbbi években szaporodnak az adatok, hogy átvihető, gyógyíthatatlan kórképek (kergemarhakór, scrapie) és néhány ritka emberi megbetegedés okozói abnormális proteinek, a prionok. A normális protein (PRP^n) megtalálható az agyban. Feltételezik, hogy ez, ha kívülről bejutott kóros formával kerül kontaktusba, átalakul kóros formává (PrP*). A kórokozó szaporodása ezután kaszkádszerű. Genetikailag megváltoztatott egerek a PRP* gént inaktiválták és a kórokozó nem szaporodott, a scrapie nem alakult ki. A gén újbóli bevitele a scrapie iránti fogékonyság visszatértével járt. A PRP* gén bevitele scrapie iránt nem érzékeny egerek agyában a betegség kialakulását eredményezte.

A régebbről ismert CMV-infekció is számos problémát okoz, mert a kórokozó ki tud térni az immunszisztéma elől és kialakul a latens infekció. Szerzett vagy iatrogen celluláris immundefektus kialakulásakor jelenik meg a multiplex szervi manifesztáció. A krónikus B és C hepatitis jelentőségét a cirrhosis és hepatocellularis cc. irányába mutató progresszió adja. Az interferon-monoterápia eredménye nem kielégítő. Krónikus B hepatitisben új lehetőség a nukleozidanalóg lamivudin, famcyclovir, pencyclovir és gancyclovir önállóan vagy interferonnal kombinációban. Krónikus C hepatitisben kombinált ribavirin- és interferon-kezeléssel vannak bátorító eredmények. Fejlesztés alatt állnak a vírusenzimeket (polimeráz, reverz transzkriptáz, helicase) gátló készítmények. Új terápiás perspektívát nyitnak a molekuláris stratégiák, amelyek a vírusok génexpresszióját vagy funkcióját blokkolják (például ribozime, oligonukleotidák, domináns negatív mutánsok).

Az utóbbi években javulás következett be a HIV-infekció terápiájában. Standard kezelés a HIV-replikációs ciklus különböző pontjain beavatkozó hármas kombináció, amely a morbiditás és mortalitás drámai csökkenését eredményezte. Három hatóanyagcsoportból kb. tucatnyi antiviralis kemoterapeutikum áll rendelkezésre: a reverz transzkriptáz nukleozid (RTI) és nem nukleozid inhibitorai (NNRTI), a vírus proteázok gátlói (PI). A terápia célja a vírusképződés maximális szuppressziója, amely klinikailag a plazma vírusszintjével (HIV-RNA) követhető. Számos nyitott kérdés maradt: mi a terápia kezdetének és befejezésének optimális időpontja? Probléma a hármas kombináció ellenére kialakuló rezisztencia, amelyet a beteg complianceháinya, vagy a gyógyszerinterakciók fokozhatnak. A haszon-rizikó mérlegelésénél figyelembe kell venni a proteinase inhibitorok szénhidrát- és zsíranyagcserét érintő mellékhatásait: lipodystrophia, hyperlipoproteinaemia, diabetes mellitus, az idő előtti arteriosclerosis lehetősége. Napjaink feladata ezen anyagcserehatások biokémiai és molekulárbiológiai hátterének felderítése, a hosszú távú mellékhatások megelőzése érdekében.

[Ref.: A hírneves szerzők napjaink trendjeit foglalták össze, de mint tudjuk, az ördög a részletekben rejlik.]

Bíró László dr.

Ehrlichiosis – kullancsok, kutyák és a doxycyclin. Szerkesztőségi közlemény. Goodman, J. L. (University of Minnesota, Minneapolis, USA): N. Engl. J. Med., 1999, *341*, 195.

Az Ehrlichia obligát intracelluláris baktérium, amely az állatok széles körét betegíti meg, legtöbbször a kullancs, mint vektor révén. Az első, emberben fertőzést okozó fajtája az Ehrlichia sennetsu volt, amely mononucleosisszerű megbetegedést okozott, amely ez ideig csak Ázsiában fordult elő. Az első ehrlichiosis esetről az Amerikai Egyesült Államokban 1987-ben számoltak be. A szerológiai keresztreakció miatt azt gondolták, hogy a kutyákban gyakori E. canis volt a kórokozó. A kórokozót ezt követően sejtkultúrából is izolálták kiderült, hogy különbözik az E. canistól, és E. chaffeensisnek nevezték el. Mivel a kórokozó ehrlichialis kolóniákat képez a monocytákban, a betegséget humán monocyta ehrlichiosisnak nevezték. Ezt a betegséget az USA közép-északi és az északkeleti területein diagnosztizálták akut lázas állapot képében, amelyet fejfájás, myalgia kísér, a vérképben leukopenia, thrombocytopenia észlelhető és a májeredetű aminotranszferáz-szintek is emelkedettek. Központi idegrendszeri tünetek vagy nem specifikus kiütések ritkán jelentkeznek (15–30%-os gyakorisággal). Az ember az E. chaffeensis-fertőzést a Lone Star, az Amblyomma americanum csípése révén kaphatja meg és a szarvas is fontos reservoir lehet. Az E. chaffeensis a kutyák fertőzését is okozhatja.

1994-ben minnesotai és wisconsini betegeken is leírták a granulocytákon belüli kórokozókat. Polimeráz láncreakció (továbbiakban PCR) a 16S riboszomális gén kórokozó általi amplifikációja mutatta, hogy a kórokozó közeli hasonlóságot mutat a lovak (E. equi) és a kérődzők (E. phagocytophilia) betegségével. A kórokozó izolálása megtörtént és a mai napig „humán granulocyta ehrlichiosis ágens" elnevezéssel illetik. Az emberi granulocytás ehrlichiosis klinikai képe nagyon hasonló a monocytás formához (mindkettő a rickettsiosisokhoz tartozó megbetegedés), bár a bőrpír kevesebb mint 10%-ban jelentkezik az utóbbi betegségben. Az ember a szarvas kullancsától (Ixodes scapularis) fertőződhet Észak-Amerikai központi és keleti részein, de egyéb kullancstól is a többi földrajzi területeken. A human granulocyta ehrlichiosis kórokozója a vadon élőket, de háziállatokat, így a kutyát is megbetegíti.

Legutóbb *Buller és mtsai* számoltak be négy beteg esetéről, akik Missouri környékéről származtak, ahol az E. chaeffeensis és nem a humán granulocytás ehrlichiosis okoz endémiát. Bár két betegnél a granulocytákban látható volt a kórokozó, a humán granulocytás ehrlichiosissal szemben szeronegatívak voltak, de szeropozitívnak bizonyultak az E. canis és E. chaffeensis antigénekkel szemben. A nukleotid szekvencia eredménye a polimeráz láncreakció során meglepő volt, ugyanis E. ewingi igazolódott, amelyet megelőzően csak a kutyák granulocytás ehrichiosisának kórokozójaként ismertek. Mind a négy beteg Missouriból származott, mindannyiuknál láz, fejfájás és thrombocytopenia jelentkezett. Kullancscsípés szerepelt az anamnézisükben és három beteg immunoszuppresszív kezelés alatt is állt. Az egyik beteg kutyájának PCR analízise során E. ewingii pozitivitást találtak. Ezek az eredmények lényeges körülményeket világítottak meg.

A közölt esetbeszámoló számos kérdést vet fel. A három immunszupprimált beteg alapján elvethető, hogy vajon az E. ewingi az ép immunrendszerű embereket nem fertőzi meg, vagy a fertőződés enyhe és tünetmentes formában zajlik le? A baktérium kutyákon arthritist és krónikus fertőzést idéz elő és más gazdaállat is számításba jöhet-e a kutyák mellett? Mely földrajzi terület az érintett? Ismert tény, hogy az A. americanum az E. ewingi számára vektorként szolgálhat, lehet-e egy időben E. chaffensissel való fertőződés is? A kórokozó izolálása sok kérdésre meg fogja a választ adni, de az eddigi szerológiai eredmények E. ewingi-fertőződés lehetőségét támogatják.

A kórokozó hatásmechanizmusáról és földrajzi elterjedéséről egyre többet tudunk és valószínű, hogy egyéb, embert érintő ehrlichiosis-betegségek is kiderülnek majd, amelyeken az állatokkal együtt kell osztozni.

Mit kell tennie a klinikusnak? A legfontosabb és megszívlelendő tény, hogy az ehrlichiosisos fertőző betegség és kezelés nélkül súlyos, akár halálos lefolyású is lehet. A betegségre akkor kell gondolni, ha valakinél akut lázas megbetegedés lép fel igazolt kullancscsípést követően. Leukopenia, thrombocytopenia, aminotranszferáz enzimszint-emelkedés esetén a betegség fennállása alaposan gyanítható. A differenciáldiagnosztika során endocarditis, a septicaemia egyéb formái, vasculitis és a thrombocytopeniás thromboticus purpura lehetőségét ki kell zárni. Wright- vagy Giemsa-festés során a leukocytákban a direkt baktérium-invázió láthatóvá tehető, de hiányuk az ehrlichiosis gyanúját nem zárja ki. Szérumminták az akut fázisban, de a konvaleszcencia szakában is vizsgálhatók humán granulocytás ehrlichiosis vagy E. chaffeensis irányában. A PCR technika is segít, de a pontos helye az ehrlichiosis diagnosztikájában még nem meghatározott. A humán granulocytás és monocytás ehrlichiosis során a kórokozó kitenyésztése időigényes és csak néhány kutatólaboratórium eredményei megbízhatóak.

A kezelésre doxycyclin adása ajánlott, amely során az első 24–48 órában már látványos javulás következik be. Ennek elmaradása esetén a diagnózis megkérdőjelezhető. A terhesek és a 9 évesnél fiatalabbak doxycyclin-kezelése kérdéses, illetve kontraindikált. Chloramphenicol, rifampycin és néhány újabb quinolonszármazék is alkalmazható, bár ezen szerek alkalmazásával szerzett tapasztalatok nem elégségesek. Infektológus-konzultáció ajánlott abban az esetben, ha nem tetracyclin-kezelést akarunk indítani. A fentiek alapján ismereteink az Ehrlichia okozta betegségről bővültek. Bár jelenleg nincs bizonyíték arra, hogy az „ember legjobb barátja" átviheti a humán granulocytás vagy monocytás ehrlichiosist, vagy az E. ewingi fertőzést gazdájára, de az ember és a kutya fontos gazdaszerepet tölthet be ezen kórokozók szempontjából, amelyek néha komoly, de megelőzhető és gyógyítható betegséget okoznak.

Orosz István dr.

Sajtot szerető nő pánikrohamokkal és kettős látással. Vogt, Th. és mtsa (Rheumatologische Universitätsklinik, Felix Platter-Spital, Basel): Lancet, 1999, *354*, 300.

38 éves nőnél vázizomfájdalmak miatt fibromyalgiát állapítottak meg. Négy év múlva a kezei zsibbadtak. Egy évvel később a kézhátain fájdalmas duzzanatok jelentkeztek, pánikrohamok és dyspnoe kíséretében. Szisztémás gyulladásos jelek nem voltak, bár az ANA titere két hónap alatt 320-ra emelkedett.

Újabb négy év elteltével megfájdult a nyaka, a feje, hányt, hányingerei lettek kettős látással, arc-kézzsibbadással és aphasiás epizódokkal. A liquorában magas protein-koncentrációt, 63×10^6/l fv-sejtszámot (98% ly) és Herpes simpl., varicella, morbilli, mumps és Borrelia burgdorferi antitesteket találtak.

A MRI cerebralis vasculitisnek, talán embóliának megfelelő multiplex subcorticalis léziókat mutatott, de embóliagócot nem igazoltak. Eleinte a reumafaktor pozitív volt (1:1280). Nem besorolható kötőszöveti betegség okozta cerebralis vasculitist diagnosztizáltak. Kortikoszteroid- és cyclophosphamid-kezelés után a tünetek a nyak fájdalmán kívül megszűntek.

Amikor a kortikoszteroidot 30 mg/d alá csökkentették, a fejfájása visszatért, 39 °C láza lett tarkómerevséggel. Kórházba került. Normális neurológiai leletet észleltek, a We 26 mm/h, a MRI a subcorticalis elváltozások fokozódását jelezte. A liquorban a fv-sejtek száma 115×10^6 (95% plymorphonuclearis), a fehérje, glükóz és laktát is igen magas, amely bakteriális meningitisre utal. A tenyésztés kezdetben negatív, de később Brucella nőtt ki. (Már korábban is találtak Brucella elleni antitesteket.) Rákérdezésre kiderült, az infekció valószínű eredete pasztőrizetlen kecsketejből készült sajtok fogyasztása, amelyért a beteg évek óta Dél-Olaszországban járt.

A cyclophosphamidot elhagyták, a kortikoszteroidot csökkentették és doxycyclin-rifampicinre tértek át. A kórházból 3 hét múlva távozott. Az antibiotikumok szedését még fél évig folytatta. A neurológiai tünetei teljesen elmúltak. Öt hónappal az antibiotikumok abbahagyása után jól érezte magát.

A neurológiai tünetek és az MRI subcorticalis léziói beleillettek a nem besorolható kötőszöveti betegség cerebralis vasculitisébe. Az immunszuppresszió kezdetben elfedte a diagnózist. Az a tény, hogy 3 hónap után a prednisolont nem tudták 30 mg/d alá csökkenteni, intő jel maradt, hogy az agysérülést más betegség okozza.

A sclerosis multiplex, a cerebralis vasculitis és a neurobrucellosis hasonló klinikai képben jelenhet meg.

Kollár Lajos dr.

Intenzív betegellátás

A pitvarfibrilláció transthoracalis cardioversiójának elősegítése ibutilide premedikációval. Oral, H., Souza, J., Michaud, F. és mtsai (Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, University of Michigan, Ann Abor): N. Engl. J. Med., 1999, *340*, 1849–1854.

A pitvarfibrillációt transthoracalis elektromos cardioversio útján nem mindig lehet sinusritmusra konvertálni. Egy III. csoportú antiaritmiás szer, az ibutilide hatását vizsgálták a pitvari defibrilláció energiaigényével kapcsolatban. Megállapították a szer hatásosságát a cardioversio elősegítésében azokban a pitvarfibrilláló betegekben, akik a konvencionális transthoracalis cardioversióra rezisztensek.

Száz, átlagosan 117 napja pitvarfibrilláló beteg véletlenszerűen került transthoracalis cardioversióra 1 mg ibutilide premedikációval vagy anélkül. Lépcsőzetes protokollt állítottak fel, melyben 50, 100, 200, 300 és 360 J energiát használtak a transthoracalis cardioversióhoz. Ha a transthoracalis cardioversio az ibutilidet nem kapott betegnél hatástalan volt, ibutilide-et adtak neki és a transthoracalis cardioversiót ismét megkísérelték.

A sinusritmusra való konverzió az 50 ibutilide-et nem kapott betegnél 36 esetben (72%), míg az ibutilide-del kezelt mind az 50 esetben (100%) bekövetkezett.

Mind a 14 beteg esetében, ahol az egyedüli transthoracalis cardioversio sikertelen volt, ibutilide adása után a megismételt cardioversio hatására a sinusritmus helyreállt. Az ibutilide premedikáció a defibrillációhoz szükséges átlagos energiát is csökkentette. A 64 ibutilide-et kapott beteg közül kettőnél (3%) fordult elő polimorf kamrai tachycardia, mindkét beteg ejekciós frakciója 0,2 vagy kevesebb volt. Mindkét randomizált csoportban a hat hónapos utánkövetés alatt pitvarfibrilláció-mentesség volt.

A szerzők azt a következtetést vonták le, hogy a transthoracalis cardioversio hatásosságát a pitvarfibrilláció sinusritmusra való konverziójánál az ibutilide premedikáció növeli. A nagyon alacsony ejekciós frakciójú betegeknél azonban a szer alkalmazását kerülni kell.

Darvas Katalin dr.
Nagy Edina dr.

Mi is az akut respiratorikus distressz-szindróma? (Szerkesztőségi közlemény) Dobb, G. J. (Royal Perth Hospital, GPO Box X2213, Perth, Nyugat-Ausztrália, 6847): Intensive Care World, 1999, *15*, 166–168.

A 2. Ázsiai–Csendes-óceáni Intenzív Terápiás Konszenzus Konferencia foglalkozott az akut tüdőkárosodás (ALI) és az akut respiratorikus distressz-szindróma (ARDS) különböző vonatkozásaival. Az utóbbi definíciójaként elfogadták az 1994-es Amerikai–Európai Konszenzus Konferenciáét: hirtelen kezdet; $PaO_2/F_IO_2 < 200$ Hgmm; kétoldali tüdőbeszűrődések; magas bal pitvari nyomás hiánya (PCWP < 18 Hgmm). Az ALI csak annyiban különbözik, hogy ott a $PaO_2/F_IO_2 < 300$ Hgmm. Az egységességre való törekvés fogadtatta el ezeket a meghatározásokat, amelyek születésükkor sok vitára adtak okot. A teljes definíció a gyulladást, a fokozott permeabilitást és a kiváltó alapbetegségeket is tartalmazta: sepsis, aspiratio, elsődleges tüdőgyulladás, polytrauma, cardiopulmonalis bypass (szívmotor), többszörös transzfúzió, zsírembólia, pancreatitis.

Az 1967-es – első – leírás szerint az ARDS súlyos légszomj, tachypnoe, oxigénre nem reagáló cyanosis, csökkent tüdőcompliance és diffúz alveolaris beszűrődések tünetegyüttese.

Az ideális definíció egyszerű, egyértelmű, könnyen elérhető információn alapszik, széles körben elfogadott, homogén beteganyagra érvényes, alapot ad a kutatásra.

A konszenzus konferencia meghatározása ennek nagyjából meg is felel, bár egyes kutatók szigorúbb kritériumokat szabnak, például PCWP < 15 Hgmm vagy $PaO_2/F_IO_2 < 150$ Hgmm. Az egyértelműséget zavarja a rögzített PaO_2/F_IO_2 arány, mert nincs tekintettel az alkalmazott PEEP-re, a testhelyzetre, a be- és kilégzési arányra. A PEEP hatása pedig betegről betegre és ugyanazon a betegben időről időre változhat. Ezt hidalja át az *oxigenizációs index* bevezetése: légúti középnyomás (vízcm) × F_IO_2% : PaO2 (Hgmm). Először újszülöttek hypoxiájánál, ma már felnőtt ARDS-ben is alkalmazzák. Az ARDS definíciójának következő revíziójakor figyelembe kell venni.

Másik zavaró tényező, hogy az ARDS-es betegek kimenetele heterogén, mortalitása a kiváltó októl függően 1987-ben 38-tól 86%-ig terjedt. Azóta a septikus ARDS prognózisa javult, a többié kevésbé. A kimenetel fő meghatározója az életkor és a MOF bekövetkezése. Ez nem meglepő, mert az ARDS a többszervi gyulladásos válasz elsődleges manifesztációja. Meglepő viszont, hogy 101 klinikai tanulmány elemzése nem talált korrelációt az ARDS (PaO_2/F_IO_2 arányból megállapított) súlyossága és a kimenetel között.

Gyakran használnak ARDS-specifikus pontrendszert: Lung Injury Score (LIS), amely 0–4-ig osztályozza a mellkasröntgen, az oxigenizáció, az alkalmazott PEEP és a compliance adatait és ezek átlagát képezi. Az utolsó tényezőt a pontos becslés nehézségei miatt gyakran elhagyják, így a kutatási eredmények gyakorlati alkalmazása csorbul. Bár a LIS nem korrelál a kimenetellel, a vizsgált populáció jellemzésére mégis használják: 2,5 feletti pontszám súlyos ALI-t vagy ARDS-t jelent.

Az ALI vagy ARDS részletesebb osztályozását leírták az Amerikai–Európai Konszenzus Konferencia második részében (1998), de ezt az intenzivisták nem karolták fel. Ez a gázcserén, szervi elégtelenségen, alap- és kísérőbetegségeken (GOCA) alapszik.

Számít-e egyáltalán az ARDS definíciója? *Dellinger és Bone* a SIRS-re vonatkoztatva megállapította: „Szabványosított terminológia nem azt jelenti, hogy az tökéletes, hanem csak annyit, hogy mindannyian megegyeztünk abban, hogy ugyanazt a terminológiát használjuk." Szükségünk van az egyértelmű meghatározásra, hogy „közös nyelven" beszéljünk. Így össze lehet hasonlítani az epidemiológiai tanulmányokat, a különböző központok és vizsgálatok kimenetelét. Nélküle a legegyszerűbb metaanalízis is értelmetlen. A definíciót alá kell támasztani a vizsgált beteganyag réteg-

ződésének egyértelmű leírásával a LIS vagy GOCA pontrendszer alapján. Csak így lehet betegpopulációkat összehasonlítani: „Az ő betegei ugyanolyanok, mint akiket én kezelek?" Szükség van epidemiológiai információkra is az ARDS előfordulási gyakoriságáról és halálozásáról, de ez is részletes, egyértelmű betegosztályozáson kell alapuljon.

Incze Ferenc dr.

A klinikus és a laboratórium

A szállítás és a hőmérséklet hatása a szérum- és a plazmakálium mérésére. Seamark, D. és mtsai (Department of Pathology, Royal Devon and Exeter Hospital [Wonford], Exeter, Nagy-Britannia): J. R. Soc. Med., 1999, *92*, 339–341.

Az analízis előtti hemolízis okozta „ál" hyperkalaemia jól ismert. Újabb közlések szerint a magas környezeti hőmérséklet „hamis" hypokalaemiát okozhat. Ezen tanulmányokban a Nagy-Britannia kórházi betegeinek átlagos napi káliumszintjét hasonlították össze a körzeti ellátás betegeinek káliumszintjével januártól augusztusig. A járó betegek plazmakálium-szintjének átlaga alacsonyabb volt, mivel emelkedett a környezeti hőmérsklet. Úgy tűnik, hogy a szállítás magyarázza a hypokalaemiát.

A szerzők egy kísérletben vizsgálták a napi szállítás (a körzetből a feldolgozóhelyre) hatását. A központi laboratóriumtól 27 kilométerre lévő járóbeteg-ellátás betegeitől 3 csőbe (sima szérumos, gélszeparátoros, lítium-heparinos) vettek vért. A sima szérumos mintát szobahőn állni hagyták, majd 30 percen belül centrifugálták nem kilendülőfejes centrifugával (kontroll szérumminta). A másik kettőt (rutin szérum, rutin plazma) jelölték és normális módon csomagolták. Mindhárom mintát műanyag dobozban szállították és a gyűjtési idő 13 óra volt minden hétköznap. A rutin szérum- és plazmaminták levételtől centrifugálásig eltelt idejét a központi labor jegyezte. Minden szállítódobozban elektromos hőmérőt helyeztek el és a megérkezési hőmérsékletet a laborban olvasták le. 371 hármas mintát dolgoztak fel. A vénaszúrástól a centrifugálásig eltelt rutin mintaidő 2 óra 47 perctől 12 óra 18 percig terjedt (átlag: 5 óra 52 perc). A megérkezési hőmérséklet 15–30 °C-ig terjedt. Az átlagos káliumkoncentrációk a következők voltak: kontroll (4,2), rutin szérum (4,1), rutin plazma (4 mmol/l). A rutin plazmakáliumszintek szignifikánsan ($p < 0{,}001$) alacsonyabbak voltak, mint a kontroll kálium-koncentrációk. A regressziós analízis azt mutatta, hogy a rutin szérummintánál sem a hőmérséklet, sem az idő nem bizonyult szignifikáns változónak, míg a rutin plazmamintánál igen.

Ez a tanulmány megerősíti az előző megfigyeléseket, hogy a közvetlenül nem centrifugált plazmakálium-szintet befolyásolja a hőmérséklet („hamis" csökkenés). Mi a klinikai jelentősége ezen megfigyelésnek? Nagyon meleg időben a nem beteg hypokalaemiás emberek száma jelentősen megnőhet. Következésképp a szállítandó mintákat a levétel után rövid idővel centrifugálni kellene. Ha ez nem lehetséges, akkor a vért gélszeparátoros csőbe kell levenni.

Kovács Ferenc dr.

A szérum-γ-glutamiltranszferáz LDL-hez kapcsolódó izoformája a hepatocellularis carcinoma felismerésében. (Levelek) Castaldo, G. és mtsai (Universita del Molise, Isernia, Olaszország): Clin. Chem., 1999, *45*, 1100.

A cirrhosisok egyharmadából hepatocellularis carcinoma (HCC) lesz, míg a HCC kb. 90%-ban cirrhosisból fejlődik ki. A korai neoplasztikus átalakulás felismerése még mindig kihívást jelent. A szerzők a szérum biokémiai jelzőinek hatékonyságát vizsgálták a cirrhosis talaján kialakuló kisméretű (kisebb mint 3 cm) HCC kimutatásában.

21, ultrahanggal vezetett vékonytű-biopsziával diagnosztizált kisméretű HCC-s esetet vizsgáltak. A kontrollcsoportot 51, szövettannal igazolt cirrhosisos beteg alkotta. Ezen egyénekben a biopszia után két évig monitorozták a következő paramétereket: alfa-fetoprotein (AFP), carcinoembrionalis antigén, laktátdehidrogenáz (LD), LD izoenzimek, alkalikus foszfatáz (ALP), ALP izoenzimek, γ-glutamiltranszferáz (GGT), GGTL izoenzim (GGT komplexképzése LDL és VLDL-lel), 5'-nukleotidáz, leucin aminopeptidáz, kolinészteráz, réz, vas, ferritin és pszeudouridin. A szérum-LD5 [átlagcirrhosisban: 8,1 U/l, HCC-ben: 43,5 U/l ($p < 0{,}0001$)], GGTL [átlagcirrhosisban 24,6 U/l, HCC-ben: 44 U/l ($p < 0{,}005$)] és AFP [átlagcirrhosisban: 55,9 μg/l, HCC-ben: 1440,9 μg/l ($p < 0{,}002$)] koncentrációk szignifikánsan magasabbak voltak HCC-ben (Student t-teszt), mint a kontrollokban.

20 U/l-es GGTL cutoff értéket választva a diagnosztikus érzékenység 80%, míg a diagnosztikus fajlagosság 92% volt a HCC felismerésében, hasonlóan az ultrahang vezetett biopsziához. Ugyanezen cutoff érték (20 U/l) a referenciatartomány felső határa egészséges egyénekben. Másrészről a szérum AFP koncentráció csak 4 esetben (a 21-ből) volt előrejelző (< 400 μg/l). Hasonlóan az LD5 értékek átfedték egymást a két populációban. A ROC (receiver-operating characteristic) görbe analízis megerősítette, hogy a GGTL görbe alatti terület (0,901) szignifikánsan nagyobb ($p < 0{,}001$), mint az LD5 (0,708) és az AFP (0,639) görbék alatti terület. A máj daganatos sejtjei nagy mennyiségű GGT-t termelnek, ami komplexet képez az LDL-lel és a VLDL-lel. A komplexek az epeelvezetés elégtelensége miatt megjelennek a szérumban. A savó GGTL meghatározás gyors, nem invazív és olcsó. A szerzők javaslata szerint a cirrhosisos betegek monitorozásába ezen vizsgálatot is bele kellene venni.

Kovács Ferenc dr.

Szérum galaktozil hidroxilizin mint a csontfelszívódás biokémiai markere. Al-Dehaimi, A. W., Blumsohn, A. Eastell, R. (University of Sheffield, Sheffield, Anglia): Clin. Chem., 1999, *45*, 676.

A csontanyagcsere biokémiai jelzői a csontképződés és a csontfelszívódás mértékéről is felvilágosítást adnak. A csontfelszívódás legérzékenyebb és legspecifikusabb markerei olyan vizeletanalitok mérésén alapulnak, mint a deoxipiridinolin (Dpd), az egyes típusú kollagén telopeptid fragmentumai és a galaktozil hidroxilizin.

A csontanyagcsere új markereinek klinikai felhasználását az egészséges egyének jövendő osteoporosis-kockázatának felmérése és az antireszorptív terápia monitorozása jelenti. A szérum alapú mérések (reszorpciót jelző analitok) valószínűleg jobban használhatóak a klinikumban, mivel az egyénen belüli variabilitás jobb lehet ilyenkor és ezen mérések közvetlenül összehasonlíthatók a csontképződés szérummarkereivel. A csontfelszívódás olyan feltételezett markerei, mint a tartarátrezisztens savi foszfatáz (TRAcP) és az egyes típusú kollagén C-terminális telopeptide (ICTP) valószínűleg nem csontspecifikus. Bár a Dpd szérum-koncentrációja rendkívül alacsony, jelenleg már mérhető. A szabad és a peptidhez kötött Dpd-k szintjét befolyásolhatja a különböző vese-clearance és ezen analitok eltérő anyagcseréje. A hidroxilizin mennyisége kevesebb a kollagénban, mint a hidroxiproliné, és nem használódik fel újra a kollagén-bioszintézisben. A hidroxilizin változó mennyisége glikozilálódik főleg galaktozil-hidroxilizinné (gal-hyl), ami jelentős mennyiségben található a csont egyes típusú kollagénjában.

A szerzők a következő célokat tűzték maguk elé: *a)* vizsgálati módszer kidolgozása a szérum-gal-hyl mérésére; *b)* az életkor hatásának vizsgálata; *c)* a szabad gal-hyl renalis clearance-énak értékelése; *d)* az analit hatékonyságának vizsgálata bifoszfonáttal kezelt Paget-kóros betegekben. A kísérlet részletes leírása megtalálható a közleményben. A kutatók *Moro és munkatársai*nak mérési módszerét (HPLC-s vizelet gal-hyl-meghatározás) fejlesztették tovább, mivel a szérum-gal-hyl koncentrációja nagyon alacsony és zavarják a fehérjék. A minta ultrafiltrációja, mennyiségének és a fluoreszcensz származékképző danzil klorid koncentrációjának növelése megoldotta a problémákat. A szérum és a vizelet szabad gal-hyl szintje különbözött menopauza előtti nőkben, menopauza utáni nőkben, kamaszlányokban és kezeletlen Paget-kóros betegekben. A szérum szabad gal-hyl-koncentrációja jóval magasabb volt a kamasz csoportban, mint a menopauza előtti nőkben, tükrözve a felgyorsult csontanyagcserét. Menopauza utáni nőkben magasabb volt a szérum szabad gal-hyl, mint menopauza előttiekben, hasonlóan a vizeletértékekhez. A szerzők vizsgálatai szerint a diétás gal-hyl-bevitel és a vesében, illetve egyéb szövetekben valószínűsített metabolizmus és újrafelhasználás nem befolyásolja jelentősen a kiválasztást. Paget-kórban emelkedett volt a szérum-gal-hyl, ami gyorsan csökkent a bifoszfonát-terápia hatására. A terápia nem befolyásolta az ICTP- és TRAcP-szintet, ami valószínűsíti, hogy ezen markerek nem specifikusak a csontfelszívódás jelzésére.

Következésképp: a szérum szabad gal-hyl mérése lehetséges HPLC-vel és klinikai felhasználhatósága valószínűleg jobb, mint TRAcP és az ICTP-é.

Kovács Ferenc dr.

Neurológia

A fájdalomról. Loeser, J. D., Melzack, R. (Department of Neurological Surgery, University of Washington, Seattle, USA; Department of Psychology, McGill University, Montreal, Quebec, Kanada): Lancet, 1999, *353*, 1607–1609.

Az 1965-ben közölt Melzack–Wall-elmélet olyan központi idegrendszeri mechanizmusokat feltételez, melyek a káros ingerek percepcióját kontrollálják és az afferens pályákat a központból leszálló, moduláló folyamatokkal integrálják. Az elmélet hiányossága, hogy nem veszi figyelembe a központi idegrendszer (KPI) változását a hosszan tartó ingerre. Másrészt mostanra széles körben elfogadott tény, hogy szöveti sérülés helyén kialakult „gyulladásos leves" módosítja a nociceptor-funkciót.

E mechanizmusok többnyire átmenetiek, bár excitátoros toxikus folyamatok révén súlyos nociceptív input tartós gerincvelői funkcióváltozást eredményezhet és akut sérülést követő krónikus fájdalmak kialakításában vehet részt.

Az is nyilvánvaló, hogy a plaszticitás és tanulás szerepet játszik a fájdalomérzésben. Ismétlődő noxák szinaptikus potenciációhoz vezethetnek és a környezeti változások módosítják a kóros stimulációra agyi szinten kialakított válaszokat. Az agy input hiányában is generálhat például fantomfájdalmat. Az agyban tehát léteznie kell egy sémaképző mechanizmusnak, neuromátrixnak, amely a testimage-t fenntartja és a szenzoros ingerek erre rakódnak rá. A fájdalom percepciója így a szenzoros input által táplált neuromátrix output funkciója, amely kombinálódik az agy egyéb régiójából származó effektív és kognitív működéssel. Minderre még korábban kondicionált környezeti és kulturális sémák is rárakódnak és modulálják a fájdalomra adott viselkedési reakciót. E mechanizmusok együttesen alakítják ki az eltérő szomatikus választ, beleértve az átmeneti, akut vagy krónikus fájdalmakat. A kezelés irányulhat az input változtatására, de a neuromátrix befolyásolására is.

A sérülés nemcsak fájdalmat okoz, de stresszhez is vezet, melynek a homeosztázis fenntartásában van szerepe. E folyamat szintén magába foglal neurális, hormonális és viselkedési aktivitást, részben genetikusan determinálva. E szabályozó funkció többszintű, működik a sérülés helyén lokálisan, a mellékvesekéregben, de involválja az immunrendszert és az agy különböző területeit is.

A fájdalom rengeteg típusát négy nagy kategória írja le: a nocicepció, a fájdalom percepciója, a szenvedésérzés és a válaszreakciók.

A nocicepció a fájdalom fiziológiai detektálása A delta és C idegrostokkal, melyek befolyásolhatók a gyulladásos és neurális változásokkal. Aszpirin és NSAID a „gyulladásos leves"-t változtatja meg és a nociceptív érzékenységet a nyugalmi állapotba viszi vissza. A lokális és regionális anesztézia is meggátolja, hogy a nocicepcióból fájdalom legyen, de ugyanígy hathat a leszálló moduláció is.

A fájdalom percepciója, érzékelése nocicepció nélkül is előfordulhat. A fájdalom és sérülés komplex relációját jelzi, hogy például az idegsérülésből származó fájdalom közel sem reagál úgy morfinra, mint a szöveti sérülésből eredő fájdalom. Másrészt a krónikus fájdalom intenzitása alig, vagy egyáltalán nem áll arányban a sérülés mértékével. Az akut fájdalom specifikus autonóm és szomatikus reflexekkel jár együtt, a krónikus fájdalomban ezt nem észleljük.

A szenvedés nemcsak a fájdalomra adott negatív reakció, de félelem, szorongás, stressz és egyéb fiziológiás állapotok is előidézhetik. Szenvedést érzünk, amikor fizikai vagy pszichológiai integritásunkat valami fenyegeti. A szenvedést mai kultúránkban a kiváltó októl függetlenül fájdalomként verbalizáljuk, ami könnyen félrevezetheti az orvost.

A válaszreakciók a fájdalomból és a szenvedésből erednek és akciót vagy akciók hiányát foglalják magukba, például jajgatás, grimaszok, de kezelés vagy munka visszautasítása is. E reakciókat szintén befolyásolják aktuális vagy feltételezett környezeti következmények.

A fájdalom lehet átmeneti, akut és krónikus.

Átmeneti fájdalmat a nociceptorok aktivációja idéz elő, szöveti laesiótól függetlenül. Funkciója, hogy megóvjon bennünket a környezetből eredő fizikai károsodástól. A klinikai gyakorlatban nagy jelentősége nincs.

Az akut fájdalom a test szövetének sérülésével és a lokális nociceptorok aktivációjával függ össze. Gyógyulás következhet be orvosi beavatkozás nélkül is, azonban két okból lehet fontos az orvos intervenciója: a fájdalom megelőzése vagy csökkentése, illetve a gyógyulás gyorsítása miatt. A legtöbb beteg akut fájdalommal orvoshoz fordul. Malignus kórképekben a szöveti invázió konstans, akut fájdalom képében jelentkezhet.

Krónikus fájdalmat előidézhet sérülés vagy betegség, például alsó hátfájdalmak, postherpeses neuralgia, fibromyalgia. A gyógyulás hiányához vezethet testrész elvesztése, kiterjedt laesio hegesedéssel és az idegrendszer sérülése is. Amellett, hogy a fájdalom nem feltétlenül áll arányban a sérülés mértékével, annak hiányában is jelentkezhetnek spontán fájdalomszindrómák. Bár minden krónikus fájdalomban szenvedő beteg orvoshoz fordul, a kezelés gyakran ineffektív. Mivel a krónikus fájdalomra stressz, környezeti és érzelmi faktorok rakódnak rá, az akut fájdalomban használt terápiák rendszerint nem oldják meg a patológiai folyamatot és a kezelés felfüggesztésével a fájdalom visszatér. Kognitív és viselkedési terápiáknak nagy jelentősége lehet. A krónikus fájdalmat nem a tartama különbözteti meg az akut fájdalomtól, hanem a test képtelensége arra, hogy fiziológiás funkcióját a normális homeosztatikus szintre állítsa vissza.

Illés Zsolt dr.

Krónikus fájdalom-kontroll. Nurmikko, T. J., Nash, T. P., Wiles, J. R. (Walton Centre for Neurology and Neurosurgery NHS Trust, Liverpool, Nagy-Britannia): BMJ, 1998, *317,* 1438–1441.

Az elmúlt évtizedben a krónikus fájdalom kezeléséről és patomechanizmusáról alkotott vélemény megváltozott. A fájdalom a központi és perifériás idegrendszerben létrejött számtalan dinamikus patofiziológiai változás eredménye. A fájdalom kezdetben reverzíbilis, később fixálódhat. Az irreverzibilitás függ a kiváltó ok természetétől, időtartamától, a kortól és feltehetőleg genetikailag meghatározott hajlam is befolyásolja.

A fájdalom kezelésében az egyszerű neuronális blokád vagy az axonok átvágása nem jelent megoldást. Jelen közlemény a krónikus fájdalom farmakológiáját tekinti át. A szerzők a Medline-t és a nemzetközi konferenciák összefoglalóit tekintették át a témával kapcsolatban. Az új terápiás lehetőségek közül elemeznek néhányat.

Az új analgetikumok közül a *Tramadol* gyenge opiát, hatásmechanizmusa a codeinhez hasonló, a hozzászokás veszélye jelentéktelen, gastrointestinalis mellékhatása nincs és nem alakul ki interakció az anticonvulsivumokkal sem. Mellékhatásként szédülés, bágyadtság és hányinger szokott kialakulni.

A *meloxicam* egy szelektív cyclooxygenase 2 gátló. A *nebumetone* egy cyclooxygenase 2 gátló aktív metabolit (6-methiloxi-2-nalacetát), amely nem választódik ki az epével. Mindkét szernek kevesebb gastrointestinalis mellékhatása van, mint a többi nem szteroid gyulladásgátlónak, ugyanakkor fájdalomcsökkentő képességük nem kisebb. Nem szteroid gyulladásgátlókkal direkt összehasonlító vizsgálatok eddig még nem történtek. A capsaicin az erőspaprika egyik komponense és helyileg alkalmazzák. Klinikai tanulmányok alapján leginkább postherpeses neuralgia és diabeteses neuropathia esetében érvényesül a fájdalomcsökkentő hatása, amelyet a periférián a neuropeptidek antagonistájaként fejt ki. 3–4 hetes alkalmazás után csökkenti a fájdalmat. A lokális bőrpíron kívül mellékhatása nincs. Anticonvulsivumokat gyakran használunk krónikus neuropathiás fájdalom esetén, elsősorban akkor, ha az nyilalló jellegű.

A *lamotrigin* a neuronalis Na-csatornákat blokkolja és így gátolja a glutamát felszabadulását. Placebokontrollált kísérletben eredményesen csökkentette a trigeminusneuralgiát alacsony dózisú carbamazepinnel együtt adva. Nagy dózisban a centralis fájdalmat is kedvezően befolyásolta egyes esetekben. Mellékhatásként bőrgyógyászati szövődmények szoktak kialakulni, aminek az esélye csökkenthető a terápiás adag fokozatos elérésével.

A *gabapentin* gamma-aminovajsav (GABA) analóg, de hatásmechanizmusa ismeretlen. Randomizált, kontrollált kísérletek diabeteses neuropathiában és postherpeses neuralgiában találták hatásosnak. Szedatív hatása ismert, a hatásos dózis igen tág határok között mozog. A transdermalis fentanyl rákos betegek krónikus fájdalom-szindrómája esetén hatásos, főleg akkor, ha a beteg nem tud nyelni. Mellékhatása a morphinéhoz hasonló, attól eltekintve, hogy ritkábban fordul elő súlyos obstipáció. Légzésdeprimáló hatást 2%-ban írtak le. A transdermalis fentanyl alkalmazása nem rákos fájdalom esetén vitatott.

A *gerincvelői stimulációt* már 30 évvel ezelőtt leírták, de a megfelelő eszközök kifejlesztése még évekig tartott. A kapuelmélet szerint a fájdalom transzmisszióját gátolja. A jelenlegi álláspont alapján azonban számos egyéb mechanizmus áll a hátterében. Az elmúlt években nagy esetszámú tanulmány bizonyította a módszer fájdalomcsökkentő hatását posztoperatív hátfájdalom és neuropathiás fájdalom esetében. Szintén hatásosnak bizonyult krónikus angina és perifériás érbetegség esetén. Az eljárás igen költséges.

A krónikus fájdalom-szindrómás betegek nagy részénél pszichés problémák jelentkeznek, függőségi viszony alakul ki a családtagokkal, orvosokkal, egészségügyi intézményekkel. Ennek leküzdésére legtöbbször a kognitív magatartás-terápiát alkalmazzák. Az eredményesség az újbóli munkaképességgel mérhető. A krónikus fájdalom management

kezdetben a szimptómák kezelését jelentette, majd egyre inkább a fájdalom okának, kialakulásának megismerése felé haladt.

A végső cél az, hogy a fájdalom kialakulásakor azonnal beavatkozzunk, mielőtt még krónikus fájdalomszindróma kifejlődne.

Vastagh Ildikó dr.

Prionprotein-konformáció sporadikus fatális insomniában. Mastrianni, J. A., Nixon, R., Layzer, R. és mtsai (Institute for Neurodegenerative Diseases, Department of Neurology, Department of Pathology, Department of Biochemistry and Biophysics, University of California, San Francisco; Department of Neurology, University of Chicago, Chicago): N. Engl. J. Med., 1999, *340*, 1630–1638.

A humán prion betegségekhez a Creutzfeldt–Jakob-kórképet (CJD) és új variánsát, a Gerstmann–Straussler–Scheinker-betegséget és a fatális familiaris insomniát sorolják. Valószínű, hogy e kórképek hátterében a normálisan celluláris és alfa-helicalis prionprotein (PrP^C) transzlációt követő módosulása áll. A patológiás protein döntően béta-helicalis, oldhatatlan és proteázrezisztens (PrP^{Sc}). A proteázrezisztens peptidszakasz a PrP27-30.

A fatális familiaris insomnia ritka kórkép, ez ideig 11 családot ismertettek. Jellemzője a kezelhetetlen insomnia, amit diszautonómia és ataxia követ a kognitív funkciók relatív megkíméltsége mellett. Patológiailag neuronpusztulás és astrocytosis jellemzi elsősorban a thalamusban, ahol a PrP27-30 is kimutatható. A betegség kezdete átlagban az 5. évtized, a lefolyás átlagosan 18 hónap.

A betegség hátterében a prionprotein mutációja áll. A 178. kodonban az aszpartátot aszparaginsav váltja fel. Ugyanakkor a 129. kodonnál a prionproteint polimorfizmus jellemzi, e pozícióban valin vagy metionin állhat. Amennyiben a domináns D178N mutáció mellett a 129. kodonban valin van, a fenotípust dementia jellemzi és familiaris CJD alakul ki, metionin esetén pedig fatális familiaris insomniát észlelünk. E két esetben a prionprotein eltérő konformációját a deglikolizált PrP27 realtív molekulatömege is jelzi, mely CJD esetén 21 kD, míg fatális familiaris insomniában 19 kD.

A szerzők egy 44 éves férfi esetét ismertetik. Progrediáló álmatlanság, majd hőintolerancia alakult ki, hat hónappal a betegség kezdetét követően pedig excesszív könnyezés. Ekkor súlyos végtagataxiát és járászavart észleltek. Négy hónap múlva progresszív dysarthria és lágyszájpadbénulás társult tüneteihez. A következő pár hónapban alakult ki memóriazavara, és egy hónappal a betegség kezdetét követően járásképtelenné vált. A családban hasonló betegség nem fordult elő. Gyulladás, AIDS, paraneoplasia, metabolikus zavarok, szifilisz, vascularis etiológia, nehézfémmérgezés, Wilson-kór, autoimmun kórképek irányába vizsgálatai negatívak voltak. Koponya-MRI és cerebellaris biopszia kórosat nem mutatott. PET-vizsgálat a thalamus érintettségét jelezte fatális familiaris insomniára típusosan. A beteg 16 hónap múlva myoclonusok és hallucinációk mellett pneumoniában halt meg.

A patológiai feldolgozás familiaris insomniára típusos elváltozásokat jelzett. Leukocytákból és thalamusból nyert DNS szekvenálása aszpartátot mutatott a 178. és metionint a 129. pozícióban, vagyis mutáció nem volt. Ugyanakkor a thalamus és a subthalamicus régió vizsgálata fokálisan PrP^{Sc} jelenlétét mutatta. A proteázemésztés, ami a tercier struktúrától függ, ugyanolyan molekulasúlyú frakciókat eredményezett, mint fatális familiaris insomniában, jelezve, hogy nem a mutáció, hanem a tercier struktúra a döntő a fenotípus kialakításában.

Transzgén egeret, amely kiméra humán-egér prionproteint expresszál, inokuláltak a beteg thalamus és cortex extraktumával. Mindkét esetben neurológiai tünetek alakultak ki 180, illetve 220 nap múlva. Az egerek hisztológiai és molekuláris analízise a fatális familiaris insomniára típusos thalamus-elváltozást, valamint PrP^{Sc} depozitumot mutatott, amely különbözött sporadikus CJD-betegtől nyert extraktummal inokulált egértől. A PrP^{Sc} molekulasúlya ugyanolyan volt, mint fatális familiaris insomniában.

A szerzők a betegséget sporadikus fatális insomniának tartják, ahol a prion biológiai tulajdonsága nem a mutációtól, hanem a konformációtól függ. Felvetik a lehetőségét szomatikus mutációnak, ahol a mutáns Prp^{Sc}-molekula templátként PrP^C konverzióját generálná nem mutáns PrP^{Sc}-molekulává. További lehetőségként a spontán transzformációt diszkutálják.

(A cikk további, klinikai jelentősége, hogy a sporadikus és familiáris CJD mellett egy újabb prionbetegség sporadikus formáját ismerteti.)

Illés Zsolt dr.

Az eliprodil serkenti a myelinisatiót a központi idegrendszerben. Új távlatok a sclerosis multiplex kezelésében? Demerens, C. és mtsai (Hôpital de la Salpêtrière, 75651, Paris Cedex 13, France): Neurology, 1999, *52*, 346.

A központi idegrendszerben (KIR) az oligodendrocyták alkotják a neuronok myelinhüvelyét. A myelogenesis folyamatáról keveset tudunk. Több bizonyíték van arra vonatkozóan, hogy ebben a folyamatban a neuronok jelentős szerepet játszanak: 1. Az, hogy az oligodendrogliák csak az axonokat borítják be, valamilyen axonalis szignál létezésére utal. 2. *Notterpek* és *Rome* kimutatták, hogy egy eddig még azonosítatlan axolemmaris molekula elleni antitest erősen gátolja a myelinisatiót *in vitro*. 3. Érett oligodendrocytákat tartalmazó sejtkultúrához neuronokat adva megnövekszik a fő myelinfehérjét kódoló gének transzkripciója. 4. A tetrodotoxin– egy nátriumcsatorna-blokkoló neurotoxin – gátolja, míg az alfa-skorpió toxin – amely az elektromos vezetést serkenti – növeli a myelinisatiót. Úgy tűnik tehát, hogy a neuron akciós potenciálja kulcsszerepet tölt be a folyamatban.

Mivel a neuronalis szignáloknak a myelinisatio folyamatában jelentős szerep tulajdonítható, a neuroprotektív, illetve neurotróf molekulák feltételezhetően vagy az axonmembránt védik, vagy megtartják, illetve fokozzák a neuron elektromos aktiválását. A σ (szigma)-receptorokat kezdetben az opioidreceptorok altípusának tartották, azonban ma már tudjuk, hogy specifikus ligandjaik vannak és a neuroprotekcióban vesznek részt. Az agyon kívül az immun- és az endokrinrendszer szöveteiben is jelen vannak. Az agyban és a gerincvelőben viszont szinte kizárólag csak a neuro-

nokon expresszálódnak. Az eliprodil nagy affinitással kötődik az σ-receptorokhoz. Jelen tanulmányban *in vitro* kísérletben vizsgálták hatását a myelinisatiós folyamatra.

15 napos egérfoetus előagyának sejtjeit használták fel. Vizsgálták az oligodendroglia-érést, az eliprodil hatását a myelinisatióra standard médiumban és tiroxin, illetve progeszteron nélküli médiumban. (A pajzsmirigyhormonok kulcsszerepet töltenek be az oligodendroglia-érésben, a hypothyreoid állatok hypomyelinisaltak. A steroidhormonok szintén aktív szerepet játszanak a myelinisatio folyamatában, valószínűleg a σ-receptorokhoz kötődnek.)

A vizsgálat eredménye az volt, hogy az eliprodil szignifikánsan növelte a myelinisalt szegmentek számát mindkét médiumban (standard és tiroxin, illetve progeszteron depletált). Az eliprodil hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott. A σ-receptor agonista hatásán kívül NMDA-receptor antagonista és Ca-csatorna-blokkoló hatása is van. De jelen szerzők sem az MK-801-nek (NMDA-receptor antagonista), sem a nimodipinnek (Ca-csatorna-blokkoló), sem pedig a riluzole-nak (antiglutamát) nem tudták myelinisatiót serkentő hatását kimutatni, így feltételezhetően az eliprodil ezen hatása a σ-receptor agonista hatásán alapul.

Az eliprodil a sclerosis multiplexes (SM) betegek kezelésében nagy érdeklődésre tarthat számot. Ismert tény az, hogy a plakkokban remyelinisatio is zajlik, de a myelin helyreállítása nem megfelelő, nem képes megakadályozni a betegség progresszióját. Továbbá SM-es betegekben gyakori az axonalis érintettség is, márpedig az axonalis jelzések nélkülözhetetlenek a remyelinisatiós folyamathoz. Az olyan neuroprotektív szerek, mint például az eliprodil, javíthatják ezt a folyamatot. Az igaz, hogy a betegség demyelinisatióhoz vezető alapfolyamatára nincs hatással, de a remyelinisatio elősegítése csökkentheti az autoimmun folyamat progresszióját. Ez lehet az SM kezelésének egy új, ígéretes útja.

Mód Gabriella dr.

A krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyneuropathia klinikopatológiai jellemzői és prognózisa. Bouchard, C. és mtsai (Centre Hospitalier Universitaire de Bicêtre, 94275 Le Kremlia Bicêtre, France): Neurology, 1999, *52*, 498.

A krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyneuropathia (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy – CIDP) jellemzője a gerincvelői gyökerek és a perifériás idegek fokozatos demyelinisatiója, amely progresszív vagy relaptáló-remittáló kórlefolyást mutat. Jelen közleményben a szerzők 100 beteget tanulmányoztak (67 férfi, 33 nő). A betegség átlagos kezdete az 52. év volt (10-től 82-ig). 16 beteg jelzett valamilyen infekciót a neurológiai tünetek megjelenése előtt 6 héten belül (HAV-fertőzés egy esetben, a többiben influenzaszerű tünetek). 3 betegnek volt műtéte a neuropathia megjelenése előtt nem sokkal. 1 esetben a betegség a post partum időszakban jelent meg. 11 betegnek volt megelőzően vagy egy időben más immunológiai betegsége (arteritis temporalis, Bechterewkór, rheumatoid arthritis, sarcoidosis, ismeretlen eredetű polyarthritis, autoimmun thyreoiditis, haemolyticus anaemia, interstitialis nephritis), 3 betegnek volt psoriasisa.

Tünetek: a fájdalom és a paraesthesia voltak a leggyakoribbak. 1 betegnek XII. agyidegbénulása volt bal oldalon, majd 1 év múlva a jobb oldalon. 15 beteg vesztett több mint 5 kg-ot a testsúlyából a betegség kezdetétől számítva. 86 betegben voltak a mélyreflexek csökkentek vagy hiányzók. 3 betegnek hyperreflexiája volt (nekik központi idegrendszeri [KIR] manifesztációjuk is volt). Autonóm diszfunkció nem volt észlelhető.

Kísérőbetegségek: 7 betegben volt megelőzően vagy egyidőben vírushepatitis: 1 betegben aktív HAV-fertőzés zajlott, a többiben krónikus HBV-fertőzés volt. 5 betegnek (4 férfi, 1 nő) volt egy időben a KIR-manifesztációja is (cerebellaris tünetek 3 esetben, fokozott mélyreflexek 3 esetben). A liquorvizsgálat emelkedett proteint mutatott az 5-ből 4 esetben, 2 betegnek volt oligoclonalis gammopathiája (OGP).

Liquoranalízis: a liquor fehérjetartalma 14%-ban, a sejtkép minden esetben normális volt. 86%-ban a liquor-fehérjeszint emelkedett volt (>0,5 g/l): 0,5–8 g/l tartományban. 2 betegben OGP volt észlelhető.

Elektrofiziológiai eltérések: 17 betegben elektrofiziológiai módszerrel (EMG-ENG) nem tudtak eltérést kimutatni, itt a klinikai tünetek és a biopszia alapján diagnosztizálták a betegséget. 74%-ban a vizsgálat típusos demyelinisatióra utaló eltérést mutatott, tisztán axonlaesióra utaló, vagy axonlaesio-domináns eltérés nem volt.

Szövettani eltérések: 95 esetben történt idegbiopszia. 68 esetben tisztán demyelinisatiós laesio, 20 esetben kevert (axonalis érintettség is) volt észlelhető, 5 esetben az axonlaesio dominált. 2 esetben volt a vizsgálat negatív. 25 mintában észleltek aktív demyelinisatiós folyamatot. Endoneurális sejtszaporulat 18 mintában volt. Minden esetben a gyulladásos infiltrátumot mononuclearis sejtek alkották.

Klinikai lefolyás: 3 betegben akut kezdet volt, Guillain–Barré-szindróma-szerű képpel, amelyet 2 esetben fokozatos progresszió, 1 esetben relaptáló-remittáló forma követett. 45 betegben volt a kórkép fokozatosan progrediáló (már a kezdetektől), 14 betegben relaptáló-remittáló lefolyású, 41 esetben pedig monofázisú. A betegek 47%-ában a tünetek olyan enyhék voltak és a szövettani mintában olyan kevés volt az aktív laesio, hogy nem vált szükségessé kezelés. A többi beteg *kezelése* az alábbiak szerint zajlott: 1 mg/kg/nap prednisone volt az első szer, ennek hatástalansága esetén nagydózisú (0,4 g/kg 5 napig, havonta ismételve 1–4 hónapig) immunglobulint adtak. Ha a beteg ennek ellenére sem javult, plazmaferézist végeztek. Ennek hatástalansága esetén cyclophosphamidot adtak (2 mg/kg/nap dózisban 6–12 hónapig). 3 beteg a fenti kezelésre sem reagált, nekik cyclosporint adtak, de azt is sikertelenül.

Hosszú távú követés: a módosított, 81 pontos Norris-skála alapján a kimenetel jónak volt mondható (60/81 pont) a betegek 56%-ában, viszont a betegek 17%-a meghalt, közülük 9 esetben quadriplegia (4 végtag teljes bénulása) és súlyos légzési és nyelési zavar alakult ki. A meghalt betegek átlagéletkora 67 év volt, szemben a túlélők 49 évével. A betegek 24%-a nem reagált megfelelően a kezelésre.

Prognosztikai tényezők összefoglalva:

– a fiatalabb életkorban kezdődő betegség általában jobb prognózisú,
– a betegség kezdetén jelentkező fájdalom, illetve infekcióhoz társuló CIDP jobb prognózisú,
– KIR manifesztáció esetén a kimenetel rosszabb,
– a megemelkedett liquorfehérje, illetve súlyos demyelinisatióra utaló elektrofiziológiai jelek esetén a kimenetel általában rosszabb, de az eltérés nem szignifikáns,
– ha axonveszteség is kimutatható, a prognózis erősen szignifikáns módon rosszabb,
– szövettani vizsgálattal igazolható aktív demyelinisatio esetén is rosszabb a kimenetel.

Mód Gabriella dr.

Andrológia

A spina bifidához társuló merevedési zavar kezelhető. Palmer, J. S. és mtsai (Childrens Memorial Hospital, Northwestern University Medical School, Chicago, USA): Lancet, 1999, *354,* 125.

A spina bifida, ez a komplex gerincvelő fejlődési rendellenesség ezer szülésből egy gyermeket érint az USA-ban. A sebészi és konzervatív kezelés fejlődése megnövelte az ilyen betegek életkilátásait és javította életminőségük bizonyos vonatkozásait. A várható élettartam növekedésével párhuzamosan megnőtt a merevedési zavarok jelentősége a spina bifidás betegek körében.

Mivel a szakirodalomban nem találtak a problémával foglalkozó közleményt, a szerzők egy vak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatot végeztek a sildenafil-citrát hatékonyságának és biztonságosságának felmérésére spina bifidás betegeken.

Nyolc merevedési zavarban szenvedő spina bifidás férfi (19–35 évesek) kapott 25 és 50 mg sildenafil-citrátot, illetve placebót a közösülést 1 órával megelőzően. Az erekció erejének, időtartamának javulását, valamint az erekció eltérésében való magabiztosságot speciális kérdőív kitöltésével mérték fel.

A nyolc betegből öt (63%) – akik közül négy tolószékhez kötött volt – számolt be az erekció javulásáról a kiinduláshoz és a placebóhoz viszonyítva. A 25 és 50 mg-os adagot illetően az erekció erejében 71% és 103%-os javulás, az erekció időtartamában 101% és 188%-os javulás, az erekció gyakoriságában 57% és 110%, végül az erekció elérésében való magabiztosságban 30% és 65%-os javulás következett be. Az 50 mg-os adag mind a négy paraméterben kifejezetten erősebb javulást idézett elő a 25 mg-hoz viszonyítva. Placebo alkalmazásakor egyik paraméter sem javult szignifikánsan.

A maradék három (37%) betegből kettő placebo mellett is észlelt javulást, illetve egynél nem volt hatásos a gyógyszer. Mindazonáltal ezek közül egynél négyórás éjszakai erekció jött létre sildenafil hatására, egynél pedig – akinél korábban egyáltalán nem volt korábban erekció – 100 mg sildenafil alkalmazásakor a közösüléshez elegendő erejű merevedés jött létre.

A vizsgálat alapján a spina bifida mellett jelentkező erekciós zavar kezelésére a sildenafilt hatékonynak tartják. Fontosnak vélik, hogy a szervi eltérések mellett e sok gátlással küszködő betegek pszichoszociális problémái, így a merevedés gyengeségéből eredő szexuális gondok is hatékonyan orvosolhatók napjainkban.

Fekete Ferenc dr.

Dietetika

Idős hospitalizáltak fehérje-energia alultápláltsága. Sullivan, D. H., Sun, S., Walls, R. C. (Central Arkansas Veterans Healthcare System, 4300 W Seventh St, Little Rock, Ark 72205, USA): JAMA, 1999, *281,* 2013–2019.

A szerzők adatai szerint a kórházba kerülő idősek 60%-a fehérje-energia vonatkozásában alultáplált, vagy kibocsátásuk előtt súlyos táplálkozási deficit alakul ki. Számos cikket idéznek, amelyek szerint a kórházba felvett öregek gyakran napokig rendkívül kevés tápanyagot kapnak, és még ha fel is ismerik táplálkozási problémáikat, ritkán valósítják meg az adekvát táplálkozást. Ugyanakkor az idős betegek megfelelő, rutinszerű táplálkozási gondozása a kórházakban fontos kérdés, mert a hiányos táplálkozás és a halálos kimenetelű események között szoros kapcsolat van.

Vizsgálataikat egy egyetemi veterán kórházban végezték. Összesen 497 pácienst (átlagos életkoruk 74 év) figyeltek meg legalább négy, átlagosan nyolc napig. Regisztrálták a szociális, a táplálkozási és a funkcionális anamnézist, a klinikai diagnózisokat, az alkalmazott terápiát, különös tekintettel a felvétel utáni első 24 órára, teljes klinikai és laboratóriumi, antropometriai vizsgálatot végeztek a táplálтsági, illetve tápanyag-ellátottsági állapot megállapítására és értékelték a neuropszichológiai, valamint a funkcionális (aktivitási) státust. A kibocsátás után telefonos interjú segítségével követték a pácienseket. Az energiabevitelt a Harris–Benedict-formula alapján számított alapanyagcsere plusz 25% aktivitási és stresszfaktor alapján értékelték. Az így meghatározott érték 50%-a alatti bevitelt tekintették egyértelműen hiányosnak. 102 beteg (21%) volt ebbe a csoportba sorolható. Ezeknél az időseknél a betegség súlyossága, a kórházi tartózkodásuk hossza nem különbözött a többiekétől. Összes koleszterin-, albumin- és prealbuminszintjük ellenben szignifikánsan alacsonyabb volt. Nagyobb volt a kórházon belüli mortalitásuk (relatív kockázat 8,0, 95%-os konfidencia-intervallum 2,8–22,6) és 90 napon belüli halálozásuk (relatív kockázat 2,9, 95%-os konfidencia-intervallum 1,4–6,1). Ezek a betegek gyakran nem ettek semmit, nem táplálták őket parenterálisan sem, nem kaptak hatékony táplálkozási segítséget és ha kaptak is, akkor ez nem volt kielégítő, ezért tulajdonképpen éheztek.

Az eredmények jelzik, hogy a betegek táplálkozása szoros kapcsolatban van a klinikai lefolyással, ideértve a letális kimenetelt is, jóllehet az oki kapcsolatot nem tudták igazolni. Különösen fontosnak tartják a hiányállapot megelőzését, a visszaállítás az időseknél nehéz vagy nem elérhető, és az erőteljes táplálkozási beavatkozások csak ritkán hoznak értékelhető kedvező klinikai következményt. A saját és az idézett irodalmi adatok szerint az időseknél fokozott a táplálkozási hiányállapot kialakulásának kockázata a kórházi kezelés folyamán és ez potenciálisan irreverzíbilis energiadeficithez vezet.

Biró György dr.

Különböző mértékben hidrogénezett étkezési zsiradékok hatása a szérumlipoproteinek szintjére. Linchtenstein, A. H., Ausman, L. M., Jalbert, S. M. és mtsa (Lipid Metabolism Laboratory; Jean Mayer U. S. Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University, Boston, USA): N. Engl. J. Med., 1999, *340*, 1933–1940.

Felszívódási vizsgálatok eredményei alapján feltételezhető, hogy azok az étrendi zsírsavak, amelyek legalább egy transzhelyzetű kettős kötést tartalmaznak, kedvezőtlenül befolyásolják a szérumlipidszinteket a cisz helyzetű, illetve néhány esetben a telítetlen zsírsavakhoz viszonyítva.

Számos tanulmány számol be arról, hogy a transzzsírsavak fokozzák a cardiovascularis megbetegedések rizikóját. A transzzsírsavak alacsony koncentrációban megtalálhatók tej- és húsipari termékekben a kérődző állatok bakteriális emésztésének következtében.

Az élelmiszeriparban a folyékony halmazállapotú növényi zsiradékok hidrogénezése során keletkeznek transzzsírsavak; a technológiai művelet célja egyébként a zsiradék (olaj) szilárd (lágy vagy kemény) halmazállapotúvá történő alakítása. A bizonyos kettős kötések hidrogénezése, telítése és más telítetlen kötések zsírsavláncon történő migrációja mellett keletkeznek a transzzsírsavak. A keményített növényi zsiradékokat margarinok és margarinhoz hasonló jellegű egyéb termékek előállítására használják, ezért ezek számottevő mennyiségben tartalmazhatnak transzzsírsavakat.

Számos tanulmány mutat rá a transzzsírsav-bevitel és az LDL koleszterinszint közötti egyértelmű pozitív korrelációra, míg a HDL koleszterinnel és a szérum-Lp(a)-val kapcsolatos eredmények ellentmondásosak.

Jelen közlemény szerzői a transzzsírsavakat különböző koncentrációban tartalmazó étrendi zsiradékok hatását tanulmányozták a humán szérumlipoproteinekre. 18 egészséges, önkéntes férfi és ugyanennyi (posztmenopauzás) nő randomizált kettős vak vizsgálatban 35 napon keresztül 6 különböző összetételű étrend egyikét fogyasztotta. Valamennyi étrend élelmiszer-összetevői ismertek voltak, az összes energia 30%-a a zsiradékból származott. A zsiradék $^2/_3$ részét a következő anyagok tették ki: szójaolaj (transzzsírsavtartalom < 0,5 g/100 g), félfolyékony margarin (< 0,5 g/100 g), lágy margarin, (7,4 g/100 g), részben hidrogénezett szójaolaj, ún. shortening (9,9 g/100 g), kemény margarin (20,1 g/100 g), és vaj (1,5 g/100 g). A vajat fogyasztó egyének átlagos szérum-LDL-szintje 177 ± 32 mg/dl (4,58 ± 0,85 mmol/l) és HDL-szintje 45 ± 10 mg/dl (1,2 ± 0,26 mmol/l) volt. Ezen értékekhez képest az LDL koleszterinszint átlagosan 12, 11, 9, 7 és 5%-kal csökkent, miután a vizsgált személyek szójaolajat, félfolyékony margarint, lágy margarint, shorteninget vagy kemény margarint fogyasztottak. Ugyanezen étrendi zsiradékok hatására a HDL koleszterin-értékek 3, 4, 4, 4 és 6%-kal csökkentek. Az összkoleszterin–HDL koleszterin–arány szignifikánsan csökkent a szójaolaj és a félfolyékony margarin hatására, míg a kemény margarin fogyasztása után emelkedett a vajat tartalmazó étrendhez képest. Az össz- és az LDL koleszterinszint, valamint az összkoleszterin–HDL koleszterin–arány tekintetében a szójaolaj mutatta a legkedvezőbb hatást, míg a kemény margarin és a vaj volt a legkedvezőtlenebb. Ugyanakkor a legkevesebb transzzsírsavat a szójaolaj és a félfolyékony margarin tartalmazza. A közepes transz- és telített zsírsavtartalmú zsiradékok közepes lipoproteinszinteket eredményeztek.

A legfrissebb irodalmi adatok a transzzsírsavak LDL-emelő és HDL-csökkentő hatásáról számoltak be, jelen tanulmány szerzői is ezt a jelenséget figyelték meg, a legerőteljesebb HDL-csökkenést a legmagasabb transzzsírsavtartalmú kemény margarin fogyasztása esetén tapasztalták. Az emelkedett Lp(a)-szintek összefüggésbe hozhatók a cardiovascularis rizikó fokozódásával. Transzzsírsavak fogyasztása emelheti a Lp(a)-szintet, jóllehet az ezzel kapcsolatos megfigyelések meglehetősen ellentmondásosak.

Jelen vizsgálatokban a telítetlen zsírsavak Lp(a)-csökkentő, míg a transzzsírsavak Lp(a)-növelő hatása volt kimutatható. A szerzők eredményeik alapján úgy vélik, hogy a kevés transz- és telített zsírsavat tartalmazó élelmiszerek fogyasztása kedvezően befolyásolja a szérumlipoprotein koleszterinszinteket.

Az elmúlt években számos egészségügyi szervezet adott ki általános és speciális ajánlásokat a zsírfogyasztással kapcsolatosan (például: fogyasszunk alacsonyabb zsír-, telített zsírsav- és koleszterintartalmú élelmiszereket, vagy étrendünk energiatartalmának ≤ 30%-át adja a zsiradék, vagy < 10 energiaszázalék származzon telített zsiradékból, vagy < 7 energiaszázalék telített zsiradék és < 300 mg koleszterin naponta, vagy < 200 mg koelszterin/nap). Ugyanakkor nincs speciális javaslat a hidrogénezett olajok vagy a transzzsírsavak vonatkozásában.

Jelen tanulmány szerzői az *American Heart Association* egyik kiadványában foglaltakkal összhangban javasolják mind az egészséges, mind a hiperkoleszterinémiás egyének számára a kedvezőbb élettani hatású „naturális", nem feldolgozott, vagy csak minimálisan hidrogénezett növényi olajok fogyasztását és felhasználását élelmiszerek előállítására.

Lugasi Andrea dr.

A krónikus fáradtság-szindróma betegeinek B-vitamin státusa. Heap, L. C., Peters, T. J., Wessely, S. (Departments of Clinical Biochemistry and Psychological Medicine, King's College School of Medicine, London SES OPJ, Nagy-Britannia): J. R. Soc. Med., 1999, *92*, 183–185.

A szerzők a krónikus fáradtság-szindrómában szenvedő 12 betegen – akik eleddig semmiféle vitaminpótlásban nem részesültek – három, vörösvérsejtben lévő B-vitamin-dependens enzim aktivitását határozták meg, először előkészítés nélkül, majd a kérdéses vitamin *in vitro* kiegészítése után. Betegeik közül 8 nő (24–52 év között) és 4 férfi (19–51 év között) volt. Kontrollként hasonló nemű és korú egészségeseket választottak. A meghatározásokat vénás vér hemolizátumából végezték. A vizsgált enzimek: aszpartát-aminotranszferáz (GOT), amely piridoxin-dependens enzim; transzketoláz, amely tiamin-dependens enzim; valamint glutation-reduktáz, amely riboflavin-dependens enzim. Megállapították, hogy az aszpartát-aminotranszferáz bazális aktivitása 2,84 ± 0,62 U/gHb volt a betegekben, a kontrollokban vi-

szont ennek majdnem kétszerese: 4,61 ± 1,43 U/gHb. Piridoxin hozzáadására a betegekben az aktivitás 4,91 ± 0,54-re emelkedett, az egészséges kontrollokban ez az érték 7,89 ± 2,11 lett. A másik két enzimben sem az alapaktivitás, sem a vitaminnal kiegészített aktivitás lényegesen nem változott, sem a betegekben, sem az egészséges kontrollokban.

Az irodalmi adatokra hivatkozva megállapítják, hogy különböző szerzők a krónikus fáradtság-szindrómában szenvedő betegeikben különböző testnedvekben találtak alacsonyabb folát-, B_{12}-, piridoxin-, riboflavin-, tiaminszinteket, míg mások nem erősítették meg ezeket az adatokat. A szerzők nem gondolják, hogy a betegek táplálkozásával lenne valami eltérés, inkább a vitaminok fokozott szükséglete, vesztése vagy katabolizmusa okozhatja az észlelt eltérést. Vitamin adásával többen nem tudtak terápiás eredményt elérni a betegekben. A szerzők B-vitamin monoterápiás vizsgálatát javasolják a kérdés tisztázásához.

[Ref.: 1988 óta tekintik külön betegségnek a krónikus fáradtság-szindrómát. A lakosságban való előfordulását ezrelékes nagyságrendben adják meg. Fizikális és szellemi kimerülésről panaszkodnak a benne szenvedők, már a legkisebb terhelést követően is. Kezelésére mindenféle étrendi és életmódbeli próbálkozások történtek. Az érdeklődők figyelmét felhívom a Golden Book kiadónál Török Katalin dr. tollából megjelenő kitűnő összefoglalót tartalmazó könyvre és arra, hogy e betegséggel foglalkozó amerikai tudományos társaság működik, amely 4 éve már saját folyóiratot is kiad Journal of Chronic Fatigue Syndrome *címmel (internet: http://bubl.ac.uk/journals/soc/jcfs/v04n0398.htm).]*

Jávor Tibor dr.

Alkohológia

Alkoholfogyasztás hatása a szájüregi carcinomák előfordulására. Maier M. és mtsai (Abteilung Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf und Halschirurgie, Bundeswehrkrankenhaus Ulm): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 851–854.

Wynder és mtsai már az 1950-es években szignifikáns összefüggést találtak a szájüregi carcinomák és a krónikus alkoholabusus között. A következő évtizedekben ezt a tényt számos utánvizsgálat megerősítette. Az egyetlen Németországban készült esettanulmány kétségen kívül igazolta, hogy a szájüregi carcinomák keletkezésében az alkohol jelentős független rizikófaktor és hogy már napi 25 g alkohol fogyasztása mellett növekszik a tumorrizikó és ez dózisfüggő. Ebben a vizsgálatban egyébként csak férfiak szerepeltek. Egy nemrég megjelent svéd tanulmány 15 505 alkoholista nőbeteg vizsgálata alapján 1,6-szoros carcinomarizikót állapított meg. Bizonyos carcinomafajtáknál, mint a szájüregi-, garat-, gégefőcarcinomák, az előfordulás 10–12-szer gyakoribb volt. A szerzők a rendszeresen alkoholt fogyasztó nőbetegek carcinoma-előfordulását vizsgálták, különös tekintettel a szájüregi carcinomákra.

1991. július és 1994. július között a Heidelbergi Egyetem HNO-Klinikáján 62 beteget kérdeztek ki, akiket a felső emésztőtraktus plattenepithel carcinomája miatt operáltak. Kontrollként 248 olyan beteg szolgált, akiknél carcinomát nem találtak, de ugyanabban az időben egyéb betegség miatt klinikai kezelés alatt álltak. A betegeket az alkoholfogyasztás mértékéről és a dohányzási szokásairól kérdezték ki.

Az eredmények statisztikai analízise során a következő adatokat nyerték. A tumoros betegek 48,6%-a fogyasztott naponta 20 g-nál több alkoholt, míg a kontrollszemélyek 1,6%-a. A carcinomarizikó a naponta fogyasztott alkohol mennyiségével egyenes arányban növekedett. Már 20 g napi fogyasztás a napi 10 g kiindulási adaghoz viszonyítva 4,6-szorosára emelte a carcinomarizikót, míg a 30–60 g között fogyasztók tumorrizikója a kiindulási érték 29-szeresét is elérte.

A dohányzás mértékét tekintve évi 5 doboz cigaretta a tumorosok 48,8%-ra volt jellemző, míg ezt a mennyiséget a kontrollcsoport 88,3%-a ismerte be. Évi 20-nál több dobozt a tumorosok 41,9%-a vallott be, míg a kontrollcsoportban ekkora mennyiség csak 4,8%-ban fordult elő. A dohányzó tumorosok 10-szer nagyobb alkoholfogyasztásról számoltak be, mint a kontrollcsoport dohányzói. A nem dohányzó tumorosok négyszer annyi alkoholt fogyasztottak, mint a kontrollcsoport nem dohányzó tagjai.

Néhány évvel ezelőttig abból indultak ki, hogy az alkohol csak nagy mennyiségben és egyidejű dohányzás mellett növeli a carcinoma előfordulását. Ez az elképzelés ma már nem állja meg a helyét. Időközben számos tanulmány látott napvilágot, amelyek igazolták, hogy a rendszeres alkoholfogyasztás független tumor-rizikófaktort képvisel. A tumoros betegek 46,8%-a nem dohányzó volt, amely lehetővé tette az alkoholhatás szeparált felmérését és kimutatható volt a dózistól függő tumorrizikó-növekedés.

A jelenlegi elképzelés szerint az alkohol kocarcinogén hatást fejt ki. A szájüregben jelentkező tumorok kialakulásában az alkohol lokális és szisztémás szerepet is játszik. A sejtmembrán károsítása során a karcinogén anyagok felszívódása könnyebbé válik. Kétségen kívül ebben a dohányzásnak is szerepe van. Másrészt az alkoholos italok különböző karcinogén anyagokat tartalmaznak. Tömény alkoholok a nyálkahártya lokális károsodását idézik elő, amely kompenzatorikus hiperregenerációt von maga után. A szisztémás hatáshoz tartozik az acetaldehid-képződés, amely a DNA gátlásával az apoptosist stimulálhatja.

Az alkoholizmus okozhat zinkhiányt, amely a nitrózamin aktivitását fokozza. Károsodhat az A-vitaminképzés, amely tumorellenes hatású. Végül azt sem szabad elfelejteni, hogy a krónikus alkoholizmus gyakran hiányos táplálkozással ötvöződik és a tumorellenes vitaminok hiányához vezet.

Hogy miért növekszik jelentősen a nők tumorrizikója már viszonylag alacsony alkoholfogyasztás mellett is, az jelenleg még nem ismert. Lehetséges magyarázat volna, hogy a nők ADH-aktivitása alacsony és az alkohollebontás csökkenése révén nagyobb a felszívódás. Tekintettel arra, hogy napjainkban az alkoholfogyasztás jelentősen megnövekedett a nők körében, az alkohol szerepe a felső emésztőtraktus-carcinomának a keletkezésében további sürgős kutatómunkát igényel. Addig is szükséges lenne propagálni, hogy a nők ne fogyasszanak napi 10 g alkoholnál töb-

bet, mert 10 g feletti fogyasztásnál a carcinomarizikó meredeken emelkedik.

Kara József dr.

Orvosi technika

Az inplantálható defibrillátor elektrosokk kivédese sotalol-kezeléssel. Pacifico, A., Hohnloser, S. M., Williams, J. M. és mtsai (Houston, Texas): N. Engl. J. Med., 1999, *340,* 1855.

Az inplantálható cardioverter defibrillátor (ICD) hatékony az életveszélyes kamrai aritmiák megszüntetésében, illetve a ritmuszavar miatt bekövetkező hirtelen halál kivédésében. Kiegészítő antiaritmiás gyógyszeres kezelés azonban sokszor szükséges a gyakori elektrosokk megelőzésére, amelyet a készülék a célzott okból – kamrai aritmia, adekvát működés – ad le. További előnye a gyógyszeres kiegészítő kezelésnek a defibrillációs küszöb csökkentése és a konverziós ráta javítása.

A jelen tanulmány az első randomizált kettős vak vizsgálat, mely ICD-s betegeken a kiegészítő antiaritmiás gyógyszeres kezelés hatékonyságát és biztonságosságát ellenőrzi. A vizsgált gyógyszer a sotalol, amely az antiaritmiás gyógyszerek III. osztályába tartozik, nem szelektív béta-blokkoló és káliumcsatorna-blokkoló hatású.

160–320 mg napi dózisban alkalmazták. A multicentrikus vizsgálat 41 amerikai és 4 európai központban történt. 302 beteget randomizáltak sotalol- (151) és placebo- (151 beteg) kezelésre. A randomizálás előtt a bal kamrai ejekciós frakció (EF) alapján osztályozták a betegeket (EF > 30% vagy EF < 30%). 12 hónapos követés után Kaplan–Meyer-analízissel vizsgálták az esemény–idő összefüggését.

Három elsődleges végpontot tanulmányoztak:

1. Bármilyen okból bekövetkezett halál, illetve az első elektromos sokkkezelés.

2. Bármilyen okból bekövetkezett halál, illetve az első adekvát elektrosokk (kamrai aritmia miatt).

3. Bármilyen okból bekövetkező halál, illetve az első inadekvát elektrosokk (supraventicularis aritmia miatt).

Másodlagos végpont volt az elektromos kezelések gyakorisága. Eredmények: a compliance mindkét csoportban hasonló volt. A placebocsoportban ketten haltak meg, a sotalollal kezeltek közül négyen. Összehasonlítva a placebo-csoporttal a sotalol 48%-os rizikócsökkenést eredményezett a halálozásban, illetve a bármelyik okból leadott első elektrosokk-kezelésben ($p < 0{,}001$). A bármilyen okból bekövetkezett halálozás és az első adekvát indikációból leadott ütés rizikójának csökkenése 44%, ($p = 0{,}007$), továbbá a bármilyen okból bekövektező halál, illetve az első inadekvát elektrosokk rizikójának a csökkenése 64% ($p = 0{,}004$) volt.

A sotalol csökkentette a leadott elektromos ütések éves gyakoriságát ($1{,}43 \pm 3{,}53$ sotalol, $3{,}89 \pm 10{,}65$ placebo).

A sotalollal kezeltek között a halálozás és az első leadott elektrosokk nem különbözött szignifikánsan a bal kamrai ejekciós frakció alapján képezett csoportokban (EF < vagy > 30%).

Összefoglalva megállapítható, hogy a sotalol hatékony és biztonságos kiegészítő kezelés ICD-s betegeken a halálozás és az első elektromos ütés leadásának csökkentésében, még a rossz bal kamra funkciós betegeken is.

[Ref.: A sotalol-kezelés jelentőségét ICD-s betegeken az adja, hogy csökkenti a halálozást, javítja a betegek életminőségét, mérsékli a beteg és családja pszichés feszültségét az elektrosokk-kezelések számának csökkentésével. Az előnyös hatás rossz bal kamra funkció esetén is megmarad.]

György Margit 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 Orvosi Kiadó Kft.

Megjelent az első magyar nyelvű klinikai haemorheológiai (véráramlástan) tankönyv

A könyv címe: „A klinikai haemorheológia alapjai". Szerkesztette: Bernát Sándor Iván és Pongrácz Endre.

A könyvet a Magyar Haemorheológiai Társaság elnökségének tagjai írták. A könyv első része röviden ismerteti ezen új tudományág elméleti alapjait, a diagnosztikai lehetőségeket és a rheológiai kezelés általános elveit. A második részben szakmánként (angiológia, pulmonológia, szülészet, nőgyógyászat, szemészet, diabetológia, stb.) részletesen közli a diagnosztika és terápia korszerű eredményeit.

Megrendelhető a következő címen: dr. Bernát Sándor Iván, 1068 Budapest, Dózsa György út 100. A könyv ára: 2500 Ft + postaköltség

Budenofalk® 3mg

budesonide hatóanyag

- helyi hatású glükokortikoszteroid
- gyulladásos bélbetegségek kezelésére
- Eü. rendelkezés alapján 90%-os TB támogatással rendelhető gasztroenterológus szakorvos által ill. javaslatára

Salofalk®

KRÓNIKUS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK KEZELÉSÉRE

MED i CONS Medical Consulting Ltd.
Dr. Falk Pharma Képviselet

Nem véletlen, hogy egyre többen alkalmazzák Magyarországon is

1. mert a SALOFALK tiszta hatóanyagot tartalmaz ezért: magas hatásfokú, jól tolerálható
2. mert a SALOFALK közvetlenül a terminális ileumban fejti ki hatását
3. mert a SALOFALK minden olyan formában kapható, amely a legtöbb betegségtípus kezelésében a legmegfelelőbb megoldást biztosítja

- tabletta: 250 mg x 100 db, 500 mg x 100 db
- kúp: 250 mg x 30 db, 500 mg x 30 db
- klizma: 4 g x 60 ml x 7 db

Már nemcsak 250 mg-os, hanem 500 mg-os változatban is regisztrált és elérhető Magyarországon.

1015 Budapest, Hunfalvy u. 8.
Telefon: 457-7660 • Fax: 457-7661

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

A kórházon kívüli szülés kérdéséhez

T. Szerkesztőség! Papp Zoltán professzor állásfoglalása a kórházon kívüli szülések kérdéséről a Magyar Nőorvosok Lapja 1999. májusi számában visszaemlékeztetett Angliában töltött éveimre négy évtizeddel ezelőtt. A Brit Birodalom központosított egészségügyi szolgálata csak a szülőnők felének volt hajlandó kórházi ellátást biztosítani. A cikk visszaidézte megdöbbent tehetetlenségemet amikor, mint a körzeti kórházi mentőszolgálat ügyeletes orvosa, egy kivérzett, otthon szülő asszony ágya mellett találtam magamat. Addig, a két háborút vesztett, kifosztott és eltiport Magyarországon nem láttam fiatal anyát hasonlóan elhagyatott és reménytelen állapotban. Előzőleg mint egy fővárosi közkórház segédorvosa, nem számítottam arra, hogy a brit szigeteken egy napon majd Justin Siegemundin vagy Mme. La Boursier de Coudray szerepét kell betöltenem.

Az Egyesült Államokban az otthoni szülések kérdése mintegy két évtizeddel ezelőtt merült fel. Az ötletet a nők jogaiért harcoló mozgalmak karolták fel, melyek a férfiak által dominált szülészeti praxist a nők elnyomásának egyik formájaként tekintették; az amerikai viszonyok között tán nem teljesen oktalanul. Különböző államok különböző teret engedtek a következő években a politikai áramlatot kihasználó szülésznők kórházon kívüli működésének. Azonban amint a nők szabadságmozgalma egyre több teret nyert és ennek következményeként a szülészeti szakmát elöntötték a szakorvosi diplomára aspiráló nők, a kérdés aktualitása megszűnt. A politikai nyomás felengedett és ennek elmúlásával az otthoni szülés iránt ma már csak kevesen érdeklődnek.

Az Egyesült Államok határai porózusabbak az ország felszínes és olcsó produktumai mint az Új Világ valódi értékei számára. Ily módon a hollywoodi „krimik", a „rap zene" és a botrányokra koncentráló újságírás meghódította Kelet- és Közép-Európát mielőtt a hazai társadalom megérthette volna az Amerikai Alkotmány alapelveit, a kapitalizmus financiális rendszerének titkát vagy a technikai fejlődés rugóit és szociális jelentőségét. Úgy hiszem, hogy e folyamat következményeként került az érdeklődés előterébe a tervezett otthonszülés ideája Magyarországon.

Tudomásom van szülészeti központokról Amerikában, ahol az átlagos rizikójú szülő nők 40–45%-a hozza világra gyermekét császármetszéssel. Nem egészen ésszerűtlen, hogy e kórházak szülész orvosai elől a szülőnők otthonaikba menekülnek a műtőlámpa fényét ösztönösen és tudatosan kerülő szülésznők védelme alatt. Tudomásom szerint hasonló kórházak nem működnek Magyarországon és a nők egyenjogúságát sem veszélyezteti a hím sovinizmus. Úgy tűnik tehát, hogy nincs szükség rá, hogy a szülő asszonyok életüket veszélyeztetve demonstrálják függetlenségüket.

Néhány különösen precízen beirányítható hosszú távú rakétát és kézitáskában hordozható hidrogénbombát kivéve, Amerika bármit hajlandó exportálni. A hazai orvos-társadalom szerepe az, hogy az eladásra váró portékák közül kiválassza az átvételre érdemes szakmai vívmányokat és elvesse a szemfényvesztők által a selejtből felújított és élénk színekkel átmázolt ócskaságokat. Nagyra értékelem, hogy *Papp Zoltán* professzor magára vállalta a meg nem téveszthető becsüs néha népszerűtlen szerepét. Meggyőződésem, hogy a tervezett otthoni szülésekkel szemben elfoglalt hajthatatlan álláspontja a szakmai fejlődés és nővédelem alapvető kulcsa.

Iffy László dr.

A centrális vénás kanül szövődményei

T. Szerkesztőség! Érdeklődéssel olvastuk *Adamovich, Tárnok és Szauer* „Centrális vénás kanül szövődményeként kialakult jobb pitvari thrombus sikeres kezelése" (Orvosi Hetilap 1999, *140*, (26) 1467–1470) című közleményét. Ezúton is szeretnénk elismerésünket kifejezni a szerzőknek az eset sikeres megoldásáért, illetve az értékes közleményért. A téma felnőttkori, gyakorlatunkban előfordult esetének ismertetésével szeretnénk aláhúzni a centrális vénás katéterekkel kapcsolalos problémák fontosságát.

Ahogy a hivatkozott közleményben is szerepel a centrális vénás katéterekkel összefüggésben a technikai komplikációkon kívül leggyakrabban infekciós, illetve thromboticus szövődmény fordul elő. Az előbbire szolgálhat példaként egy 59 éves nőbetegünk kórtörténete. Tavaly márciusban más intézetben állt kezelés alatt, s műtéten is átesett, melynek kapcsán a perioperatív időszakban centrális vénás kanül bevezetésére is sor került. Retrospektíve megállapítható volt, hogy a kanült csere nélkül, meglehetősen hosszú ideig hagyták helyben. A beteg mindazonáltal kielégítő állapotban távozott a kórházból a sikeres műtétet követően. Három hónappal ezen kórházi kezelése után bronchopneumonia alakult ki, mely az alkalmazott kezelés ellenére sem regrediált, sőt a beteg septicus állapotba került. Nyolc hónappal a műtétet követően a beteg a septicus állapot miatt kórházi kezelésre szorult, ahol az elvégzett echocardiographia lelete alapján vegetatio gyanúja merült fel a tricuspidalis billentyűn, s a recurráló lázas állapotot fenntartó okként endocarditis vetődött fel. Az elvégzett haemoculturás vizsgálatok szerint a kórokozó streptococcus volt. A beteg állapota az immáron célzott antibiotikus kezelés ellenére sem javult, sőt a vegetatióból származó pulmonalis emboliának megfelelő klinikai kép bontakozott ki. Mindezek alapján a beteget kórházunk kardiológiai osztályára helyezték át, ahol a vizsgálatok megerősítették a tricuspidalis billentyűn kialakult endocarditis gyanúját és igazolták a vegetatio jelenlétét is.

Maga a tricuspidalis billentyű ekkor már súlyosan károsodott volt, III–IV. fokú insufficientia jeleit mutatta. A konzervatív módon eredményesen nem kezelhető, a tricuspidalis billentyű vegetatióját formázó és súlyos tricuspidalis regurgitatiót okozó endocarditis miatt a beteget tavaly decemberben megoperáltuk. Műtéte során azt láthattuk, hogy a tricuspidalis billentyű szabad vitorlája a felismerhetetlenségig degenerálódott, több helyen vegetatio volt, a legnagyobb (kb. 2,5 × 2 cm nagyságú) vegetatio a jobb kamra űrterébe prolabált. A natív billentyűt resecáltuk, helyébe biológiai billentyűt ültettünk be. A műtétet követően a septicus állapot teljesen megszűnt, s az eddigi utánkövetés alatt sem tapasztaltuk a septicus állapot feléledésének bármely jelét.

A kiváltó okot keresve, a kórtörténetben fokozatosan visszafelé haladva jutottunk el az előző kórházi kezelése alatt alkalmazott és szokatlanul hosszú időn keresztül, csere nélkül helyben hagyott centrális vénás katéterhez, mint lehetséges oki tényezőhöz, mely végül speticus komplikációt okozva szívműtét elvégzését és billentyűprothesis beültetését tette szükségessé.

Alotti Nasri dr.
Kecskés Gábor dr.

T. Szerkesztőség! Örömünkre szolgált, hogy közleményünk – a kérdés fontosságát hangsúlyozandó – más klinikusokat is megszólalásra inspirált.

Nasri és Kecskés kollégák elismerését köszönjük.

Az általuk röviden ismertetett kórtörténetben szereplő felnőtt beteg a centrális vénás kanül súlyos, műtétet igénylő szövődményét volt kénytelen elszenvedni. Ez a tény is aláhúzza az általunk egyik tanulságként levont következtetést, azaz a centrális vénás kanül használata közben, után célszerű echocardiographiával az ilyen esetleges komplikáció szűrése.

Talán, ha a hozzászólásban bemutatott beteg szívultrahangos vizsgálata korábban megtörtént volna, elképzelhető, hogy a konzervatív therapia is eredményes lett volna.

Adamovich Károly dr.
Tárnok András dr.
Szauer Edit dr.

BESZÁMOLÓK

EAACI '99

Brüsszelben, 1999. július 03–07. között tartották az Európai Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság éves találkozóját (The Annual Meeting of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology). A szervezők között szerepelt többek között *S. G. O. Johansson*, aki az IgE-felfedezéséért az *Ishizaka házaspárral* együtt világhírre tett szert, *P. van Cauwenberge, S. Bonini, A. J. Frew, B. Wüthrich*, Magyarországról pedig *Nékám Kristóf*.

Az idei év mottóját javarészt a végéhez közeledő évezred lezárása, a rátekintés igénye adta. Ahogy a koncertkalendáriumok évezred végi hangversenyeket kínálnak és egyre több filmet mutatnak be egy új korszak kezdetéről, a szimpóziumokat és a beszélgetéseket is uralta az összefoglalásra való törekvés. Az allergiás betegségek megfékezéséről tartott tudományos eszmecserén az allergia a XXI. század epidémiájaként szerepelt.

Az 1920-as évektől napjainkig az asthma prevalenciája a minimálisról átlag 10%-ra emelkedett, a fejlett ipari országokban az atópiás betegségek előfordulása 35–45%. Külön előadás foglalkozott a jelenség lehetséges okaival. Ma már nem tartják kizárólagos „bűnösnek" a környezetszennyezést, a genetikai szelekciót és az allergének felszaporodását. Jelenleg előtérbe került az az elmélet, miszerint az orvostudománynak köszönhetően bizonyos fertőzések „át nem vészelése" okoz zavart a védekezőrendszerünkben. Természetesen egy magyarázattal túl egyszerű lenne lezárni ezt a vitát. Az 5 nap alatt közel kétszáz előadás hangzott el és több, mint 600 poszter került bemutatásra, köztük néhány kutatócsoport munkája is. Érdekességképpen említenék néhány elhangzott kérdéskört. Egy olasz kutatócsoport 40 000 Hz frekvenciájú ultrahanghullámok keltésével kívánta csökkenteni a háziporatkák számát. A perennialis rhinitises és asthmás betegek tünetei enyhébbek voltak a kontrollokhoz képest 3 hónapos használat után, az antiallergiás gyógyszerigényük csökkent. Hollandiában automata viszketés számlálót fejlesztettek ki egereken történő mérésre. Kis fém gyűrűket tettek a hátsó lábukra, és az állatok ketrecét vastekercsek fölé helyezték. A normális mozgás során keletkezett elektromos jelekből generált frekvenciakiugrások alacsonyabb tartományba estek, mint azok, amik viszketés alatt keletkeztek. Az ötletes módszer lehetőséget nyújt viszketéscsillapító gyógyszerek hatásának vizsgálatára a fáradságosabb 24 órás videomonitorozás helyett.

A nasalis és a paranasalis légutakban a nitrogén-monoxid (NO) szintje közel háromszorosa a belélegzett levegőének. Lehetséges, hogy szerepe van a fertőzések leküzdésében, serkenti a ciliaris mozgást, aerocrin hírvivő molekulaként szabályozza a légzést. Egy portói orvoscsoport önként jelentkező tagjának orrát a paranasalis sinusoktól izolálta. Az NO-koncentrációk a frontális sinusban, az antrumban és az orrüregben légköri levegővel való átáramoltatás után rövid idő alatt az eredeti magas szintre emelkedtek. Lidocain csökkentette a sinusok NO-koncentrációját, viszont az orrüregét nem. Mindezekből arra következtettek, hogy a nasalis NO a sinusokból származott.

Egy angol vizsgálat arra kereste a választ, hogy fűallergiában szenvedő allergiás náthásokban hogyan befolyásolja az ózonkoncentráció emelkedése az allergiás gyulladást. A kérdés fontosságát az is fokozza, hogy pontosan a fűpollen szezon idejére esik a légköri ózonkoncentráció emelkedése. Pollenszezon alatt, 400 ppb ózontartalmú levegővel történt expozíció után az orrmosófolyadékban emelkedett a hisztamin, az eozinofil kationos protein, a mieloperoxidáz, a teljes protein és az albumin szintje összehasonlítva a filtrált levegő befújásával.

A kongresszus alkalmat adott az allergia területén megfogalmazott célkitűzések frissítésére. A két évvel ezelőtt megjelent, most újonnan kiadott *The European Allergy White Paper update* a következő évtizeddel szemben támasztott elvárásokat tartalmazza. Az allergia ritkán öli meg az embert, de sokakat hosszú időre beteggé tesz. A szakértők szerint a kulcsszó az információ, mikor ismeretek birtokában küzdhetünk a betegség ellen. Epidemiológiai vizsgálatok folyamatos végzése szükséges, mivel a betegszám robbanásszerű emelkedése várható. A kutatások fő irányvonalát a következők adják: elsőként a kiváltó okok, másodikként a genetikai és a környezeti interakciók pontos megismerése, harmadikként olyan markerek megtalálása, melyek pontosan megjósolják egy adott egyénnél az allergia kialakulását, vajon korai kezeléssel megelőzhető-e a rizikócsoportokban az allergia kialakulása, negyedikként a súlyosbító tényezők kiiktatása, végül ötödikként a kórfolyamat alapmechanizmusainak pontos megértése.

Sok kérdés maradt még nyitott, melyekre remélhetőleg a jövő évi, Lisszabonban megrendezésre kerülő kongresszuson megszületik a válasz.

Veres Amarilla dr.

„med by Messe Düsseldorf"

1999. november 2–5. között az A + A Munkavédelmi és Foglalkozásegészségügyi Nemzetközi Szakvásár és Kongresszus, november 3–6. között a REHA International, a fogyatékos emberek rehabilitációját támogató és ápolását elősegítő rendezvény, november 17–20. között a MEDICA, a praktizáló orvosok világfóruma, Nemzetközi Szakvásár és Kongresszus, valamint ComPaMed Gyógyászati Gyártástechnológiai Nemzetközi Szakvásár megrendezésére kerül sor Düsseldorfban.

A „med by Messe Düsseldorf" olyan koncepciót takar, amely a gyógyászati szakvásárok többévtizedes irányvonalán alapul és mára már nagyon sikeres programmá fejlődött. A kiállításon több, mint 4500 kiállító vesz részt a 145 000 négyzetméter alapterületen. A vásár 240 000 látogatót vár a világ minden részéről. A vásárok látogatószámának folyamatos emelkedése jelzi az egészségügyi piac intenzív növekedését. A látogatók $^1/_5$-e döntéshozónak minősül. A kiállítók döntő többsége a látogatók szakmai felkészültségét jónak minősíti. Az érdeklődők a jövő orvosi rendelői és klinikái korszerű berendezéseinek széles skálájával találkozhatnak.

Az A + A '99 a súlypontot a személyi védőfelszerelések, a munkavédelem, különösen a veszélyes területe-

ken, a környezetvédelmi technika, a veszélyes anyagok biztonságos kezelése, tárolása és a munkavédelem szervezése területére helyezi.

A REHA International kínálata egyrészről a fogyatékos embereket és hozzátartozóikat, másrészről a klinikai és gondozási szakembereket hivatott megszólítani. Az eddigi felmérések azt mutatják, hogy a látogatók 79%-a szakember, 21%-a pedig a fogyatékosok, ill. családtagjaik köréből kerül ki. Az idei kiállításon a látás-, hallás- és beszédkárosultak kommunikációjának segítésére specializálódott szakterületek jelentős újdonságokkal jelentkeznek. Külön pavilonban mutatják be az ortopédiai, mobilitást segítő és tolókocsi termékcsoportot. A kiállítók a sport és szabadidő témakörbe tartozó termékeket és szolgáltatásokat is bemutatják. A számos program egyike a fogyatékosok igényeinek megfelelően kialakított munkahelyekkel kapcsolatos tanácsadás.

A MEDICA '99 a gyógyászat minden területét igyekszik felölelni. Elektromedicina, gyógyászati technika, labortechnika, mentőfelszerelések, baleseti ellátás, diagnosztika, reagensek, klinikai vegyészet, gyógyszerek, fizikoterápia, ortopédtechnika, használati- és fogyóeszközök, információs és kommunikációs technika, fertőtlenítés, tisztítás, hulladékártalmatlanítás, textiltermékek, kórteremfelszerelés, orvosi bútorzatok, épületgépészet, szolgáltatások, kiadói termékkínálat jelennek meg a vásáron.

Részletes információ az alábbi internet címeken található:
http://messe-duesseldorf.de,
shttp://www.reha-international.de,
Http://www.medica.de

Blázovics Anna dr.

„Gyermekeink védelmében"

Az Országos Család- és Gyermekvédelmi Intézet (OCSGYVI) igazgatója, *Herczog Mária* és a Szociális és Családügyi Minisztérium Gyermek- és Ifjúságvédelmi Főosztályának vezetője, *Gáspár Károly* sajtótájékoztatón ismertette a „Gyermekek védelmében" elnevezésű gyermekvédelmi nyilvántartási és értékelési rendszert. Az egységes nyilvántartási rendszer alkalmazására vonatkozóan a 235/1997. (XII. 17.) kormányrendelet 11. és 12. bekezdése az irányadó.

A törvény 1999. november 1-től válik általánosan kötelezővé. A szakminisztérium rendkívül fontosnak tartja, hogy a gyermekvédelemben dolgozók – az alap- és szakellátásban, illetve a gyámügy területén – a gyermekvédelmi törvény szellemében, egymással hatékonyan együttműködve végezzék munkájukat. A minisztérium az OCSGYVI segítségével minden települési önkormányzatnak, minden gyámhivatalnak és minden gyermekvédelmi szakszolgálatnak ingyenesen biztosította a kérdőíveket és az útmutatóval ellátott teljes dokumentációt (kézikönyv, floppy).

A nyilvántartási rendszer bevezetésének szakmai támogatása érdekében kétszer egynapos országos videokonferenciát szerveznek. A nyilvántartási rendszert már most is használják elsősorban a gyermekjóléti szolgálatokban, valamint néhány gyermekvédelmi szakszolgálatnál és gyámhivatalnál. Az általános bevezetés a dokumentálási hagyományok és készségek hiánya miatt azonban bizonyára nehézségeket fog okozni. A videokonferencia azt a célt szolgálja, hogy az ország egész területén igen nagyszámú helyszínen, gyakorlatilag „házhoz szállítva" kapják meg a megfelelő információkat a gyermekvédelemben dolgozók. A konferencia lebonyolításával a BCN Kommunikációs Hálózati Tervező és Szolgáltató Kft.-t bízták meg.

Blázovics Anna dr.

Tisztelt Kollégák!

A Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Pszichiátriai Klinika Memória Ambulanciája várja olyan betegek és hozzátartozóik jelentkezését, akiknél **memóriazavar, demencia-szindróma, Alzheimer-kór** családi halmozódással, két vagy több esetben fordul elő. A vizsgálatokban való részvétel önkéntes. A vizsgált személyek az Alzheimer-demencia örökletes tényezőivel kapcsolatos genetikai vizsgálatban vesznek részt, amely egyszeri vérvételt igényel.

Amennyiben a kollégák praxisukban ilyen esetet észlelnek, kérjük lépjenek kapcsolatba munkatársunkkal:
Dr. Kálmán János Szent-Györgyi Orvostudományi Egyetem, Pszichiátriai Klinika,
6725 Szeged, Semmelweis u. 6. Pf. 427. 6701
Tel.: 62/455-360; Fax: 62/420-752; E-mail: jkalman@nepsy.szote.u-szeged.hu

A vizsgálathoz 10 ml EDTA-s vérminta szükséges. A vérvétel klinikánk Memória ambulanciáján történik vagy a vérmintákat szárazjégben, fagyasztott állapotban a fenti címre kérjük juttatni.

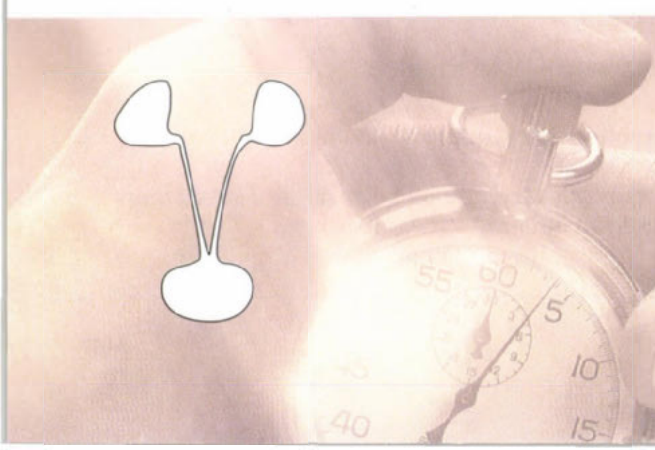
A gyors megoldás

Ciprobay

a turbo-kinolon

Előny az orvos és beteg számára:

- gyors tünetmentesség
- rövid terápiás idő
- alacsony recidiva arány



További részletes információkért kérjük olvassa el az alkalmazási előiratot, vagy forduljon irodánkhoz: Bayer Hungaria Kft. 1012 Budapest, Pálya utca 4-6. Telefon: 212 - 1540

Bayer

KÖNYVISMERTETÉSEK

Varga Péter dr., Szalka András dr.: Sepsis
Az infekció, sepsis, septikus shock, többszervi elégtelenség korszerű szemlélete és ellátása

Az intenzív terápia, a diagnosztikus és terápiás módszerek, az infektológia, a gyógyszerkutatás – ezzel az antibiotikumok –, a sebészeti eljárások gyors fejlődése ellenére „a sepsis és szövődményei az első számú közellensége az intenzív betegellátásnak", amint azt Széll Kálmán írta (Orv. Hetil., 1984, *125*). Ezért a könyv témaválasztása rendkívül korszerű.

A könyv 205 oldalon, két részben tárgyalja az alcímben jelzett fogalmak – sepsis, septikus shock, többszervi elégtelenség – kórtanát, klinikai képét, valamint terápiáját. A sepsis epidemiológiája során ismerteti a leggyakoribb kórokozókat, az immunvédekezés szerepét és a mikroorganizmusok jelentőségét. A sepsis patofiziológiájának elemzésekor meghatározza az akut fázis reakció fogalmát, az endogén mediátorok szerepét a sepsis kialakulásában és a biológiai védekező folyamatokat. Az elmúlt években a septikus állapotokkal kapcsolatos fogalmak változtak. Ezért rendkívül hasznos, hogy külön fejezet ismerteti a definíciókat, meghatározza az infekció, a bacteriaemia, a szisztémás gyulladásos válasz szindróma, a sepsis, a septikus shock és a többszervi funkciózavar szindróma fogalmát. A sepsis klinikumának tárgyalásakor ismertetésre kerülnek a jellemző klinikai tünetek, a szükséges laboratóriumi vizsgálatok, valamint a leggyakrabban kialakuló szövődmények. Külön fejezet határozza meg a septikus shock fogalmát és foglalkozik annak patomechanizmusával, patofiziológiájával és fázisaival. Ismerteti a septikus állapotok prognosztikai lehetőségeit, a különböző pontrendszereket és markereket.

A könyv második része a sepsis, septikus shock és sokszervi elégtelenség kezelését tárgyalja. Ismerteti a kezelés elveit, az antimikrobás terápia szempontjait. Foglalkozik a kiegészítő kezelési eljárásokkal. Ennek során tárgyalja a kialakuló szervi szövődmények kezelését. Ismerteti a keringő vér és haemostasis egyensúlyának kérdését, a keringésre ható szereket, a légzési elégtelenség során a megfelelő gázcsere biztosítását, a mesterséges táplálás módszereit, az akut veseelégtelenség kezelését, valamint az immun-, a kaszkádrendszerre, a mediátorokra és a citokinekre ható szereket.

A könyv utolsó fejezete „Kitekintés" címmel a jövő feladataként a sepsis megelőzését határozza meg. Ennek során összefoglalja a megelőzés lehetőségének legfontosabb szempontjait. A könyv 45 táblázatot és 12 ábrát tartalmaz, mely az adott téma áttekinthető összefoglalását adja. Az irodalmi utalások 1965-től napjainkig tartalmazzák – elsősorban az utóbbi évek – a legkorszerűbb hivatkozásokat. Az irodalomjegyzék az egyes fejezetek – néha a téma aktualizálásának megfelelően alfejezetek – végén találhatók. A könyv végén levő tárgymutató segíti az olvasót a felmerülő témákban való eligazodásban. A sepsis multidiszciplináris kérdésfelvételét az aneszteziológia-intenzív terápia és az infektológiai szakterületének kiemelkedő szerzőpárosa – Varga Péter dr. és Szalka András dr. – a legkorszerűbb megközelítéssel mutatja be. A könyvet az aneszteziológia-intenzív terápiával, infektológiával foglalkozó szakemberek mellett a klinikum valamennyi területén működő kollégák érdeklődési körébe ajánljuk. A szerzők célul tűzték ki, hogy a „sepsissel szemben a tudás és a korszerű ismeretek birtokában vehetjük fel a küzdelmet". Ezt a célt a szerzők teljesítették, mivel olvasóikat a legkorszerűbb ismeretanyaghoz juttatták. A könyv a Melánia Kiadó gondozásában igényes formában került kiadásra.

Darvas Katalin dr.

Dr. Takács Jenő: Női mellek.
Mastologia propaedeutica. Szent Maximilian Lap- és Könyvkiadó, Miskolc, 1998.

Műve előszavában a szerző egyértelműen elveti „a régi felfogást, hogy az emlő a senki földje". E sorok írója hajlamos osztani ezt az álláspontot, minthogy eredeti munkája révén Takács dr. kitűzte zászlóját a témakört képező halmokon. Jogosan igényt tarthat tehát rájuk a tárgy általa megszabott vetületében. Noha a bevezetés azt a reményt hangsúlyozza, hogy a kötet „kielégíti az orvostanhallgatók szakmai igényeit", egyetemi éveimre visszaemlékezvén biztosra veszem, hogy a kötet második fele a medikusok nem szigorúan szakmai jellegű érdeklődésére is számot tarthat. Mindkét szemszögből nézve, a könyv érdekes, tartalmas és információkban gazdag.

A mellek embryologiájából, anatómiájából és szövettani ismertetéséből kiindulva, az író azt a benyomást kelti az olvasóban, hogy egy gondosan megírt tankönyv lapjait forgatja. A további fejezetek az emlő fejlődési rendellenességeit és élettani működését tárgyalván megerősítik ezt az impressziót, és ugyanakkor szemléltetően körülírják a „mastologia" határait. E vonatkozásban a munka meglepően széles dimenziókat tár fel a fejlődéstan, biokémia és morphologia határterületein, tapintatosan emlékeztetvén a szakértővé előléptetett olvasót tárgyi ismereteinek limitációira. Ezt a kényelmetlen érzést szelíden feloldja a VI. rész, mely átvezet a szigorúan tudományos megbeszélésből a női mellek esztétikus, társadalmi, szexuális és képzőművészeti vonatkozásaira. Az utóbbi területeken az orvostudományban járatos és járatlan olvasók egyaránt otthon érezhetik magukat és végülis azzal az érzéssel tehetik le a könyvet, hogy a szerző tanulmányát szorgalmasan elolvasván a mastologia szakértőjévé váltak.

A szakkönyvek írásában járatos lektor megérti, hogy a kiadó határokat szab a szerző mondanivalója számára. A mű nem lehet túl terjedelmes, és ennek folyományaként elrettentően drága. Témakörét sem szűkítheti le annyira, hogy az érdeklődő olvasók száma lényegesen lecsökkenjék. Az utóbbi problémát ötletesen oldotta meg a szerző oly módon, hogy az orvosi szakma határain túl vonta meg témaköre határait. Nem lepne meg tehát, ha a könyv mint „bestseller" merülne fel a könyvpiacon.

Természetesen ami a nagyközönség számára nyereség az az érdeklődő szakorvos szemében veszteség. Így személy szerint sajnáltam, hogy a kötet nem tért ki részletesen az emlők onkológiai problémáira, különös te-

kintettel arra, hogy ez a terület valószínűleg az író ‚forte'-ja. Minthogy a munka sok figyelmet fordított a mellek esztétikai vonatkozásaira, hasonlóképpen hiányoltam, hogy a plasztikai sebészet mastologiai vívmányairól nem esett szó. Ez a téma minden valószínűség szerint még a laikus olvasót is érdekelte volna.

Minthogy a munka igen széles területeket ölelt fel nem meglepő, hogy néha fontos részletek maradtak ki a megtárgyalt témákból. Így például, a bromocriptin erőteljes ablactatiós hatását hangsúlyozván, a szerző átsiklott a közismert tény fölött, hogy súlyos mellékhatások alapos gyanúja miatt, e szer tejelvonásra való használatát sok országban, az Egyesült Államokat is beleértve, betiltották.

Tudván, hogy a kiadók rendszerint szigorúan megszabják a közlésre kerülő könyvek maximális oldalszámát, úgy gondolom, hogy Takács dr. éppolyan ártatlan, mint Beethoven volt abban, hogy műve az orvosszakértő szempontjából tekintve egy szép és tartalmas, de ‚befejezetlen' szimfónia. Azt remélem, hogy a könyv piaci sikere arra készteti majd a kiadót és az írót, hogy a mű második kiadását, úgylehet társszerzők bevonásával, kiterjesztett és a fentebb említett témákat is magában foglaló változatban terjesszék a nyilvánosság elé.

Iffy László dr.

Vincenz Priessnitz 1799–1851 –
Almanach k 200. výročí narození. Jeseník 1999, 105 old., 35 oldalnyi képmelléklet

1999. október 1. és 4. között orvosi szimpóziummal, ünnepi koncerttel, *Az élő víz* c. film bemutatójával és *Priessnitz* szülőházában megnyitott állandó kiállítással tetőzött a *Vincenz Priessnitz Év* ünnepségsorozata Jeseníkben, az egykori Graefenbergben. A vízgyógyászat paraszti származású apostolának, V. Priessnitz születésének bicentenáriumáról Európa-szerte megemlékeztek, hiszen az UNESCO az 1999-es jeles évfordulói közé sorolta azt. Az ünnepségsorozat kiemelkedő mozzanata volt a *Vincenz Priessnitz 1799–1851* c. almanach megjelentetése is. A gazdagon illusztrált kötetet *Bohumila Tinzova*, a jeseníki Állami Járási Levéltár igazgatónője szerkesztette. A hét hazai (cseh) szerzőn kívül két német, egy francia és egy szlovákiai – e recenzió szerzője – kutató tanulmánya foglalkozik Priessnitz életével, „tanításával" – egész életében egy sort sem publikált – a vízgyógyászatának német-, francia- s magyarországi fogadtatásával, Graefenberg gazdasági fellendülésével a Priessnitz-korszak idején. Német és angol nyelvű összefoglalók segítik a cseh nyelvet nem bíró olvasót az almanach használatában.

A Priessnitz-kutatók számára az Almanach legfontosabb fejezete a *Tinzova* által írt tanulmány, amely arról tájékoztat, hogy befejeződött, és végre a kutatók rendelkezésére áll a *Priessnitz*-cel s a graefenbergi vízgyógyászattal foglalkozó levéltári anyag feldolgozása. A jeseníki levéltárban őrzött korabeli dokumentumok közül a magyar kutatót elsősorban az ún. *Curliste* sorozat érdekelheti, amely 1837-től őrzi a fürdővendégek évenkénti névsorát. 1840-től nyomtatott a vendégnévsor – az *Almanach* illusztráció közt ott látható az 1841-es *Curliste* első oldala, melyen a 16. sorszámú vendég: *Wesselényi Baron Niklas*, állandó lakhelye: Ungarn, Graenbergben a 143. szám alatt szállt meg. A Tinzova-tanulmányból az is kiderül, hogy *Priessnitz* leghíresebb magyar fürdővendégének *báró Wesselényi Miklósnak*, az „árvízi hajósnak" „nyomait" inkább a Jeseníkhez közeli Opaván érdemes keresni. Az opavai levéltár őrzi ugyanis a „rendőri felügyelet" alatt tartott graefenbergi vendégek dossziéit – rendőri jelentéseket, elkobzott leveleket stb.

A terjedelemre nem nagy, ám esztétikus kivitelű, korabeli dokumentumokkal gazdagon illusztrált kötet számot tarthat a balneológia, ill. a vízgyógyászat históriája iránt érdeklődő magyar kutatók figyelmére is.

Kiss László dr.

Dörnyei Sándor: Régi magyar orvosdoktori értekezések
– Nagyszombat–Buda–Pest 1772–1849. Első kötet – Abeles – Kuthy. (Borda Antikvárium, Budapest, 1998, 308 old. Ára: 7500,– Ft)

1896-ban, a millenáris ünnepségek évében jelent meg *Hőgyes Endre* grandiózus kötete, az *„Emlékkönyv a budapesti kir. m. Tudomány Egyetem Orvosi Karának múltjáról és jelenéről."* Az 1769-ben Nagyszombaton (ma Trnava, Szlovákia) alapított, majd Budára s végül Pestre áttelepített magyar orvosi kar tanárairól, végzettjeiről, intézeteiről mindmáig az egyik legmegbízhatóbb forrás. A „Hőgyes"-ből kimaradt, az első magyar orvosi karon megvédett disszertációk időrendi bibliográfiáját *Réti Endre* adta közre 1974-ben *„Egykori doctori disszertációk"* c., a SOTE Házinyomdájában készült kiadványában. Réti mintegy 860 orvosi értekezés bibliográfiai adatait közölte, a disszertációk kinyomtatásának éve szerint.

Más megközelítést, a szerzők neve szerinti betűrendi bibliográfiát alkalmazza *Dörnyei Sándor* a háromkötetesre tervezett *„Régi magyar orvosdoktori értekezések"* c. munkájában. (A második kötet az L–Z kezdőbetűs szerzők munkáit, a harmadik a magyar orvostanhallgatók külföldi egyetemeken írott értkezéseit tárgyalja majd). Az első két kötet alcíme azonos, s utal az orvosi kar fentebb már említett működési helyeire, ill. a disszertációs kötelezettség időszakára. A disszertációs kötelezettséget *Škoda* bécsi belgyógyász-professzor javaslatára 150 évvel ezelőtt, 1849-ben szüntették meg a monarchia valamennyi orvosi karán. Ez volt a második, végleges megszüntetése az orvosi tanulmányok befejeztét megkoronázó avatási (inaugurális) értekezéseknek. *II. József* ugyanis 1785. április 24-i rendeletével már egyszer eltörölte a disszertációs kötelezettséget. Disszertáció helyett az egyetemi tanulmányok utolsó évében a szigorlónak két betege kórtörténetét (Historia morborum) kellett írásban feldolgoznia. Az 1813-i új tanulmányi rend ismét disszertáció írására kötelezi a szigorlót, azzal az engedménnyel, hogy e kötelesség csak azokat érinti, akik már az új rend szerint kezdik meg tanulmányaikat. Így a nyomtatott disszertációk új korszaka csak 1816-ban indul meg, s tart folyamatosan 1849-ig. Jelentős változás áll be 1822-ben: ez évtől kezdve ugyanis az értekezés nyelve az addig kötelező latin mellett magyar, ill. német is lehetett. Elsőként *Terhes Benjámin* élt a lehetőséggel 1822 szeptemberében – értekezése azonban még latinul is megjelent. Az egy év múlva értekező *Kozarics György* azonban már csak magyarul

nyomtatta ki értekezését. A most idézett alapvető orvostörténeti adatok megtalálhatók a recenzált kötet bevezető tanulmányaiban.

Maga a bibliográfiai rész lényegében biobibliográfia, s az alábbi egységes sorrendben foglakozik az adott értekezés szerzőjével s munkájával: A szerző neve – keresztnév az értekezés nyelvén – latin cím – ha van: nemzeti nyelvű cím – a megjelenés helye, éve, nyomdája – terjedelem. Külön bekezdéssel indul a szerző személyét bemutató adatok sora: teljes (esetleg magyarosított) neve, vallása – ez utóbbi feltüntetése bibliográfiai bravúr: a szigorúan katolikus egyetemen a más vallású nemigen számíthatott pl. egyetemi karrierre – születési s halálozási éve (ha ismert). Az életpálya fontosabb állomásai, publikációs aktivitás, prioritások – pl. a 425. disszertáció szerzőjéről, *Knie József Mártonról:* „ő végzett Magyarországon először halott anyán császármetszést" – hozzák emberközelbe az értekező személyét. E biobiliográfiai adatok után *Dörnyei* 6–8 sorban összefoglalja a disszertáció tartalmát, kiemelve mintegy annak „kulcsszavait". Zárójelbe tett rövidítés utal arra, hogy az ismertetett disszertáció melyik könyvtárban található meg.

Az egyes disszertációk szerzőjük nevének kezdőbetűje szerint betűrendbe sorolva következnek – az első kötetben az A-K kezdőbetűjű 483 orvos értekezése – s e kötetben ez az egyetlen módja a visszakeresésnek. A névmutató, földrajzi és intézménymutató, valamint az időrendi és a – talán legfontosabb – tárgymutató a második kötet végén szerepel majd. (Hasznos dolog lett volna ezért a feldolgozott anyagot egy közös kötetben megjelentetni – a második kötet megjelenéséig időrendi mutatóként a Réti-kötet használható).

Kinek ajánlható a *„Régi magyar orvosdoktori értekezések"*? Mindenekelőtt az orvostudomány, az orvosi hivatás/szakma kialakulása, fejlődése iránt érdeklődő (orvos)történészeknek. Számos disszertáció ugyanis bővebb-rövidebb históriai áttekintéssel indul. Így pl. *Bőjthy János* 1836-os magyar értekezése a Jenner-féle vakcináció hőskorát, *Blum Ferenc* (1837) az érvágás történetét, *Csernyei József* (1846) a víz vegyi vizsgálatának fejlődését, *Fortmayer József* (1827) és *Horváth Alajos* (1838) a jód felfedezésének történetét (is) tárgyalja.

Egy tucatnyi értekezés pedig kimondottan orvostörténeti jellegű – ilyen pl. *Cornides Péter* 1839-ben *A keleti dögvészről,* azaz a pestisről írt „történet tani vázolata" vagy *Gartemann János Claudius Galenus* c. disszertációja 1833-ból. Mivel a reformkorban a botanika, zoológia még szerves részét képezték az orvosi tanulmányoknak, több disszertáció szerzője választott magának természettudományi témát. *Gerenday József* 1839-es értekezése a *„Magyar s Dalmát országi kígyókról"* az első magyar nyelven kiadott kígyókkal foglalkozó szakkönyv, melynek tudománytörténeti értékét fokozzák a tárgyalt hüllőket bemutató kőnyomatos táblák. Bőséges forrásanyagot talál magának az orvosi szaknyelv kialakulása iránt érdeklődő kutató is, hiszen a magyar disszertációk többsége a *Bugát* nevével fémjelzett nyelvújítás korában jelent meg. Nem egy értekezés témája számíthat a tágabb értelemben vett kultúrtörténet iránt fogékony olvasó érdeklődésére – így pl. *Edl Kálmán* 1842-es „értekezése a kávéról" vagy *Braun Károly Ágost* „de nicotiana" (azaz a dohányról) szóló munkája 1847-ből.

A krétapapírra nyomott, sajtóhiba nélküli szöveg, az élesen reprodukált illusztrációk – köztük számos reformkori orvos arc- vagy mellképe – csak fokozzák a kötet értékét. Ára csupán első olvasatra tűnik borsosnak, a kötet értékeivel megismerkedve ugyanis gyorsan rájövünk, hogy a *„Régi magyar orvosdoktori értekezések"* forrásértéke forintban nem mérhető. Olyan könyvet tartunk a kezünkben, melyet rövidesen csak „a dörnyei"-ként fog emlegetni az orvostörténeti szakma.

Kiss László dr.

---

25 éves a Debreceni Orvostudományi Egyetem Urológiai Klinikája, 1974–1999.

Debrecen, 1999. 157 oldal

Tartalmában, formájában magas minőségű könyv látott napvilágot Debrecenben, 1999 szeptemberében. *Prof. dr. Fésüs László* akadémikus, rektor, köszöntőjében méltatja az eseményt. Hangsúlyozza az urológia dinamikus fejlődését, kívánva a munkatársak elkötelezettségét. A kötetet *prof. dr. Tóth Csaba* igazgató és *dr. Soltész István* adjunktus szerkesztette. Előbb a tanszékvezetők – *dr. Kelenhegyi Márton, dr. Pintér József, dr. Tóth Csaba* – fényképét látjuk, majd az 1995. óta működő professzor vázolja a korszerű diagnosztikus eljárások meghonosítását, a modern terápiás lehetőségeket, a tudományos munkaprofilokat, a regionális feladatokat. Igen etikusan mutatja be az elődök példás tevékenységét. A régebben és a jelenleg működő orvosok névsorát követően a munkatársak életpályájának vázlatát találjuk. A műtéti tevékenységet az ábrák jól dokumentálják, a negyedszázados tudományos munka összegezése imponáló. Számos videofilmet is készítettek, amelyek az oktatás és továbbképzés kiemelkedő eszközei.

A kötet második felében tudományos közlemények kaptak helyet. Olvashatunk a benignus prostata hyperplasia műtéti kezelésének 25 év alatti szemléletváltozásáról, az ureterosigmoideostomia hazai történetéről, a húgyhólyag daganatok sebészi kezeléséről, a heretumoros betegek gyógykezeléséről, a laeser alkalmazásáról, a stressz incontinentia diagnosztikájáról és terápiájáról, a férfi infertilitasról, a vese- és ureterkövek endoscopos műtéteiről.

A „Záradék". Úgy érzem, tükrözi *dr. Tóth Csaba* egyetemi tanár tanítómestere, *dr. Bugyi István* professzor szellemét, csodálatos szívét-lelkét. Íme, részletek: „A megfeszített klinikai munka akkor nem esik nehezére senkinek, ha oldott légkörben fejtheti ki mindenki a tevékenységét. Alapvető az emberi tisztesség, az őszinteség, a lelkiismeretesség. A humorérzéket nem szabad elnyomni, sőt fejleszteni kell. Akinek nincs humorérzéke, annak még a cukor is keserű. Akikkel elfogadjuk egymást és netán szeretünk is együtt dolgozni, azokkal szívesen megosztjuk szabadidőnket is. Évek óta többen, rendszeresen teniszezünk korra, rangra, beosztásra való tekintet nélkül. Kirándulni is szívesen megyünk családtagjainkkal, gyermekeinkkel együtt. A közös játékok, bográcsban főzés a szabadban, majd evés-ivás, kellemes hangulat, erőt és kedvet ad a munkára."

A könyv végén előbb néhány szakmai jellegű és immár orvostörténelmi jelentőségű fénykép, majd képek a szabadidő közös eltöltéséről.

Köszönjük *dr. Tóth Csaba* professzornak és munkatársainak a kötetet, a gyógyítást, a klinika igazi emberi hangulatát és ezt kívánjuk a következő 25 évre is!

Vértes László dr.

Miért Monopril®

fosinopril

Mert:

- *Bizonyítottan 24 órás hatású vérnyomáscsökkentő*[1]
- *Hatékonysága a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelése során is igazolódott*[2,3,4].
- *A különleges ACE- gátló, amely kompenzációs exkréciós mechanizmussal rendelkezik*[5,6].
- *A legegyszerűbben adagolható ACE-gátló: a kezdő (10mg) és a fenntartó dózis megegyezik mindkét indikációban, idős betegek esetében is.*[7]
- *Különösen jól alkalmazható a vesefunkció beszűkülése mellett.*
  - *Krónikus szívelégtelenségben*
  - *Diabéteszes hipertóniában*
  - *Idős hipertóniásoknál*

Irodalom:

1 *Ford NF, Fulmar IE, Nichola PS, at al, Clin Cardiol 1993; 16:324-330.*

2 *Magnani B, Magelli C,Rulli R, et al, 2nd Meeting of the Working Group in Heart Failure 1977: Abstract P138.*

3 *Brown EJ, Chew PH, Maclean A et al, Am J Cardiol 1995; 75: 596-600.*

4 *Magnani B, Magelli C, Andreoli,L, et al, 2nd Meeting of the Working Group in Heart Failure 1997: Abstract P136.*

5 *Ford NF, Lasseter KC, Van Harken DR, et al. J Clin Pharmacol 1995; 35:145-150.*

6 *Mancia G, Giannattasio C, Grassi G, Am J Hypertens 1997.*

7 *Monopril® Alkalmazási előirat (1898/40/98).*

Bristol-Myers Squibb
Worldwide Medicines Group

Pharmavit Rt/Bristol-Myers Squibb Company
2112 Veresegyház, Lévai u. 5.
Tel.: 06-28-385-960

Pharmavit Rt.
A Bristol-Myers Squibb Company

MOTESZ Kongresszusi Naptár

1999. november 25–27.
Budapest

REHA Hungary '99 – Nemetközi Rehabilitációs Szakkiállítás és Kongresszus
REHA Hungary '99 – International Exhibition and Congress on Rehabilitation
Téma – Topic:
A REHA Hungary – hazánk legnagyobb rehabilitációs szakkiállítása és kongresszusa 1999-ben harmadszor kerül megrendezésre. Az előző évek tapasztalataiból merítve, az érintettek és a kiállító cégek elvárásai alapján a kongresszus új témákkal, a kiállítás bővülő tematikával jelentkezik.
Szakkiállítás – Exhibition:
Szakkiállításunk célja, mint minden évben, a rehabilitáltak számára bemutatni egy könnyebb, minőségibb élet lehetőségét mind a kiállítók által ismertetett eszközök, otthoni és kórházi ápolási felszerelések segítségével, mind pedig a munkavállalási, sportolási, szórakozási lehetőségek bemutatásával.
A szakkiállítás tematikája – Structure of the exhibition:
- járó és mozgássegítő eszközök
- fogyatékosok életminőségét segítő otthoni berendezések
- közlekedés, szállítás, autók
- akadálymentes környezet
- inkontinencia
- otthoni ápolás
- szolgáltatások
- sportolási lehetőségek, speciális sporteszközök
- ortopédiai segédeszközök
- prevenció

- Devices helping walking, moving
- domestic equipments improving quality of life
- transport, traffic, carriage
- barrier free enviroment, enviroment building
- incontinence
- home care
- services
- sports, sporting facilities and equipments
- orthopaedic devices
- prevention

Kongresszus – Congress:
A kongresszus a szakkiállítással párhuzamosan kerül megrendezésre érdekes és aktuális témákkal, az adott tárgy szakértőinek előadásában.
A kongresszus témái – Topics of the congress:
- stroke
- agyi arteriosclerosis, agyi tumorok
- epilepszia
- psychiátriai kórfolyamatok
- magatartászavarok
- alvászavarok
- addikció (az alkohol, a kábítószerek hatása)
- gerincvelői betegségek
- vegetatív idegrendszeri károsodások
- mozgásfogyatékosságok
- magatartási és értelmi zavarok
- neutrogén hólyag

Tudományos információ – Scientific information:
Prof. Dr. Katona Ferenc, Svábhegyi Állami Gyermekgyógyintézet
T.: 275-4499
Szervező – General information:
MOTESZ Kongresszus- és Kiállításszervező Iroda
1051 Budapest, Nádor u. 36. T.: 332-4556, 311-6687, F: 383-7918
E-mail: motesz@elender.hu Internet: http://www.motesz.hu

1999. november 25–27.

A Magyar Szemorvostársaság Retina Szekciójának Tudományos Ülése
Scientific Congress of the Retina Section of the Hungarian Ophthalmic Society
Téma – Topic:
Retina üvegtest betegségei és azok konzervatív és műtéti kezelése.
Tudományos információ – Scientific information::
Dr. Mester Viktória
POTE Szemészeti Klinika
7643 Pécs, Ifjúság u. 13.

1999. november 25–27.
Budapest

A Magyar Üzemegészségügyi Tudományos Társaság Kongresszusa
Congress of the Hungarian Scientific Society for Occupational Health and Medicine
Téma – Topic:
Foglalkozás-egészségügy a harmadik évezredben.
Occupational health and medicine in the thrid millenium.
Tudományos információ – Scientific information:
Dr. Grónai Éva, MÜTT
1097 Budapest, Nagyvárad tér 2. T.: 215-7890/536
Szervező – General information:
Dr. Grónai Éva, MÜTT
1097 Budapest, Nagyvárad tér 2. T.: 215-7890/536

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 1999. július 1. július 31. között törzskönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Forg. hoz. engedély tuljadonos	Hatóanyag(ok) neve	Hatóanyag(ok) mennyisége	Hatástani besorolás
Propofol Abbott 200 mg/20 ml emulzió injekcióhoz/infúzióhoz	Abbott	propofolum	200 mg	érzéstelenítő
Propofol Abbott 500 mg/50 ml emulzió injekcióhoz/infúzióhoz	Abbott	propofolum	500 mg	érzéstelenítő
Propofol Abbott 1000 mg/100 ml emulzió injekcióhoz/infúzióhoz	Abbott	propofolum	1000 mg	érzéstelenítő
Harmonet drazsé	Wyeth	Gestodenum Aethinyloestradiolum	0,075 mg 0,02 mg	fogamzásgátló
Adamon SR 50 mg retard kapszula	Asta Medica	Tramadolium chloratum	50 mg	fájdalomcsillapító
Adamon SR 100 mg retard kapszula	Asta Medica	Tramadolium chloratum	100 mg	fájdalomcsillapító
Adamon SR 150 mg retard kapszula	Asta Medica	Tramadolium chloratum	150 mg	fájdalomcsillapító
Adamon SR 200 mg retard kapszula	Asta Medica	Tramadolium chloratum	200 mg	fájdalomcsillapító
Solpaflex gél	Smith Kline Beecham	ibuprofenum	50 mg	gyulladásgátló
Alphagan szemcsepp	Allergan	Brimodinium tartaricum	2 mg/ml	glaucoma elleni készítmény
Hyzaar 50/12,5 mg filmtabletta	MSD	Losartanum kalicum Hydrochlorothiazidum	50 mg 12,5	angiotensin-konvertáló enzim
Diprivan 1% infúzió fecskendőben	Zeneca	propofolum	10 mg/ml	érzéstelenítő
Diprivan 2% infúzió fecskendőben	Zeneca	propofolum	20 mg/ml	érzéstelenítő
Nitromint 6,5 mg retard tabletta	Egis	nitroglycerinum	6,5 mg/ml	szívbetegségben alkalmazott értágító
Fucidin filmtabletta	Leo	Natrium fusidicum	250 mg	systemás antibakteriális szer
Fucidin por infúzióhoz	Leo	Natrium fusidicum	500 mg	systemás antibakteriális szer
Nebilet tabletta	Berlin Chemie	Nebivololum	5 mg	béta-receptor blokkoló
Naxidin-S 150 mg kapszula	Lilly/Praxico	Nizatidinum	150 mg	peptikus fekély kezelésének gyógyszere
Naxidin-S 300 mg kapszula	Lilly/Praxico	Nizatidinum	300 mg	peptikus fekély kezelésének gyógyszere
Humalog 100 NE/ml pen	Lilly Hungaria Kft.	Lispro inzulin	300 NE	inzulin
Humalog M25 100 NE/ml pen	Lilly Hungaria Kft.	Lispro inzulin	300 NE	inzulin
Humalog M50 100 NE/ml pen	Lilly Hungaria Kft.	Lispro inzulin	300 NE	inzulin
Doxorubicin Ebewe	Ebewe	Doxorubicinum chloratum	10 mg/5 ml	antimetabolit
Doxorubicin Ebewe	Ebewe	Doxorubicinum chloratum	50 mg/25 ml	antimetabolit
Humulin R Pen 100 NE/ml 3,0 ml pen	Lilly	Humán bioszintetikus inzulin	100 NE/m	inzulin
Humulin N Pen 100 NE/ml 3,0 ml pen	Lilly	Humán bioszintetikus inzulin	100 NE/m	inzulin
Humulin M3 (30/70) Pen 100 NE/ml 3,0 ml pen	Lilly	Vízben oldódó inzulin Isophane inzulin	30% 70%	inzulin
Bupren 0,2 mg szublingvális tabletta	ICN Hungary	Buprenorphinum	0,2 mg	fájdalomcsillapító
Methor 15 kapszula	ICN Hungary	Dextromethorphanium bromatum	15 mg	fájdalomcsillapító
Aminoplasmal 15% elektrolit- és szénhidrátmentes infúzió	B. Braun	Aminosavak		plazmapótló
Aminoplasmal 15% E szénhidrátmentes infúzió	B. Braun	Aminosavak		plazmapótló
Requip 0,5 mg tabletta	SmithKline Beecham	Ropinirolum	0,50 mg	Antiparkinson készítmény
Kálium-L-malát „Fresenius" 1 mólos koncentrátum inf.-hoz	Fresenius-Kabi	KOH L-acidum malicum	1,32 g/20 ml 2,682 g/20 ml	plazmapótló
Jodomax tabletta	Selenium pharma	Kalium-jodatum	65 mg	pajzsmirigykészítmény

Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Országos Gyógyszerészeti Intézet forgalomba hozatali engedélyével – az Egészségügyi Közlönyben történő kihirdetése után – kerülhetnek forgalomba.

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

HÍREK

A **Magyar Onkológusok Társasága** (MOT), a XIII. kongresszusát *1999. november 11–13.* között rendezi, nemzetközi részvétellel, Budapesten, a Magyar Kultúra Alapítvány Kongresszusi Központjában (I. ker. Szentháromság tér 6.). A kongresszus megnyitására 1999. november 11-én, csütörtökön délután fél ötkor kerül sor, majd az ünnepélyes záróösszejövetellel november 13-án, szombaton délután fél hatkor fejeződik be.
A kongresszus főtémáját képező emlő daganatokról és a lymphomáról 10 külföldi és 17 hazai onkológus tart referátumot, ezenkívül 160 előadás, ill. poster-bemutatás nyújt betekintést a hazai onkológia helyzetéről. A MOT jelentős eseménye lesz a 42 főnyi vezetőség, a leeendő elnök, továbbá a pénztárosi, főszerkesztői és felügyelői tisztségek megválasztása a november 12-én megtartandó közgyűlésen.
Minden érdeklődőt szívesen vár,
a MOT elnöksége

XIII. ker. Csanády u. elején, 1 szoba + hall, 40 m^2-es, teljesen felújított lakás orvosi rendelőnek kiadó.
Tel.: 329-4433.

Másfél éves, megkímélt, hordozható, kétfejes (hasi, hüvelyi) ultrahang eladó.
Telefon (üzenet): 06/20/9546-304
egész nap.

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvosi rendszer egyben. Az összes jelentést automatikusan elkészíti (50 000 Ft). Karbantartással csak 30 000 Ft!
Kérje ingyenes, postai demoverziónkat.
(1) 256-7076, (20) 9686-373,
(1) 418-0270, (20) 9524-536

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Fővárosi Szent István Kórház** főigazgatója pályázatot hirdet a III. *Belgyógyászati Osztályára szakorvosi munkakörbe.*
Pályázati feltételek: több éves gyakorlattal rendelkező segédorvos is jelentkezhet. Bérezés megegyezés szerint.
A pályázatokat az intézmény címére (1096 Budapest IX., Nagyvárad tér 1.) kérjük benyújtani.

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** (1041 Budapest, Nyár utca 103.) járóbetegellátási igazgatója pályázatot hirdet az *intézet IV. Kerületi Szakrendelő Neurológiai Szakrendelésére 1 fő neurológus orvosi állás* betöltésére.
Pályakezdő, illetve szakvizsga előtt állók jelentkezését is várjuk.
Pályázati feltétel: általános orvosi diploma.
Pályázathoz csatolandó:
- szakmai önéletrajz,
- diploma, szakképesítés hiteles másolata (ha van),
- Magyar Orvosi Kamara tagsági igazolása,
- OONYI-ba vételről szóló dokumentum hiteles másolata,
- három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.

Jelentkezés:
Dr. Kiss Gábor osztályvezető főorvosnál. Telefon: 369-0666 (Városi Kórház 1047 Budapest, Baross u. 69.)

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** kórházi orvos-igazgatója (1041 Budapest, Nyár utca 103.) járóbetegellátási igazgatója pályázatot hirdet az *intézet Sebészeti Osztályára 2 fő sebész orvosi állás* betöltésére.
Pályázathoz csatolandó:
- szakmai önéletrajz,
- diploma, szakképesítés hiteles másolata (ha van),
- Magyar Orvosi Kamara tagsági igazolása,
- OONYI-ba vételről szóló dokumentum hiteles másolata,
- 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.

Jelentkezés: Dr. Krasznai Attila osztályvezető főorvosnál.
Telefon: 369-21-11/1154, 1157.
(1041 Budapest, Nyár utca 103.)

Az **Országos Orvosszakértői Intézet** főigazgatója felvételt hirdet
az 1. sz. Igazgatóságon (Budapesten),
a 3. sz. Igazgatóságon (Debrecenben, Nyíregyházán, Szolnokon),
a 4. sz. Igazgatóságon (Győrben, Veszprémben, Zalaegerszegen),
az 5. sz. Igazgatóságon (Miskolcon),
és a 7. sz. Igazgatóságon (Szegeden, Kecskeméten, Békéscsabán)
orvosszakértői állásra.
Klinikai szakorvosi képesítéssel és legalább 5 éves szakmai gyakorlattal rendelkező orvosok jelentkezését várjuk rövid szakmai önéletrajzzal.
Kinevezés, illetmény a Ktv. szerint.
Jelentkezéseket a Humánpolitikai Főosztályra kérjük (1081 Budapest, Fiumei u. 19/a.
Telefon: 313-0412, Fax: 333-4944).

---

az **Ajkai Magyar Imre Kórház** orvos igazgatója pályázatot hirdet *I. Belgyógyászti Osztályra 2 fő belgyógyász szakorvosi állás* betöltésére. Szakvizsga előtt állók pályázatát is várjuk.
Pályázati feltétel: orvosi diploma, szakorvosi képesítés, Magyar Orvosi Kamarai tagság, orvosok országos nyilvántartásba vétele.
Pályázathoz csatolni kell: szakmai és személyi adatokat tartalmazó önéletrajzot, végzettségről, szakképzettségről szóló okiratot, Orvosi Kamara tagságáról szóló igazolást, orvosnyilvántartás igazolását.
Szakorvosi állás esetében kiemelt bérezés, lakást biztosítunk.
Pályázatot a Magyar Imre Kórház orvos igazgatójához (Ajka, Korányi F. u. 1. 8401) kell benyújtani a megjelenéstől számított 30 napon belül.

Fővárosi Madarász utcai Gyermekkórház-Rendelőintézet pályázatot hirdet *röntgen-szakorvos számára UH képzettséggel.*

Kiemelt bérezés. Nyugdíjas, esetleg részállásban történő alkalmazása is lehetséges.
A pályázatokat dr. Ujváry Marianne röntgen osztályvezető főorvos (1131 Budapest, Madarász u. 22–24. sz.) címére megküldeni.

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** járóbetegellátási orvosigazgatója (1041 Budapest, Nyár utca 103.) pályázatot hirdet az *intézet IV. kerületi Szakrendelő Rheumatologiai Szakrendelés 1 fő szakorvosi állásának* betöltésére.
Szakvizsga előtt állók jelentkezését is várjuk.
Pályázati feltételek:
- általános orvosi diploma,
- rheumatologus szakorvosi képesítés (ha van).

Pályázathoz csatolandó:
- szakmai önéletrajz,
- diploma, szakképesítés hiteles másolata,
- Magyar Orvosi Kamarai tagság igazolása,
- OONYI-ba vételről szóló dokumentum hiteles másolata,
- 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.

Bérezés Kjt. szerint.
Jelentkezés: Dr. Balogh Zsuzsa főorvosnál. Telefon: 369-4777/1647 mellék. (1043 Budapest, Görgey Artur út 30.)

Nógrád megye Önkormányzatának Madzsar József Kórház-Rendelőintézete (Salgótarján, Füleki út 64. 3100) főigazgató pályázatot hirdet az alábbi állások betöltésére:
- *Ideggyógyászat: szakorvos,*
- *Traumatológia: szakorvos,*
- *Urológia: szakorvos,*
- *Radiológia: szakorvos.*

Pályázati feltétel: szakirányú szakorvosi képesítés, illete szakvizsga előtt álló részére is.
Illetmény és lakás megbeszélés tárgya.

Szent Pantaleon Kórház (2400 Dunaújváros, Korányi S. u. 4–6.) főigazgatója pályázatot hirdet az alábbi állások betöltésére:
- *Központi Laboratórium: orvos*

Pályakezdők jelentkezését is várjuk.
Lakhatási lehetőség és bérezés megbeszélés alapján.
- *Csecsemő- és Gyermekosztály: orvos*

Pályázati feltétel;
- csecsemő- és gyermekgyógyászatból szakvizsga,
- gyakorlattal rendelkező pályakezdők is jelentkezhetnek.

Kiemelt bérezés, szolgálati lakás biztosítása.
- *Traumatológia: szakorvos, orvos*

Pályázati feltétel:
- traumatológiából szakvizsga,
- pályakezdők jelentkezését is várjuk.

Kiemelt bérezés, lakás megbeszélés tárgya.
- *Anaesthesiologia és Intenzív Therapia: szakorvos, orvos*

Pályázati feltétel:
- szakvizsga, illetve pályakezdők jelentkezését is várjuk.

Lakhatási lehetőség megbeszélés tárgya. Bérezés: kiemelt osztályos pótlék + munkahelyi pótlék.
- *II. Belgyógyászat: orvos*

Pályázati feltétel:
- szakvizsga, illetve pályakezdők jelentkezését is várjuk.

Lakhatási lehetőség és bérezés megegyezés alapján.
- *Bőr- és Nemibeteggondozó: szakorvos*

Pályázati feltétel: bőrgyógyászatból szakvizsga.
Lakhatási lehetőség és bérezés megegyezés alapján.
- *Radiológia: orvos, szakorvos*

Pályázati feltétel:
- radiológiai szakvizsgálat,
- gyakorlattal rendelkező pályakezdők jelentkezését várjuk,
- CT jártasság előny.

Lakhatási lehetőség, bérezés megegyezés szerint.
- *Fogszabályozási szakrendelés: szakorvos*

Pályázati feltétel:
- fogszabályozástanból szakvizsga.

Lakhatási lehetőség, bérezés megbeszélés tárgyát képezi.
- *Fertőző Osztály: szakorvos, orvos*

Pályázati feltétel:
- fertőző betegségekből szakvizsga,
- pályakezdők jelentkezését is elfogadjuk.

Lakhatási lehetőség, bérezés megegyezés tárgyát képezi.
- *Gyógyszerész*

Pályázati feltétel:
- gyógyszerész diploma,
- orvos-gyógyszerész házaspár előnyben.

Lakhatási lehetőség, bérezés megegyezés tárgyát képezi.
- *Gyógytornász*

Pályázati feltétel:
- gyógytornász diploma.

Lakhatási lehetőség, bérezés megegyezés tárgyát képezi.

Gyöngyösi Pál dr.
orvos igazgató

A **Fővárosi Szent István Kórház** főigazgatója pályázatot hirdet a *Pszichiátriai Osztályon* (Merényi G. Kórház) *szakorvosi* munkakörbe.
Pályázati feltételek: orvosi működéshez szükséges dokumentumok.
Több éves gyakorlattal rendelkező segédorvos is pályázhat.
A pályázatokat az intézmény címére (1096 Budapest IX. Nagyvárad tér 1.) kérjük benyújtani.

Kisteleki Egészségügyi Közhasznú Társaság ügyvezető igazgatója (6760 Kistelek, Kossuth u. 19.) pályázatot hirdet *fül-orr-gégész szakorvosi* állásra.
Pályázati feltétel:
- orvosi diploma,
- szakorvosi oklevél,
- önéletrajz,
- erkölcsi bizonyítvány.

Bérezés: megegyezés szerint.
Pályázati határidő: megjelenést követő 28 napon belül.
Pályázat benyújtása: Dr. Vígh József ügyvezető igazgató úrhoz. (6760 Kistelek, Kossuth u. 19.), tel.: 62-259-611.

Zirc Város Önkormányzata pályázatot hirdet a Zirci Iskolaegészségügyi Szolgálat *iskolafogorvosi állásának* betöltésére közalkalmazotti jogviszonyban.
Pályázati feltételek:
- fogorvosi diploma és gyermekfogászatban való jártasság vagy
- gyermek-fogszakorvosi szakvizsga,
- 2 év szakmai gyakorlat.

Pályázathoz mellékelni kell:
- szakmai önéletrajzot,
- 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt,
- iskolai végzettséget igazoló diploma és szakorvosi végzettséget igazoló oklevél másolatot.

Bérezés: a Kjt. szerint.
Lakást biztosítani nem tudunk.
Pályázat benyújtásának határideje: az Egészségügyi Közlönyben való megjelenéstől számított 30 nap.
Az állás betöltésének ideje:
2000. január 1.
A pályázatot Zirc Város Polgármesteréhez (8420 Zirc, Március 15. tér 1., tel.: 88/414-475) kell benyújtani.

Mit tehet egy fogamzásgátló tabletta egy férfiért?

Sokat, ha az illető nőgyógyász!

„Amikor fogamzásgátlót választok, egyben céget is választok; egy partnert, aki sokat segíthet napi munkámban. Ami miatt a Schering szimpatikus számomra, az a háttérszolgáltatás, amivel a készítményeik mellett segítenek bennünket, orvosokat. Ebbe beletartozik a jó személyes kapcsolat, amit a képviselőjükön keresztül kialakítottak, de az is, hogy odafigyelnek a szép csomagolásra, az apró kiegészítőkre, tájékoztatókra, amit a hölgyek mindig szívesen fogadnak. A Schering Club révén pedig a napi munkában is terhet vesznek le a vállamról, hiszen a hölgyek, akik olvassák ezeket a leveleket, tájékozottabbak, könnyebben szót értünk, több idő jut a vizsgálatra. Így, ha időben végzek, egy fárasztó nap után nekem is marad erőm egy kicsit olvasni kedvenc karosszékemben."

SCHERING fogamzásgátlás

Biztonságban éjjel-nappal.

U 051H

További információval készséggel állunk rendelkezésére: **Schering Kft.**, 1122 Budapest, Maros u. 19-21., tel.: 224-0630, fax: 224-0640

Amaryl®

Glimepirid

1mg, 2mg, 4mg tabletta

Segítség az édes élethez!

Hoechst Marion Roussel

Hoechst Marion Roussel
Szolgáltató Kft.
1036 Budapest, Lajos u. 48-66.
Tel.: 250-8320, Fax: 250-8325

Hoechst

Hoechst Marion Roussel
a Hoechst gyógyszervállalata