

# Orvosi Hetilap

295 Ft

6

99

**A húgysav jelentősége az antioxidációs védelemben**

Staub Mária dr.

275

**KLINIKAI TANULMÁNYOK**

**A csontvesztés mértéke reumatoid arthritiszben**

Náfrádi Lilla dr., Toldy Erzsébet dr., Varga László dr.

281

**ÚJABB MŰTÉTI ELJÁRÁSOK**

**A mitralis insufficiencia műtéti kezelése annuloplasticás öltéssel**

Nagy Zsolt dr., Bódi Annamária dr., Vaszily Miklós dr.,  
Szerafin Tamás dr., Horváth Ambrus dr., Jagamos Endre dr.,  
Horváth Géza dr., Péterffy Árpád dr.

285

**ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK**

**A gyomor ún. mucosa asszociált, MALT lymphoma klinikai sajátosságai**

Udvardy Miklós dr.

291

**HORUS**

**Magyar orvos a múlt századból: Herczegy Mór (1815-1884)**

Kapronczay Károly dr.

295

**A hazai mammográfia rövid története és fejlődése napjainkig**

Székely Miklós dr.

297

**FOLYÓIRATREFERÁTUMOK**

301

**HALOTTAINK**

318

**BESZÁMOLÓK**

319

**HÍREK**

323

**PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK**

325

**OH-QUIZ**

327



Springer

Markusovszky Alapítvány



# 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 – draszté formában,*
- *új, megváltozott csomagolásban kerül forgalomba: könnyen kezelhető szedési sorrend látható a bliszteren és gyógyszer-tartótok is található a dobozban.*

## JÓ VÁLASZTÁS, HISZEN

- *a gyártás kezdete óta közel 1 milliárd darab tablettá 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

# Hungarian Medical Journal

February 7, 1999. Volume 140. No. 6.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

## Uric acid as a scavenger of oxidative stress radicals

Staub, M. 275

### CLINICAL STUDIES

## Measure of bone loss in rheumatoid arthritis

Náfrádi, L., Toldy, E., Varga, L. 281

### NEWER SURGICAL METHODS

## Mitral annuloplasty with a suture technique

Nagy, Zs., Bódi, A., Vaszily, M., Szerafin, T., Horváth, A., Jagamos, E., Horváth, G., Péterffy, Á. 285

### REVIEW ARTICLES

## Gastric MALT lymphoma, clinical features

Udvardy, M. 291

### HORUS

## A Hungarian doctor from the last century: Mór Herczegy (1815-1884)

Kapronczay, K. 295

## Short history of mammography and its development to nowadays

Székelly, M. 297

### FROM THE LITERATURE

301

### IN MEMORIAM

318

### CONGRESS REPORTS

319

### NEWS

323

### OH-QUIZ

327

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 6. szám - 1999. február 7.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TU DOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította - Established by  
MARKUSOVSKY 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 Géznáné 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 Sótónyi Péter dr.

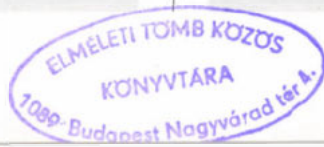
Elnök - President

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.  
Levél cím: Budapest, Pf.: 94. 1327.

A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója  
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.  
Levél cím: 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. 5447  
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató  
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002



# CSAK BÁTRAN!

## MYDETON®

tolperizon

50 mg, 150 mg filmtabletta, inj.

### Centrális támadáspontú izomrelaxáns.

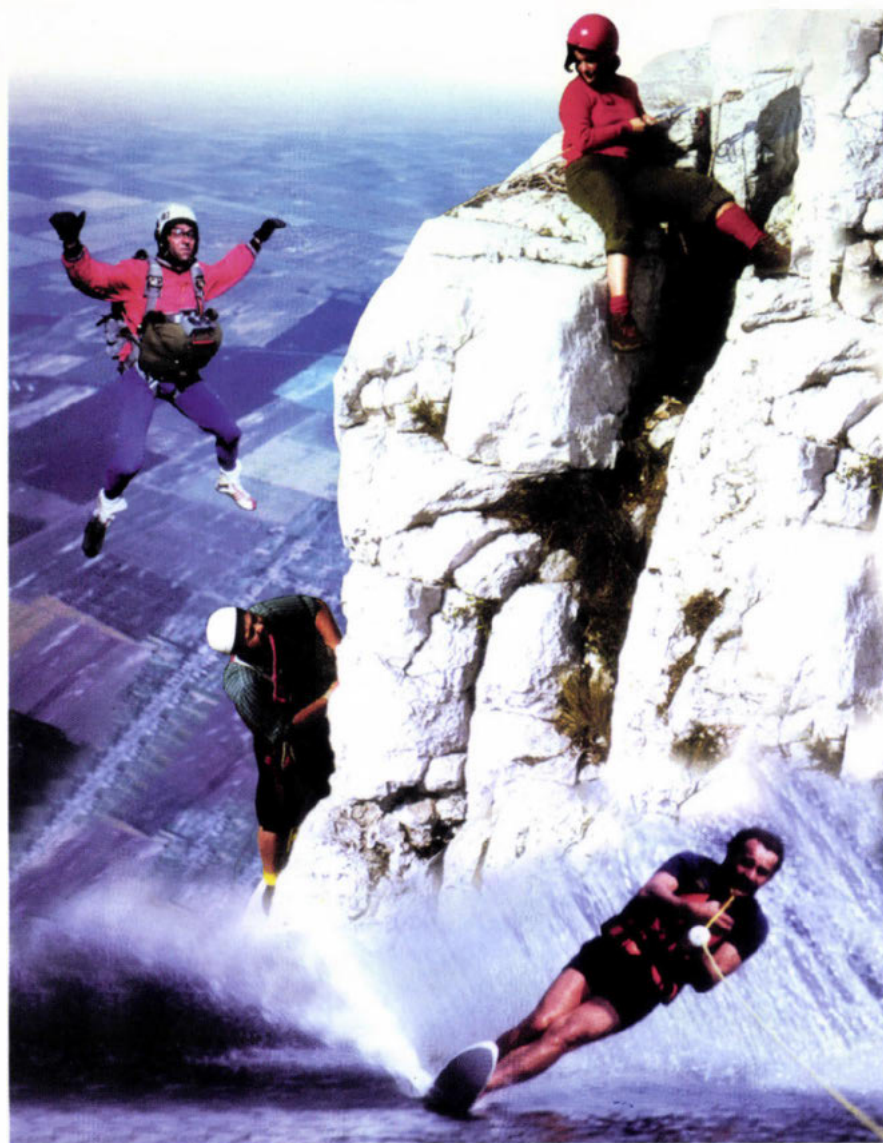
Fokozza a perifériás véráramlást.

Javallatok:

1. Organikus neurológiai megbetegedések következtében létrejött izomszpaszus
2. Mozgásszervi megbetegedésekhez kapcsolódó fokozott izomtónus
3. Rehabilitáció
4. Perifériás keringési megbetegedések

**A MYDETON terápia előnyei:**

- **nincs szedatív hatása**
- alkalmazásával a klinikai tapasztalatok alapján csökkenthető a szükséges szteroid és nem-szteroid gyulladáscsökkentők dózisa
- **nincs ismert vese- és májkárosító hatása, és nem befolyásolja a vérképzőrendszert**
- a betegek nem szükséges rendszeres laboratóriumi ellenőrzésre járnak
- **nincs ismert interakció, jól kombinálható szedatívumokkal, hypnotikumokkal, trankvillánsokkal**
- alkalmazása alatt a beteg vezethet járművet
- a mozgáskoordinációt terápiás adagokban nem befolyásolja
- nem potenciózza az alkohol hatását
- személyre szabott terápia (150-450 mg/nap)



Bővebb információért, kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást!



RICHTER GEDEON RT.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5780

# A húgysav jelentősége az antioxidációs védelemben

Staub Mária dr.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézete  
(igazgató: Mandl József dr.)

A vér magasabb húgysavkoncentrációját mindeddig anyagcsere-egyensúly zavarokkal magyaráztuk, amelyekben felhalmozódik a purin nukleotidok katabolizmusának ezen végterméke. Az utóbbi évek megfigyelései és vizsgálatai mutattak rá, hogy a húgysav fontos védelmet nyújt a szervezetet folyamatosan érő oxidatív stressz ellen. Ezt a védő szerepet számos kísérlet igazolta: a húgysav *in vitro* rendszerekben megvédte a biológiai molekulákat az oxidációs hatásoktól, állatokban pedig kivédte a kísérletes úton létrehozott encephalomyelitist. Számos jel mutat arra, hogy a húgysav részt vesz a sclerosis multiplexben kialakuló agyi károsodásokban is: 20 millió beteg adatai kizárják a sclerosis multiplex és a hyperurikaemia együttes előfordulását.

**Kulcsszavak:** húgysav, oxidatív stressz, gyökök

**Uric acid as a scavenger of oxidative stress radicals.** Uric acid, the naturally occurring product of purine metabolism, is widely used as a diagnostic parameter in different diseases. The concentration of uric acid may vary between broad ranges without causing symptoms, like idiopathic hyperuricemia, which behind metabolic disorders was always suggested. Recently the uric acid has been shown as a strong scavenger of oxidative stress molecules or radicals. Uric acid was successfully used to treat experimental allergic encephalomyelitis, the mouse model of multiple sclerosis (M. S.). It was shown, that patients with multiple sclerosis had significantly lower levels of serum uric acid than the control persons. In addition, statistical evaluation of more than 20 million patient records for the incidence of MS and hyperuricemic gout revealed, that the hyperuricemia may protect against MS.

**Key words:** uric acid, scavenger of oxidative stress molecules

## A húgysav keletkezése

A főemlősökben, a purin nukleotidok (ATP, GTP) húgysav formájában ürülnek ki a szervezetből. A purin nukleotidok két forrásból származnak: 1. a tápanyagok nukleinsav tartalmából (RNS, DNS) és 2. a *de novo* bioszintézis során egyéb kis molekulákból (szénhidrátok, aminosavak stb.) keletkeznek. A táplálék-DNS-t, illetve RNS-t a pancreasban szintetizálódó DNS-áz és RNS-áz bontja ribo- és dezoxiribo-nukleotid-monofoszfátokká (dNMP és NMP). Foszfátok eltávolítják a foszfát észteret, majd a nukleozidokról (vagy nukleotidokról) hidrolitikus dezaminázok eltávolítják az aminocsoportot. A kilenc atomból felépülő puringyűrű nem bomlik fel, hanem több enzimatis lépéssel oxidálódik először xantinná, majd a purinanyagcsere végtermékévé, 2,6,8-trioxo-purinná azaz húgysavvá (1. ábra).

A húgysav xantinból és hipoxantinból egyetlen enzim, a xantin-oxidáz segítségével keletkezik. Ez az enzim funkciójában és reakció-mechanizmusában hasonlít a mono-oxigenázokhoz, amelyek a biotranszformációban, a máj méregtelenítési folyamataiban szerepelnek. Az enzim molekuláris oxigént használ az oxidálási reakcióban, FAD koenzim, Fe és Mo fémek szükségesek működéséhez.

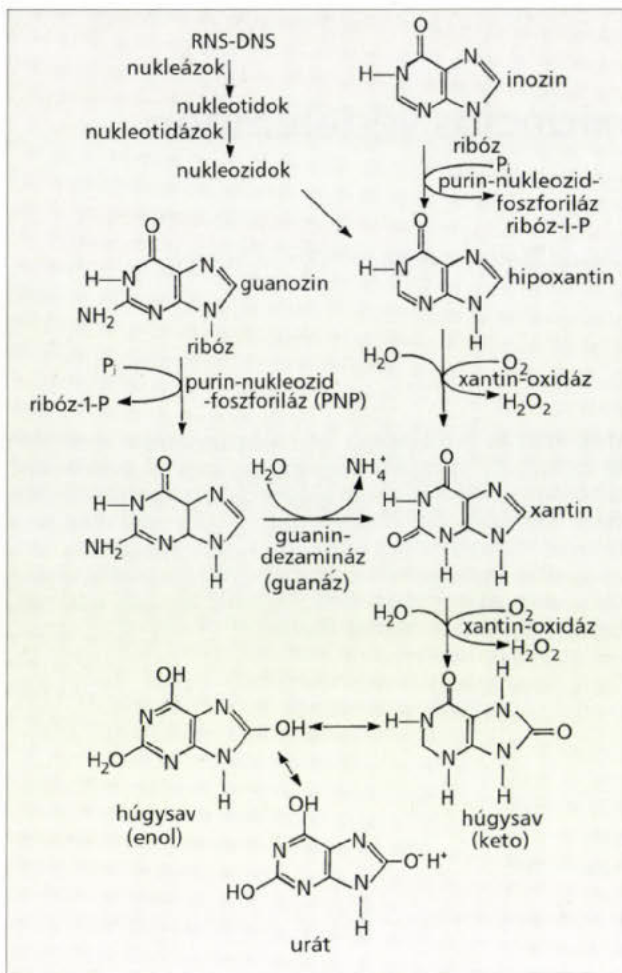
A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány

A reakció során szuperoxid-anion ( $2O_2^-$ ), majd hidrogén-peroxid ( $H_2O_2$ ) keletkezik. A hidrogén-peroxid Fe(II) jelenlétében hidroxil-ionná, hidroxilgyökké és Fe(III)-má oxidálódik. Ezek a reakcióképes gyökök számos szöveti, így gyulladásozós reakciókban is keletkeznek, és szöveti károsodásokat okoznak. Eliminálásukra védekező mechanizmusok fejlődtek ki, az oxidatív stressz elleni védekezés reakciói.

A xantin-oxidáz enzim az emberben csaknem kizárólag a májban és a vékonybélben található. Májban az enzimet a sinusokat borító sejtekben tudták kimutatni immunhisztokémiai módszerrel az endothelben is találtak enzimfehérjét. A xantin-oxidáz enzim hiánya esetén emberben a purinanyagcsere végterméke a xantin, a betegséget xantinuriának nevezik, xantinkövek keletkeznek a vesékben (2, 3, 9).

## A szabad gyökök normális biokémiai reakciókban is keletkeznek

A normális biológiai folyamatokban, a reakciók során szabad, reaktív gyökök keletkezését számos esetben bizonyították. Ilyen reakciók az arachidonsavból kiinduló eikozanoidok szintézise, a ciklooxygenáz, lipooxygenáz enzimek katalizálta reakciók során a prosztaglandinok, prosztaciklinek és tromboxánok szintézise. Tirozil szabadgyökök keletkezik például a dezoxiribonukleotidokat



1. ábra: A purin nukleozidok lebomlása: a húgysav képződése

előállító ribonukleotid redukáz reakció során az osztozó sejtekben. Mikroorganizmusok inváziója ellen a neutrophil- és macrophage-sejtek is szuperoxid-gyökökkel védekeznek. Az értónust szabályozó fontos szerepe van a nitrogén-monoxid (NO) molekulának, amelyik szintén reakcióba tud lépni a környezetével, peroxi-nitrit is keletkezhet, ami fehérjékre vihet nitrát csoportokat (10-12).

Ha a felsorolt folyamatok kiszabadulnak a szigorú kontroll alól, súlyos molekuláris károsodásokat okozhatnak a szabad gyökök felhalmozódása révén, amelyekkel szemben a szervezet *antioxidáns védekező mechanizmusokat* fejlesztett ki. A kóros elváltozások akkor alakulnak ki, ha felborul az egyensúly a reaktív gyökök termelése és a védekező reakciók között.

A sejtekben keletkeznek olyan oxidáló molekulák, amelyek ugyan nem szabad gyökök, de potenciálisan mégis káros anyagok, ilyenek a hidrogén-peroxid, a hipoklóros-sav, az ózon és az atomos oxigén (singlet oxigén). Az oxigén toxikus hatásának legfőbb oka a nagyfokú elektronaffinitás, amivel változatos szerkezetű, káros reaktív gyököket tud produkálni. A legjelentősebb ezek közül a szuperoxid-gyök ( $2O_2^-$ ), amelyik elsősorban a mitochondriális és mikroszomális elektrontranszportláncban keletkezik, úgy, hogy egy-egy elektron „kiszökik” a láncból és találkozik az oxigénnel. Kimutatták, hogy neutrophilokban, macrophagokban és számos egyéb sejtben is, így pl. endothelsejtben a xantin-oxidáz enzim működése során is ke-

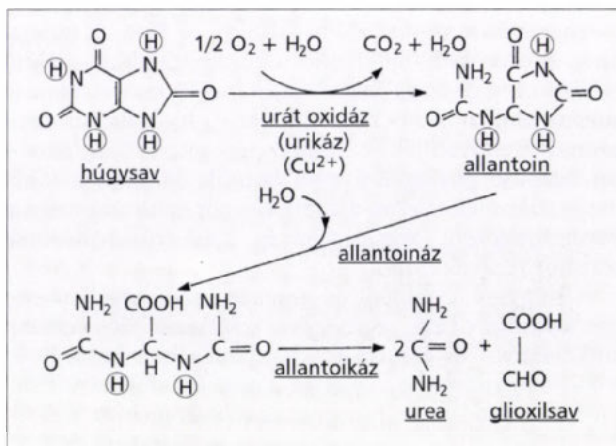
letkezhet. A szuperoxid eliminálásáért a *szuperoxid diszmutáz* enzim felelős, amelyik minden aerob sejtben megtalálható. A szuperoxidot hidrogén-peroxiddá és  $O_2$ -vé alakítja. A hidrogén-peroxid nem szabad gyök, viszonylag stabil molekula, tehát nem reagál azonnal a környezetével. Toxikussá akkor válik, ha kapcsolatba kerül:

- a vas vagy réz ún. szabad vagy kis molsúlyú kelátjaival, ekkor reakcióképes hidroxil-gyökök keletkeznek;
- hem-tartalmú fehérjékkel, ekkor a ferro-vasból magasabb koordinációs számú ún. „ferril” származékok keletkeznek, amelyek biológiai funkciójukat nem tudják már ellátni, de káros reakciókban vehetnek részt.

A rendkívül reakcióképes oxigén szabad gyököket tartjuk napjainkban a kémiai molekula-károsodások következményeként kialakuló állapotok, így a rák, a szív-koszorúér-betegségek, az öregedés stb. fő okainak. A károsodás elindítója a membrán-lipidek peroxidációja, amely során további számos reakcióképes anyag keletkezik, mint a hidro-peroxidok, szabad gyökök, aldehidek és epoxidok. Ezek a reaktív anyagok, gyökök a sejtben a DNS-sel, RNS-sel és fehérjékkel reagálnak, károsítják a membránokat stb. Az aerob szervezetek számos védekező mechanizmust fejlesztettek ki az oxidatív stressz kivédésére. Ezek közé tartozik a *szuperoxid diszmutáz* enzim, a szelént tartalmazó *glutathion peroxidáz* (23, 24). Ilyen hatásuk van továbbá az antioxidáns és gyökfogó molekuláknak, mint az  $\alpha$ -tokoferolnak (E-vitamin), a  $\beta$ -karotinoidoknak a sejt apoláris, lipid molekuláiban és az aszkorbinsavnak a poláris, vizes fázisban (24). Ezeket a védekező mechanizmusokat tartják ma a legfontosabbnak a rák kialakulásának megelőzésében, molekulavédő és élettartam hosszabbító folyamatokban.

## A húgysav csak a főemlősökben, az evolúciós lánc végén jelenik meg

Az evolúció során a legtöbb élőlényben a purin nukleotidok kisebb molekulákká bomlanak le, így ürülnek a szervezetből. A főemlősök májából hiányzik az az enzim, amelyik a húgysav purin gyűrűjét el tudja hasítani, míg a legtöbb emlősben a purin anyagcsere végterméke az allantoin, amit az urát oxidáz (urikáz) állít elő (2. ábra).



2. ábra: A húgysav oxidálása

Egyes fajokban az ureáz enzim az ureát ammóniára és széndioxidra bontja tovább. A nyolcvanas években kezdtek el foglalkozni azzal, hogy mi lehetett az evolúciós célszerűség ab-

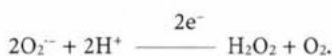
ban, hogy a purin nukleotidok csaknem változatlanul ürülnek ki a szervezetből, eltűnik a főemlősök májából az urát oxidáz (urikáz) enzim. Az evolúció során a félmajmok kiválásától számított 60 millió év alatt jelentősen megnőtt az emlősök élet-tartama, miközben párhuzamosan csökkent a rák előfordulási gyakorisága, a rövid élettartamú emlősökkel összehasonlítva. Az életkor növekedése és a korral összefüggő rák incidencia csökkenése hátterében a legnagyobb valószínűséggel az oxidációs reakciókkal szemben kifejlődött hatékony védekező mechanizmusok állnak (2), ezek közé sorolják az utóbbi években a húgysav-produkciót is a főemlősökben.

## Min alapszik a húgysav antioxidáns hatása?

Mint láttuk, az evolúció során a legtöbb élőlényben a purin nukleotidok végterméke nem a húgysav, hanem az *allantoin*, ami az urát oxidáz (urikáz) hatására keletkezik a májban, illetve tovább oxidálódva 2 mol urea és 1 mol glioxilsav keletkezik, ezek ürülnek más szervezetekből (2. ábra). Felmerül a kérdés, hogy erőlyes oxidáció hatására, enzimkatalízis nélkül oxidálható-e a húgysav és mi az oxidációs reakció végterméke? *Howell és Wynngaarde* 1960-ban (13) kimutatták, hogy az oxidált hemoglobin (methemoglobin) vagy hematin és a hidrogén-peroxid együtt képes a húgysavat allantoinná oxidálni. Közti terméként „hem-peroxid” és első lépésben egy urát-gyök keletkezését feltételezik, majd ezután hasadna a puringyűrű. Hasonlóképpen reagál az oxidált hemoglobinnal az aszkorbinsav is; hidrogén-peroxid helyett más szerves peroxid típusú vegyület is részt vehet a reakcióban.

## A húgysav védő szerepe a vérben

Számos hem-tartalmú fehérje és enzim hidrogén-peroxid vagy más szerves peroxid jelenlétében oxidálni képes a húgysavat, ezek között a legjelentősebbek a hemoglobin, kataláz, mieloperoxidáz, citokrom-c és a prosztataglandin-hidroperoxidáz (25). Emberben ezek közül a fehérjék közül a hemoglobin (Hb) a legfontosabb, mivel 750 g-ot tartalmaz a szervezet. Naponta a teljes Hb kb. 3%-a (22 g) autooxidációt szenved és oxigén szállításra alkalmatlan methemoglobinná és a rendkívül káros szuperoxiddá ( $2O_2^-$ ) alakul. A szuperoxid eliminálására szolgál a szuperoxid diszmutáz enzim. A reakció során két proton és két elektron segítségével hidrogén-peroxid és  $O_2$  keletkezik.



A hidrogén-peroxid és a lipidperoxidok reagálnak a hem-vassal, és változatos szerkezetű ún. „oxo-hem” oxidáló hatású ún. „ferril-hem” kelátokat hozhatnak létre a hemoglobinnal és minden hem tartalmú enzimből (citokromok, kataláz, peroxidázok stb.). Az „oxo-hem” fehérjék tehető felelőssé a membránlipidek peroxidációjáért (öregedés), amely súlyos esetben haemolysishez vezethet.

Az oxidációs folyamatok ellensúlyozására számos védekező mechanizmus alakult ki az evolúció során. A *methemoglobin reduktáz* (NADH) egészséges szervezetben 1% alatt tartja az oxidált hemoglobint, a *glutathion peroxidáz* (NADPH) a hidrogén-peroxidokat redukálja.

Az utóbbi évek megfigyelései hívták fel a figyelmet arra, hogy az oxidációs stressz kivédésében a húgysav (urát) is fontos. Kísérletesen bizonyították, hogy a húgysav hatékonyabb „gyökfogyó” és védő molekula az oxidációs reakciókban, mint a DNS-ben előforduló nukleozidok (dC, dA, dG, dT), sőt, hatékonyabb, mint az aszkorbinsav. A húgysavnak ezt a szerepét az alábbi reakciókban bizonyították:

- atomos oxigén károsító hatásának kivédése;
- hidroxilgyökök hatásának kivédése;
- methemoglobin és peroxid hatásának kivédése;
- lipidperoxidáció kivédése erythrocyta membránban,
- peroxidokkal kiváltott lízis kivédése ép erythrocyták esetében.

*Bruce Ames*, aki évtizedeken keresztül a DNS kémiai károsodásával, a mutációkkal foglalkozott, 1981-ben munkatársaival együtt (2) meggyőzően bizonyította, hogy a húgysav/urát hatékonyan oxidálható különféle izolált rendszerekben, azaz védi a létfontosságú molekulákat a hasonló reakcióktól, *puffer szerepet játszik az oxidációs stresszel szemben*. Ilyen körülmények között a húgysav az erőlyes oxidáció, vagy az „oxo-hem” katalízis hatására feltehetően allantoinná alakul, amit az utóbbi esetben egyértelműen bizonyítottak (13). Az allantoin az emberi szervezetben is jelen van (kb. 25 mg) annak ellenére, hogy az urát oxidáz (urikáz) nem mutatható ki a májban. Az allantoin szint változása a nem enzimatis urát oxidáció, azaz az oxidációs stressz figyelemre méltó indikátora lehet.

## A vér húgysav és aszkorbinsav szintjének változása az evolúció során

A vér húgysav szintje a főemlősökben eléri az oldékonyság felső határát, átlagosan 5 mg/100 ml, az emlősök legnagyobb részében, a félmajmokban ez az érték ennek csak egy tizede, 0,5 mg/100 ml (3, 19, 21). A vér urátszint emelkedése az evolúciós láncban kb. 60 millió évvel ezelőtt indult el, az élettartam és az agy növekedésével együtt haladva. Az ember és az emberszabású majmok elvesztették képességüket az urát oxidálására, az urikáz aktivitás eltűnt a májukból, ezzel párhuzamosan emelkedett 10× magasabbra az urát koncentráció a vérben (34). Ezekben a fajokban jelent meg egy új tulajdonság: veséjük reabszorbeálja a húgysav 90%-át. A vesében történő reabszorpció is fontos a vér urát szintjének fenntartásában. Vannak olyan betegek, akikben ez a képesség genetikailag károsodott, ezek húgysav szintje 0,2–1,8 mg/100 ml-re csökkenhet. Érdekes párhuzamos egybeesést mutat az aszkorbinsav szintetizáló képesség eltűnése és a húgysavszint emelkedése az evolúció során. Az előmajmok még tudnak aszkorbinsavat szintetizálni, de ez a tulajdonság már nincs meg a fejlettebb majmokban. Feltételezik, hogy az aszkorbinsav bizonyos szerepét a húgysav vette át az evolúció során, viszont az aszkorbinsav antioxidáns szerepe egyes reakciókban megmaradt, pl. az idegrendszerben (6, 7).

## A vér húgysav koncentrációját számos tényező befolyásolja

A húgysav részben a táplálék nukleinsavainak bomlásából részben a purin nukleotidok de novo szintéziséből származik. Purinszegény diétával a húgysavszint kb. 35%-kal csökkenthető csak, élesztő RNS fogyasztásával pedig egy limitált szintig növelhető (1 mg/100 ml a növekedés 1 g RNS napi fogyasztásánál, de ez az emelkedés 8 g RNS-ig tart) (3, 4).

A húgysav a szervezetben uralkodó pH 7,4-nél Na-sója formájában fordul elő (pK: 5,8). Férfiakban a húgysavkoncentráció a maximális oldhatóság (oldékonyság) felső határát éri el (2,6–7,6 mg/100 ml: 160–450  $\mu$ M), az oldékonyság 7 mg/100 ml. Ha a koncentráció ezen érték

főle emelkedik, urátkristályok válnak ki az ízületi folyadékokban, szövetekben, a vesékben, és ilyenkor *hyperurikaemia*ról, ill. *köszvényről* beszélünk (9, 19, 35). A nőkben alacsonyabb a húgysavszint (2–5,7 mg/100 ml: 120–340 µM), tovább csökken a terhesség első szakaszában és emelkedik a menopausa után. A szervezet urát poolja 1200 mg körüli érték, és a napi ürítés kb. 500 mg.

## Húgysavszint növekedhet fiziológias körülmények között

Fokozott fizikai tréning alatt fokozott lipidperoxidációt figyeltek meg (2), továbbá az is ismert, hogy fokozott izommunka hatására nő a vérben a húgysav-koncentráció, feltehetően a fokozott oxidatív stressz kompenzálására. Feltételezik, hogy a fokozott anaerob glikolízis miatt ilyenkor megnövekszik a laktát és a hidroxibutirát koncentráció, ez csökkenti a vesékben az urát visszaszívódást, ezért emelkedik az izommunka hatására a vérben a húgysavszint (7). Alkoholos mérgezésben, elhízásban, ólommérgezésben és egyéb toxikus állapotokban is emelkedett a húgysavszint és ezekben az állapotokban a lipidperoxidáció is növekedett (7).

## A húgysav az emésztőrendszerben és az agyban

A nyál is tekintélyes mennyiségű húgysavat tartalmaz (3 mg és 2 mg/100 ml férfi, ill. nő), a gyomornedv, pancreas- és bélmedv is tartalmaz húgysavat. A teljes húgysavkészlet egyharmada az emésztőtraktusból újra visszaszívódik.

Mint ismert, a felvett összes oxigén 20%-a az agyban használatos fel, amely szervben a lipidek dominálnak, és magas a telítetlen kötések tartalmazó foszfolipidek aránya. Ebből következtethető, hogy az antioxidációs védekező mechanizmusokra fontos szerep hárul ebben a szervben. A cerebroszpinális folyadékban ugyanakkor a húgysav-koncentráció csak 7%-a a vér húgysav koncentrációjának, 0,3 mg/100 ml, viszont az aszkorbinsav-koncentráció annyi, mint a vérben: 1,8 mg/100 ml. *Ebből valószínűsíthető, hogy az agyban a fő antioxidáns a C-vitamin* (20, 26, 29). Számosan foglalkoztak az uratszint és az intelligencia kérdésével, abból kiindulva, hogy szellemi nagyságok között gyakran fordult elő köszvény, illetve hyperurikaemia. A szakkönyvek gyakran sorolják fel a világhírű köszvényeseket ennek az elképzelésnek az alátámasztására (19, 22, 26). A teljesség igénye nélkül, néhány híres „köszvényes” a külföldiek között: Charles Darwin, Kolumbusz Kristóf, Casanova, Cromwell, Immanuel Kant, Luther Márton, Morus Tamás, Nagy Sándor, Newton, Widal K. Basedow, IV. Henrik, VIII. Henrik, V. Károly, Rettegett Iván, Jan Sobieski. A magyarok között: Mátyás király, Bethlen Miklós, Könyves Kálmán, Pázmány Péter... a sor bizonyára folytatható lenne.

A kérdés eldöntésére még sok-sok kísérleti munkára van szükség: milyen kapcsolat van az agyi funkciók és a húgysav metabolizmus között?

## A húgysav jelentősége experimentális allergiás encephalomyelitis (EAE)-ben és sclerosis multiplexben (MS)

Az oxidációs stressz hatásmechanizmusának vizsgálatában egyre szélesebb körben vizsgálják a húgysav szerepét.

Az experimentális allergiás encephalomyelitis (EAE) egerben kifejlesztett modellbetegség, amely kifejezett idegrendszeri tünetek, progresszív végtagbénulások után 20–30 nap alatt az esetek 80%-ában az állatok pusztulásához vezet. A betegségnek akut és krónikus formája is van, a kórformát immunizálással, több lépésben hozzák létre. Az állatokat ún. „proteinlipid peptidokkal”, így pl. a myelin bázikus fehérjével immunizálják először, majd utána kétszer pertussis toxinnal. A klinikai tünetek kifejlődését egy séma alapján követik, a tünetek kifejlődését, valamint a túlélési %-ot a kezelések függvényében analizálják (10, 11, 12).

A betegségre a macrophag/monocytá sejtek elszaporodása jellemző a központi idegrendszerben (CNS), továbbá korrelációt találtak a nitrogén-monoxid (NO) és a keletkezéséért felelős NOS-2 enzim megjelenése, és a betegség (11) tüneteinek fellépése között. Számos vizsgálattal támasztották alá, hogy az indukálható NO-szintézis meghatározó jelentősége van az EAE patogenezisében, az enzim gátlása után nem alakulnak ki a toxikus tünetek. Kimutatták, hogy a NO-nál toxikusabb, erősebben oxidáló anyag(ok) is keletkezik(nek) a gyulladásozó reakció során (10). A NO reagál a szuperoxiddal (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) és a nagyon toxikus *peroxi-nitrit* (ONOO) keletkezik. Ez az agresszív vegyület lipidperoxidációt, a tirozin és cisztein aminosavak nitrálását (11, 12) és feltehetően számos, eddig fel nem derített kémiai reakciót indít el, amiben a szuperoxid-diszmutáz is részt vesz. Kimutatták, hogy a *húgysav szelektíven reagál a peroxi-nitrittel, inaktíválja azt, megszünteti az EAE betegség agresszív formáját* (12, 33). A húgysav hatékony gyökfogó molekulának bizonyult a peroxi-nitrit esetében, de nem reagál a NO-dal, amit stimulált monocytákban mutattak ki. Az EAE betegség krónikus formáját a húgysav nagyon jól befolyásolta, dózistól függően védte ki a bénulásokat, növelte az állatok túlélését (12). A szerzők peroxi-nitrit toxikus hatását tételezik fel a sclerosis multiplex (SM) kórképben is, hiszen nitro-tirozint találtak az SM plakkokban (10), továbbá nitro-ciszteint mutattak ki a betegek szérumban (5). A szerzők szignifikánsan *alacsonyabb húgysavszintet találtak a SM betegekben*, mint az egyéb neurológiai betegekben. Feltételezik, hogy a toxikus peroxi-nitrit miatt alacsony a húgysav-koncentráció (allantoinná oxidálódott), következképpen emiatt károsodik az agy. Megvizsgálták a SM (34 607 eset) és a köszvény (hyperurikaemia, 36 733 eset) együttes előfordulásának gyakoriságát. Azt találták, hogy a két kórkép gyakorlatilag kizárja egymást (12).

## A húgysavszint-növekedés káros következményei

Az élő szervezet normális működése az enzimek, a sejtek, az összetett fiziológiai folyamatok működésének egyensúlyát jelenti. Mindenből csak annyi keletkezhet, amennyire szükség van. Ha több termelődik, a szigorú egyensúly felborul, a szervezet megbetegszik. Különösen igaz ez a húgysav esetében, mivel egy rosszul oldódó molekuláról van szó, amely a vér pH értékénél gyakorlatilag telített oldatot képez, különösen férfiakban (7 mg/100 ml). A vér és a testnedvek húgysavtartalmát két alapvető körülmény határozza meg:

- a húgysavtermelés,
- a húgysavkiválasztás.

Mindkét folyamat rendkívül összetett, a két folyamat egyensúlyának felborulása számos kórformában nyilvánul meg. Ezek közül a legjelentősebb az esszenciális hyperurikaemia, a köszvény és köszvényes tünetcsoport. A húgysavszint-emelkedés számos, nem nukleotid anyagcserét érintő betegségnek is kísérője, így *fruktóz intoleranciában* (9, 16, 19), *zsírsav oxidációs enzimdefektusban* [medium chain acil-CoA dehidrogenáz (23)], *tumorlízis-szindrómában*, *alkoholizmusban* (7, 9) stb.



A nukleotid anyagcsere fontos a foetalis életben is, erre utalnak azok az enzimdefektusok, amelyek súlyos magzati károsodáshoz vezetnek. Ilyen a *Lesh-Nyhan-szindróma*, amelyben az idegrendszeri tünetek mellett jellemző a magas húgysavszint. A hyperurikaemiáról és a köszvényről számos kiváló munka jelent meg (7, 9, 19, 35), ezen a helyen csak a hajból történő nem invazív húgysav-koncentráció meghatározására hívom fel a figyelmet (15). Hajmintákból kivonják a húgysavat és urikáz módszerrel mérik, amely jól korrelál a vér húgysavszintjével. Ez a módszer olcsóbbá és egyszerűbbé teszi a húgysavmérést.

A nem inzulinfüggő diabetes mellitus (NIDDM) esetében azt találták, hogy az *emelkedett húgysavszinttel szignifikánsan korrelál a stroke előfordulási valószínűség*, nincs korreláció a cardiovascularis betegséggel (17). Nem tesz említést a közlemény a betegek aszkorbinsav szintjéről, érdekes lenne ebben a vonatkozásban is kiterjeszteni a vizsgálatokat.

A nukleotid anyagcsere-eltérések közül a legrégibb óta ismert betegségek közé tartozik a *köszvény*, egyik legfontosabb oka a fokozott húgysavprodukciónak. A többi, nukleotidokra vonatkozó betegségcsoport feltérképezésére most szerveződik Európai Hálózat az Európai Unió támogatásával (EC Project: BMH4-CT98-3079).

**Köszönetnyilvánítás:** Munkánkat támogatták: az EC Project MH1-CT92-11440, 940304, BMH4-CT96-0479, OMFB-E0019, OTKA-06229 és az ETT.

**IRODALOM:** 1. *Akaike, T., Noguchi, Y., Suga, M. és mtsai:* Pathogenesis of Influenza Virus Induced Pneumonia Involvement of Both Nitric-Oxide and Oxygen Radicals. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1996, 93, 2448-2453. - 2. *Ames, B. N., Cathcart, R., Schwiers, E. és mtsai:* Uric-Acid Provides an Antioxidant Defense in Human Against Oxidant-Caused and Radical-Caused Aging and Cancer - A Hypothesis. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1981, 78, 6858-6862. - 3. *Becker, A., Roessler, B. J.:* Hyperuricemia and Gout. In 7th edition The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases Vol. II. Chapter 49. 1996, 1655-1677. old. - 4. *Beckman, J. S., Y. E., Y. Z., Anderson, P. G. és mtsai:* Extensive Nitration of Protein Tyrosines in Human Atherosclerosis Detected by Immunohistochemistry. Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1994, 375, 81-88. - 5. *Boullerne, A. L., Petry, K. G., Meynard, M. és mtsai:* Indirect Evidence for Nitric-Oxide Involvement in Multiple-Sclerosis by Characterization of Circulating Antibodies Directed Against Conjugated S-Nitrosocysteine. J. Neuroimmunol., 1995, 60, 117-24. - 6. *Campbell, G. D., Steinberg, M. H., Bower, J. D.:* Ascorbic acid-induced hemolysis in G-6-PD deficiency. Ann. Intern. Med., 1975, 82, 810. - 7. *Emmerson, B. T.:* In Uric Acid, Handbook of Experimental Pharmacology, eds. Kelley, W. N. and Weiner, I. M. (Springer, New York), 1978, 51, 287-324. - 8. *Glassmann, E.:* The biochemistry of learning: evolution of the role of RNA and protein. Annu. Rev. Biochem., 1969, 37, 605-645. - 9. *Gresser, U.:* In Molecular Genetics, Biochemistry and Clinical Aspects of Inherited Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism Ed.: U. Gressler, Springer Verlag, 1993. Hyperuricemia and Gout Caused by a Defect in Renal Transport, 61-73. old. - 10. *Hooper, D. C., Bagasra, O., Marini, J. C. és mtsai:* Prevention of Experimental Allergic Encephalomyelitis by Targeting Nitric-Oxide and Peroxynitrite Implications for the Treatment of

Multiple Sclerosis. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1997, 94, 2528-2533. - 11. *Hooper, D. C., Ohnishi, T. S., Kean, R. és mtsai:* Local Nitric Oxide Production in Viral and Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1995, 92, 5312-5316. - 12. *Hooper, D. C., Spitsin, S., Kean, R. B. és mtsai:* Uric Acid, a Natural Scavenger of Peroxynitrite, in Experimental Allergic Encephalomyelitis and Multiple Sclerosis. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1998, 95, 675-680. - 13. *Howell, R. R., Wyngaarden, J. B.:* On the Mechanism of Peroxidation of Uric Acids by Hemoproteins. J. Biol. Chem., 1960, 235, 3544-3550. - 14. *Ischiropoulos, H., Zhu, L., Chen, J. és mtsai:* Peroxynitrite Mediated Tyrosine Nitration Catalyzed by Superoxide Dismutase. Arch. Biochem. Biophys. 1992, 298, 431-437. - 15. *Kobayashi, K., Morioka, Y., Isak, Y. és mtsai:* Determination of uric acid in scalp hair for non-invasive estimation of uricemia control. Rinsho-Byori., 1997, 45, 1062-1066. - 16. *László A.:* Enzimopathiák. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 1993. - 17. *Lehto, S., Niskanen, L., Ronnema, J. és mtsai:* Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Stroke, 1998, 29, 635-639. - 18. *Lin, R. F., Lin, T. S., Tilton, R. G. és mtsai:* Nitric Oxide Localized to Spinal Cords of Mice with Experimental Allergic Encephalomyelitis - An Electron-Paramagnetic Resonance Study. J. Exp. Med., 1993, 178, 643-648. - 19. *Mitushova, M.:* Hiperurikémia és köszvény. Medicina Könyvkiadó, 1987. - 20. *Muller, M. M., Kaiser, E., Seegmiller, J. E. (eds.):* Adv. Exp. Med. Biol., 1977, 76B. - 21. *Nakajima, Y., Shanthra, T. R., Bourne, G. H.:* Histochemical detection of L-gulonolactone: phenazine methosulfate. Histochemie, 1969, 18, 293-301. - 22. *Park, K. S., Inouye, E., Asaka, A.:* Plasma and Urine Uric Acid Levels Heritability Estimates and Correlation with IQ. Jap. J. Hum. Genet., 1980, 25, 193-202. - 23. *Reinehr, T., Burk, G., Dietz, B. és mtsai:* Hyperuricemia as the main symptom of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Klin. Padiatr., 1997, 209, 357-360. - 24. *Rice-Evans, C., Bruckdorfer, K. R.:* Free Radicals in Health and Diseases. In Mol. Aspects. Med., 1992, 13, 1-111. - 25. *Rice-Evans, C., Miller, N. J.:* Total Antioxidant Status in Plasma and Body Fluids. In Methods in Enzymology, 1994, 234, 279-293. - 26. *Rosenbloom, F. M., Kelley, W. N., Miller, J. és mtsai:* Inherited disorder of purine metabolism. Correlation between central nervous systems dysfunction and biochemical defects. J. Am. Med. Assoc., 1967, 202, 175-177. - 27. *Schmidt, H. H. W., Walter, U.:* NO at Work, Review article. Cell, 1994, 78, 919-925. - 28. *Seegmiller, J. E.:* In Metabolic Control and Disease, eds. Bondy, P. K. and Rosenberg, L. E. (Saunders, Philadelphia), 1980, 777-937. old. - 29. *Sokoloff, L.:* In Handbook of Physiology-Section 1 Neurophysiology, ed. Field, J. (Am. Physiol. Soc., Washington, DC), 1960, 3, 1843-1864. - 30. *Spiegel-Adolf, M., Wycis, H. T., Spiegel, E. A.:* J. Nerv. Ment. Dis., 1951, 113, 529-537. - 31. *Staub, M.:* A nukleozid anyagcsere és orvosi vonatkozásai. Orvosképzés (Medical Education Hungary), 1995, 2, 48-57. - 32. *Staub M., Sasvári-Székely, M., Spasokukotskaja, T. és mtsai:* Human Tonsillar Lymphocytes as Targets for Immunosuppressive and Anticancer Drugs. Acta Otolaryngol. (Stockh.), 1996, 523, 124-127. - 33. *Whiteman, M., Halliwell, B.:* Protection against peroxynitrite-dependent tyrosine nitration and alpha 1-antitrypsinase inactivation by ascorbic acid. A comparison with other biological antioxidants. Free Radical. Res., 1996, 25, 275-283. - 34. *Wyngaarden, J. B., Kelley, W. N.:* Gout and Hyperuricemia (Grune and Stratton, New York), 1976. - 35. *Zöllner N.:* A köszvény klinikuma és terápiája. Deutsches Arzteblatt., 1994, 91, A2234-45 MOTESZ Magazin 95/3, 30-38. - 36. *Zhang, J., Dawson, V. L., Dawson, T. M. és mtsai:* Nitric-Oxide Activation of Poly (ADP-Ribose) Synthetase in Neurotoxicity. Science, 1994, 263, 687-688.

(Staub Mária dr., Budapest, Puskin u. 9. 1088)

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

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Springer Orvosi Kiadó Kft.

# UVEK Ultrahangvezérelt VESE-EPEKŐZÚZÁS

## VESEKŐ



## EPEKŐ

LITHOTERÁPIÁS (ESWL) kezelés

## „MI MEGYÜNK A BETEGHEZ”

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

1. BUDAPEST:	Újpesti Városi Kórház	Telefon: 06 (1) 169-0666
2. KECSKEMÉT:	Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza	Telefon: 06 (76) 481-781
3. SZEGED:	SZOTE Urológiai Sebészeti Tanszék	Telefon: 06 (62) 490-590
4. KAPOSVÁR:	Kaposi Mór Megyei Kórház	Telefon: 06 (82) 411-511
5. DEBRECEN:	DOTE Urológiai Klinika	Telefon: 06 (52) 411-600
6. DEBRECEN:	Kenézy Gyula Megyei Kórház	Telefon: 06 (52) 413-555
7. OROSHÁZA:	Orosháza Városi Önkormányzat Kórháza	Telefon: 06 (68) 311-166
8. GYULA:	Pándy Kálmán Megyei Kórház	Telefon: 06 (66) 361-833
9. SZOMBATHELY:	Vas Megyei Markusovszky Kórház	Telefon: 06 (94) 311-542
10. GYŐR:	Petz Aladár Megyei Kórház	Telefon: 06 (96) 418-244
11. VESZPRÉM:	Csolnoky Ferenc Megyei Kórház	Telefon: 06 (88) 420-211
12. BAJA:	Baja Városi Kórház	Telefon: 06 (79) 422-233
13. EGER:	Markhot Ferenc Megyei Kórház	Telefon: 06 (36) 411-422
14. SZOLNOK:	Szolnoki MÁV Kórház	Telefon: 06 (56) 426-633
15. PÉCS:	POTE Urológiai Klinika	Telefon: 06 (72) 311-522
16. DOMBÓVÁR:	Dombóvár Városi Kórház	Telefon: 06 (74) 465-844
17. SOPRON:	Sopron M. J. V. Erzsébet Kórháza	Telefon: 06 (99) 312-120
18. NAGYKANIZSA:	Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza	Telefon: 06 (93) 311-500
19. SALGÓTARJÁN:	Madzsar József Megyei Kórház	Telefon: 06 (32) 310-222
20. SZENTES:	Csongrád Megyei Önkorm. Területi Kórháza	Telefon: 06 (63) 313-244
21. ZALAEGERSZEG:	Zala Megyei Kórház	Telefon: 06 (92) 311-410
22. SZÉKESFEHÉRVÁR:	Fejér Megyei Szent György Kórház	Telefon: 06 (22) 349-100
23. SZEKSZÁRD:	Tolna Megyei Kórház	Telefon: 06 (74) 412-211
24. BUDAPEST:	SOTE Urológiai Klinika	Telefon: 06 (1) 210-0796
25. VÁC	Jávorszky Ödön Városi Kórház	Telefon: 06 (27) 317-000
26. BUDAPEST	Bajcsy-Zsilinszky Kórház	Telefon: 06 (1) 260-0933
27. BERETTYÓÚJFALU	Területi Kórház	Telefon: 06 (54) 402-200

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

## A csontvesztés mértéke reumatoid arthritisben

Náfrádi Lilla dr., Toldy Erzsébet dr.<sup>1</sup>, Varga László dr.

Vas Megyei Markusovszky Kórház, Szombathely, Reumatológiai Osztály (mb. osztályvezető főorvos: Varga László dr.)  
Központi Laboratórium (osztályvezető főorvos: Kovács L. Gábor dr.)<sup>1</sup>

A szerzők 72 reumatoid arthritises betegben vizsgálták a csontvesztés mértékét osteodenzitometriával. Kontroll csoportot korban és nemben illesztett degeneratív ízületi betegekből (n = 72) állítottak fel. A DTX-100 single photon abszorpcióméterrel végzett osteodenzitometriás vizsgálat eredményeként 21 esetben (29,3%) osteopeniát, 37 esetben (51,3%) osteoporosist észleltek, 14 beteg (19,4%) denzitásértéke normális volt. Ezen értékek szignifikáns (p < 0,001) eltérést mutattak a kontroll csoport (n = 72) denzitásértékeihez viszonyítva, akik közül 58 eset (80%) normál denzitású volt. Elemezték a csontvesztést befolyásoló rizikótényezők szerepét az osteoporosis, az osteopenia és a normális denzitásértékű reumatoid arthritises betegcsoportokban. Rizikótényezőnek tekintették a reumatoid arthritis fennállásának időtartamát, a postmenopausában eltöltött időt, az életkort, a szteroid kumulatív adagját, a reumatoid arthritis aktivitását. Az előbbi, a csontvesztést befolyásoló tényezők közül a reumatoid arthritis fennállásának időtartama, az életkor, a postmenopausában eltöltött idő, a Steinbrocker-stádium szignifikáns összefüggést mutatott az észlelt osteodenzitometriás értékekkel. Ugyanakkor a szteroidkezelés kumulatív adagja és a Ritchie ízületi index vonatkozásában nem észleltek szignifikáns korrelációt.

*Kulcsszavak:* reumatoid arthritis, osteoporosis, osteodenzitometria, csontvesztést befolyásoló tényezők

**Measure of bone loss in rheumatoid arthritis.** The authors examined the degree of bone loss by single photon osteodensitometry in 72 patients with rheumatoid arthritis (RA). A control group was set up consisting of osteoarthritis patients of the same age and gender. As a result of the osteodensitometrical examination osteopenia was observed in 22-, osteoporosis in 37- and normal density in 14 rheumatoid arthritis patients. These results showed considerable difference compared to the density results of the control group (n = 72) (p < 0,001). They also analysed the role of risk factors affecting bone loss in three groups of rheumatoid arthritis patients: with osteoporosis, osteopenia and with normal density results. As risk factors the duration of the rheumatoid arthritis, the duration of the postmenopause, the age, the cumulative doses of steroid and the activity of rheumatoid arthritis were mentioned. Among risk factors the duration of the rheumatoid arthritis, the age, the duration of the postmenopause and the Steinbrocker phase classification correlated with the osteodensitometrical results. At the same time no correlation has been observed in relation to the cumulative doses of steroid and the Ritchie joint index.

*Key words:* reumatoid arthritis, osteoporosis, osteodensitometry, factors affecting bone loss

A reumatoid arthritis (RA) jól ismert szövődménye az osteoporosis. Kialakulása több okra vezethető vissza. A gyulladt ízület synoviumából felszabaduló citokinek, mint az interleukin 1,6 és a tumornecrosis faktor szerepe bizonyított a juxtaarticularis csontvesztés kifejlődésében. A generalizált csontvesztés kialakulásában az alapbetegség aktivitása mellett szerepet játszik a betegek csökkent fizikai aktivitása, és bizonyított a gyógykezelésben alkalmazott kortikoszteroidok szerepe is. A glükokortikoidok a gyulladással járó ízületi betegségekre gyakorolt előnyös hatásuk mellett több szinten kedvezőtlenül befolyásolják a csont- és a kalciumanyagcserét. A legjelentősebbnek az osteoblastérés direkt gátlása tűnik. Emellett csökkenti a kalcium bélből történő felszívódását, fokozzák a vizeletben a kalciumürítést, ezáltal a parathormon (PTH) szekréció kompenzatórikus emel-

kedését váltják ki. A csontvesztés az axialis csontok trabecularis állományát érinti elsősorban. Már a szteroidkezelés első fél évében számolnunk kell az osteopenia kialakulásával (2, 3, 6, 14).

Az RA kezelésben alkalmazott, úgynevezett kis dóziszú (napi 10 mg prednizolon-aequivalens alatti) szteroidkezelés megítélésében az irodalom nem egységes. Míg egyes szerzők vizsgálatai szerint ez a szteroidmennyiség nem okoz osteoporosist, mások ellenkező eredményekről számoltak be (2, 3, 5, 9, 11).

Tanulmányunkban arra kerestünk választ, hogy gondozott RA-s betegeinkben milyen mértékű a csontvesztés. A csontvesztést befolyásoló tényezők szerepét elemeztük az osteoporosis, az osteopenia és a normális csontdenzitású RA-s betegcsoportokban. Rizikótényezőként értékeltük az RA fennállásának időtartamát, a postmenopausában eltöltött időt, az életkort, a szteroid kumulatív adagját, a táplálékkal bevitt kalcium mennyiségét és az alapbetegség aktivitását.

*Rövidítések:* RA = reumatoid arthritis; ODM = osteodenzitometria; OA = osteoarthritis; PTH = parathormon; BMD = bone mineral density

## Betegek és módszerek

Tanulmányunk során a szombathelyi Markusovszky Kórház Reumatológiai osztályán 72, a revideált ARA-kritériumok szerint diagnosztizált RA-s beteget vizsgáltunk meg. A betegek átlagos életkora 57 év (min.: 35, max.: 79), közülük 62 nő, 10 férfi volt. Az RA fennállásának átlagos időtartama 9,6 (min.: 0,5, max.: 40) év volt. Közülük 69 beteg részesült báziskezelésben, ami 31 esetben metotrexat, 13 esetben arany-, 21 esetben sulfasalazin-, 4 esetben azathioprinkezelést jelentett. Betegeink mindegyike emellett tartós, kis dózisu szteroidkezelést kapott. Az átlagos napi dózis 4 mg metylprednizolon vagy ennek megfelelő prednizolon-aequivalens mennyiség volt. Regisztráltuk a szteroid kumulatív adagját is, amely átlagban 12,7 g (min.: 0,25, max.: 13,6) volt. Kikérdeztük betegeink diétás szokásait, megbecsültük a napi kalciumbevittelt, amely átlagosan 600 mg (min.: 300, max.: 1500) volt. Nőbetegeinkben regisztráltuk a postmenopausa idejét, ez átlagosan 12,2 év (min.: 1, max.: 30) volt.

A rheumatoid arthritis klinikai aktivitásának megítélésére Ritchie ízületi indexet határoztunk meg. Az alapterméség okozta funkcionális károsodás megítélésére Steinbrocker-stádiumbeosztást alkalmaztunk. A csontvesztés megítélésére minden esetben osteodenzitometriát végeztünk. A csonttömeget a nem domináns alkar distalis részén mértük monokromatikus (DTX-100, Osteometer) röntgenfotonos alkar-denzitométerrel. A mérés helye a készülékek programja által automatikusan lokalizált distalis és ultradistalis alkar régió volt. Az eredményeket az azonos korú és nemű normális átlagértékekhez hasonlító Z-score, illetve az egészséges fiatalok átlaggörbéjének legmagasabb pontjával összevető T-score formájában fejeztük ki, a készülékbe beépített nemzetközi görbéket felhasználva. Az ODM értékek alapján az osteoporosis, illetve osteopenia diagnosztizálása a WHO kritériumok, valamint a Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság módszertani ajánlása alapján történt (7). Kontrollként az osteoporosis ambulancián vizsgált, korban és nemből illesztett, degeneratív ízületi betegek (osteoarthrosis = OA) osteodenzitometriás értékei szolgáltak.

A laboratóriumi vizsgálatok közül az RA aktivitásának megítélésére vörösvértest-süllyedés (SEDI-System Becton Dickinson) és C-reaktív protein-meghatározás (Boehringer Mannheim, Hitachi 911) történt. Emellett szérum kalcium, foszfor (Ektachem 750 XRC KODAK ORTHO- Clinical Diagnostics, Dry Chemistry), alkalikus foszfatáz (Reagents: Diagnosticum Rt., műszer: Boehringer Mannheim, Hitachi 911) vizsgálatot, a napi kalciumürítés meghatározását végeztük el. Szekunder hyperparathyreosis irányában PTH-intakt meghatározás (Immuno-radiometrikus assay, BIORAD) történt.

Az eredmények értékelése statisztikai programcsomag (Statistica for Windows 4.5. Statsoft) alkalmazásával, 95%-os konfidencia intervallum mellett, variancia- (ANOVA), korreláció- és regresszióanalízissel, történt. A nem parametrikus elemzésekhez  $\chi^2$  próbát alkalmaztunk.

## Eredmények

Az alkar distalis és ultradistalis részén mért csont ásványanyag denzitás (BMD) értékeit az 1. táblázatban, nemek szerint mutatjuk be. Az észlelt ODM értékek az RA-s betegcsoportban, mind a nőbetegek, mind a férfibetegek vonatkozásában szignifikáns eltérést mutatnak a kontroll csoporthoz viszonyítva.

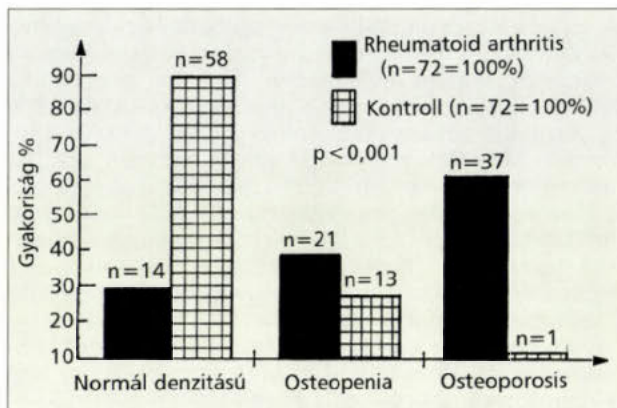
Az osteodenzitometriás (ODM) vizsgálat alapján kapott leleteket az 1. ábrán tüntettük fel.

RA-s betegeink mellett a korban, nemből illesztett, degeneratív ízületi betegségben szenvedők (OA = kontroll) leleteit is ábrázoltuk. A kontroll egyének 80%-ában normál csontdenzitást találtunk, osteoporosisa közülük csak egy, osteopeniája 13 (18%) betegnek volt. Az RA-s betegeink csontvesztése szignifikánsan ( $p < 0,001$ ) eltér

1. táblázat: Betegeinkben mért átlagos  $\pm$  S. D. BMD (bone mineral density) értékek

	Ultradistalis BMD g/cm <sup>2</sup> $\pm$ S. D.	Distalis BMD g/cm <sup>2</sup> $\pm$ S. D.
Kontroll		
Nő (n = 62)	0,368 $\pm$ 0,056	0,465 $\pm$ 0,048
Férfi (n = 10)	0,445 $\pm$ 0,077	0,556 $\pm$ 0,059
Rheumatoid arthritis		
Nő (n = 62)	0,263 $\pm$ 0,073*	0,354 $\pm$ 0,086*
Férfi (n = 10)	0,329 $\pm$ 0,074*	0,416 $\pm$ 0,091*

\*szignifikáns eltérés,  $p < 0,0001$ ; S. D. = standard deviáció



1. ábra: Eseteink csoportosítása a csontvesztés szempontjából (n = 144)

a kontroll csoporthoz képest: 51,3%-uk osteoporosisosnak, 29,2%-uk osteopeniásnak bizonyult. Külön kiemelendő, hogy a vizsgált 10 RA-s férfibeteg közül 5 esetben észleltünk osteoporosisra, 4 esetben osteopeniára jellemző denzitásértékeket.

Az életkor és postmenopausa vonatkozásában párhuzamba állítottuk az RA-s és a degeneratív betegségben szenvedők értékeit. A postmenopausában töltött idő alapján három csoportot állítottunk fel mind az RA-s, mind a degeneratív betegségben szenvedők vonatkozásában. A praemenopausában lévőkből külön csoportot képeztünk. Eredményeinket a 2. és 3. táblázatban tüntettük fel. Valamennyi RA-s betegcsoport distalis és ultradistalis BMD értékeiben szignifikánsan alacsonyabb értékeket észleltünk a kontroll (OA) csoporthoz képest. Ezen eredmény azt mutatja, hogy hasonló hormonális állapot mellett az RA fennállása meghatározó tényező a csontvesztés kialakulásában.

Az életkor tekintetében a normális csontdenzitású és az osteopeniás RA-s betegeknél nem találtunk szignifikáns korrelációt, viszont az osteoporotikus RA-s betegeknél gyenge, de szignifikáns korrelációt ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,05$ ) észleltünk a kor és a BMD értékek között.

A csontanyagcserét befolyásoló vizsgált tényezők elemzését RA-s betegeinkben a 2. ábrán foglaltuk össze. Az RA fennállásának időtartamát elemezve szignifikáns összefüggést tapasztaltunk: minél régebb óta áll fenn az alapbetegség, annál nagyobb az osteoporosis bekövetkezése valószínűsége.

2. táblázat: A distalis BMD (bone mineral density) átlagértékek (g/cm<sup>2</sup>) ± standard deviáció (n = 124)

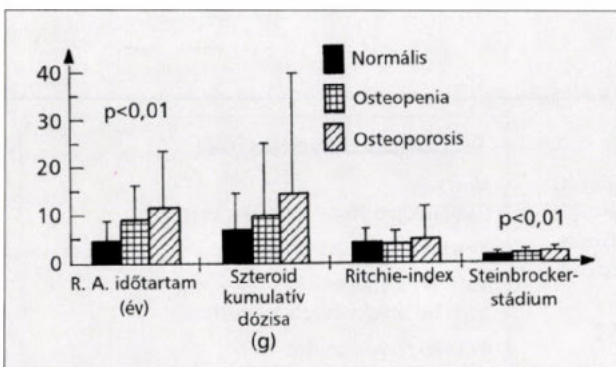
Praemenopausa		Postmenopausában eltöltött idő					
RA	OA	0-10 év		11-20 év		20 év felett	
(n = 7)	(n = 14)	RA	OA	RA	OA	RA	OA
		(n = 27)	(n = 24)	(n = 22)	(n = 16)	(n = 9)	(n = 8)
0,412*	0,48 ± 0,04	0,368* ± 0,086	0,484 ± 0,04	0,335* ± 0,086	0,442 ± 0,04	0,3* ± 0,075	0,422 ± 0,027
*p < 0,05		*p < 0,0001		*p < 0,0001		*p < 0,001	

RA = rheumatoid arthritis; OA = osteoarthritis, kontroll

3. táblázat: Az ultradistalis BMD (bone mineral density) átlagértékek (g/cm<sup>2</sup>) ± standard deviáció (n = 124)

Praemenopausa		Postmenopausában eltöltött idő					
RA	OA	0-10 év		11-20 év		20 év felett	
(n = 7)	(n = 14)	RA	OA	RA	OA	RA	OA
		(n = 27)	(n = 24)	(n = 22)	(n = 16)	(n = 9)	(n = 8)
0,315*	0,391 ± 0,07	0,262* ± 0,077	0,38 ± 0,048	0,251* ± 0,066	0,356 ± 0,05	0,25* ± 0,068	0,312 ± 0,053
*p < 0,02		*p < 0,0001		*p < 0,0001		*p < 0,05	

RA = rheumatoid arthritis; OA = osteoarthritis, kontroll



2. ábra: Csontvesztést befolyásoló tényezők vizsgálata rheumatoid arthritisben (n = 72)

A szteroid kumulatív adagjának tanulmányozásakor csak tendenciájában tapasztalható a feltételezett kapcsolat, de matematikailag nem igazolható. Nem találtunk korrelációt a betegség aktivitása (Ritchie-index) és a csontvesztés között sem. A funkcionális károsodás, a mozgáskorlátozottság megítélésére szolgáló Steinbrocker-stádium és a csontvesztés között szignifikáns ( $p < 0,01$ ) összefüggést találtunk, tehát minél jobban érvényesül az immobilizáció, annál kifejezettebb a csontvesztés mértéke.

A vizsgált laboratóriumi paramétereket elemezve nem kaptunk említésre méltó (értékeket itt nem közöljük) biometriai eredményt. Kiemelendő, hogy az átlagos napi kalciumürítés nem haladta meg a normál mértéket, és csak ritkán észleltünk hypercalciuriát. Emelkedett PTH szintet 72 beteg közül 7 esetben (10,2%) észleltünk, normál, illetve enyhén alacsony szérumszint mellett.

## Megbeszélés

Tanulmányunkban az RA-s betegekben egyértelműen igazolható a nagyobb arányú csontvesztés a kontroll csoporthoz viszonyítva. Hasonló eredményeket közöltek Gough és mtsai az RA-ban fellépő generalizált csontvesztéssel kapcsolatban (5); 148 korai RA-s beteget vizsgáltak kettős energiájú röntgen-abszorpciometriás eljárással a kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés után 12 hónappal. Megfigyelték, hogy a betegség korai szakaszában már kimutatható a csontvesztés és a csontvesztés összefüggést mutat az RA aktivitásával.

Als és mtsai 129 RA-s beteg esetében végezték el a radius osteodenzitometriáját, single-photon abszorpciometriával (1). Valamennyi RA-s beteg BMD értéke a normálértékhez viszonyítva alacsonyabb volt (a normálérték 84%-a) és a kortikoszteroidot szedőkben további csökkenés (a normálérték 73%-át) volt kimutatható. Verstraeten és Dequeker 64 RA-s beteg esetében a distalis radius mérésénél csökkent BMD-t talált a kontroll csoporthoz viszonyítva, de a kortikoszteroidok negatív hatását nem észlelték (15). Egy longitudinális, 2 éves utánkövetéses tanulmányban Sambrock és mtsai 17 RA-s betegben a distalis radiuson mérve, gyors csontvesztést észleltek (6,1%-t évente) (14).

Deodhar és mtsai (3) összefoglaló tanulmányában az RA-ban észlelt csontvesztést multifaktoriálisnak értékelik, de ezek közül a betegség aktivitását és az 5 mg dózisu szteroidkezelést tartják a legfontosabbnak. Vizsgálataink szerint az RA fennállásának ideje és a funkcionális károsodás mértéke bizonyult meghatározó kockázati tényezőnek a csontvesztés kialakulása szempontjából. A kis dózisu szteroidkezelés és az osteoporosis vonatkozásában nem észleltünk korrelációt.

A szteroidkezelés vonatkozásában az irodalom nem egységes. Egyes szerzők a fokozott csontvesztés és a glükokortikoid-szedés kapcsolatát írták le, más szerzők a kis dózisu szteroidkezelést biztonságosnak tartják (3, 5, 9, 11). Laan és mtsai 40, aktív RA miatt kezelt betegnél 44 hetes utánkövetésben vizsgálták a kis dózisu (10 mg/die) szteroid hatását (9). A lumbalis BMD értékek már a kezelés kezdeti időszakában a csigolyák trabecularis állományának csökkenését mutatták, a csontvesztés a szteroidkezelés abbahagyása után reverzibilisnek bizonyult. Más szerzők a kis dózisu szteroidkezelés pozitív eredményeiről számoltak be: Kirwan és mtsai 128 RA-s betegben a báziskezelés mellett alkalmazott 2 éves, 7,5 mg/die dózisu prednisonkezelés mellett a betegség radiológiai progressziójának csökkenését igazolták a báziskezelést és placebo-t szedő kontroll csoporthoz viszonyítva (7).

Gough és mtsai szerint, ha a szteroidok kielégítően szupprimálják a gyulladási folyamatot RA-ban és biztosítják a betegek mobilitását, ez kedvező hatású a csontanyagcserére is (6). A szteroidkezelés csökkenti a kalcium felszívódását a vékonybélből, ezért tartós szteroid adagolásban számolnunk kell szekunder hyperparathyreosis kialakulásával is. Tanulmányunkban ez az összefüggés igazolható volt, a vizsgált 72 betegből 7 esetben észleltünk emelkedett PTH-szintet.

Következtetésként levonhatjuk, hogy a rheumatoid arthritises betegek kezelése során az osteoporosis kialakulásának megelőzésére kell helyezni a hangsúlyt.

A lehető legkisebb adagban szabad alkalmaznunk a kortikoszteroidokat. Fontos tényező a rizikófaktorok csökkentése, a betegek általános állapotához mért aktivitás fokozása (pl.: gyógytornával), a dohányzás, alkoholfogyasztás kerülése. Nagyobb figyelmet kell szánunk a megfelelő diétás tanácsadásra. A betegek kalciumbevitelére érje el az optimális szintet. Kialakult osteoporosis esetén a megfelelő antiporotikus kezelés mellett fontos a betegek osteodenzitometriás utánkötése.

**IRODALOM:** 1. *Als, O. S., Gotfredsen, A., Riss, V. J. és mtsai:* Are disease duration and degree of functional impairment determinants of bone loss in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1985, 44, 406-411. - 2. *Bettenbuk P., Balogh Á., Szekanez Z. és mtsai:* Csontsűrűség vizsgálata rheumatoid arthritises betegeken. *Magyar Reumatológia*, 1996, 37, 140-147. - 3. *Deodhar, A. A., Woolf, A. D.:* Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br. J. Rheumatol.*, 1996, 35, 309-322. - 4. *Eggelmeijer, F., Camps, J. A. J., Valkema, R.:* Bone mineral density in ambulant, non-steroid treated female patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1993, 11, 381-385. - 5. *Garton, M. J., Reid, D. M.:* Bone mineral density of the hip and of the anteroposterior and lateral dimensions of the spine in men with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1993, 36, 222-228. - 6. *Gough, A. K. S., Lilley, J., Eyre, S. és mtsai:* Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1994, 344, 23-27. - 7. *Horváth Cs., Kollin É., Holló I. és mtsai:* Ajánlás az osteoporosis és az anyagcsere-csontbetegsé-

gek diagnosztikájára. (A Magyar Osteoporosis és Osteoartrológiai Társaság módszertani ajánlása az Osteoporosis Centrumok részére.) *Orv. Hetil.*, 1996, 137, 2633-2638. - 8. *Kirwan, J. R., M. D.:* The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 142-146. - 9. *Laan, R. F. J. M., Riel, P. L. C. M., Puttel, B. A.:* Low dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.*, 1993, 119, 963-968. - 10. *Lakatos P., Kiss L., Horváth Cs. és mtsai:* Glükokortikoidok okozta csontvesztés mérséklése alfa-calcidollal. *L. A. M.*, 1996, 6, 624-629. - 11. *Leboff, M. S., Wade, J. P., Mackowiak, S. és mtsai:* Low dose prednisone does not affect calcium homeostasis or bone density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1991, 18, 339-344. - 12. *Peel, N. F. A., Moore, D. J., Barrington, N. A. és mtsai:* Risk of vertebral fracture and relationship to bone density in with steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, 54, 801-806. - 13. *Prummel, M. F., Wiersinga, W. M., Lips, P. és mtsai:* The course of biochemical parameters of bone mineral turnover during treatment with corticosteroids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991, 72, 382-386. - 14. *Sambrook, P. N., Eisman, J. A., Champion, J. D. és mtsai:* Osteoporosis in rheumatoid arthritis: safety of low dose corticosteroids. *Ann. Rheum. Dis.*, 1996, 45, 950-953. - 15. *Verstraeten, A., Dequeker, J.:* Vertebra and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. *Ann. Rheum. Dis.*, 1986, 45, 852-857.

(Náfrádi Lilla dr., Szombathely, Pf. 143. 9701)

## Tisztelt Kollega Úr/Nő!

A Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza Klinikai Onkológiai és Sugárterápiás Osztálya, a Gyulatourist közreműködésével, a Magyar Szenológiai Társaság támogatásával a Szegedi Akadémiai Bizottság Onkológiai Munkacsoportjának 1999. évi programjába illeszkedve, megrendezi 1999. március 19-20-án

### A MAGYAR SZENOLÓGIAI TÁRSASÁG 1999. ÉVI I. TUDOMÁNYOS KONGRESSZUSÁT

melynek fő témái:

- 1.) *Emlődiagnosztikai centrumok kialakítása, működése, finanszírozása, első szakmai tapasztalatok.*
- 2.) *Sentinel-nyirokcsomó problematikája - vélemények és jelenlegi magyarországi helyzet*
- 3.) *A sugárzás kérdései*
- 4.) *Az előrehaladott emlőrákban szenvedő betegek gyógyszeres kezelésének helyzete és lehetőségei*
- 5.) *Egyéb szabad témák az emlőbetegségek tárgykörében*

1999. március 19-én továbbképző kurzust tartunk, melynek előadói a szakma méltán neves és elismert szakemberei, március 20-án előre bejelentett csatlakozó előadásokra és poszterek bemutatására van lehetőség. A legjobb előadások és/vagy poszterek terveink szerint díjazásban (esetleg kongresszusi utazásban) részesülnek. Rendkívüli örömünkre szolgálna, ha Ön, illetve kedves munkatársai részvevőként, előadóként megtisztelnék rendezvényünket.

**A rendezvényhez az egyes cégek technikai kiállítása is csatlakozik.**

A további kurzus írásos anyagát a résztvevők rendelkezésére bocsátjuk.

**Jelentkezési határidő: 1999. március 8.**

### Technikai információk:

*Helyszín:*

Gyula-Agro Hotel (Gyula, Part u. 5.)

*Részvételi díj:* 2000 Ft

*Szállás és étkezés:*

a kívánt árfekvésben biztosítható.

*Bővebb felvilágosítás:*

Elekné Kiss Barbara: Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza Klinikai Onkológiai és Sugárterápiás Osztály, 5700 Gyula, Semmelweis u. 1. Telefon: 06 (66) 463-763/2221 mellék, fax: 06 (66) 468-362

*Gyulatourist munkatársai:*

Gyulatourist Kft., Gyula, Eszperantó tér 1., Telefon: 06 (66) 463-026, fax: 06 (66) 463-367

### Kérjük tolmácsolja meghívásunkat munkatársainak is!

Remélve, hogy Osztályáról minél több kollegát üdvözölhetünk rendezvényünkön, tisztelettel:

Gyula, 1999. január 8.

DR. PIKÓ BÉLA

a Szervezőbizottság elnöke

ELEKNÉ KISS BARBARA

a Szervezőbizottság titkára

# A mitralis insufficiencia műtéti kezelése annuloplasticás öltéssel

Nagy Zsolt dr.<sup>1</sup>, Bódi Annamária dr.<sup>2</sup>, Vaszily Miklós dr.<sup>1</sup>, Szerafin Tamás dr.<sup>1</sup>, Horváth Ambrus dr.<sup>1</sup>, Jagamos Endre dr.<sup>1</sup>, Horváth Géza dr.<sup>1</sup> és Péterffy Árpád dr.<sup>1</sup>

Debreceni Orvostudományi Egyetem, Szívsebészeti Klinika (igazgató: Péterffy Árpád dr.)<sup>1</sup>

Debreceni Orvostudományi Egyetem, Szív- és Tüdőgyógyászati Klinika Kardiológiai Osztály (igazgató: Édes István dr.)<sup>2</sup>

A szerzők 1991-ben a Debreceni OTE Szívsebészeten egyszerű és olcsó módszert vezettek be a mitralis billentyű elégtelenségének műtéti kezelésére. A mitralis billentyűvitorlákon elvégzett plasztikai műtétet követően a tágtult annulust a hátsó vitorla mentén az annulusba helyezett nem felszívódó fél dohányzacskó öltéssel szűkítik és fixálják a megfelelő méretre. 1991. július 1. és 1995. december 31. között 86 betegen végezték a fenti műtétet (átlagos életkor:  $56,8 \pm 10,4$  év). A billentyű-elégtelenséget 45 esetben a mitralis billentyű primer megbetegedése okozta (myxoid degeneráció, rheumás billentyűhiba, endocarditis), míg a többi 41 betegnél a mitralis insufficiencia előrehaladott aorta – billentyű- vagy koszorúér-betegséghez társult. Echokardiográfia a betegek 77%-ánál III. vagy IV. fokú mitralis billentyűelégtelenséget mutatott. A műtét során 45 betegnél a mitralis billentyűvitorlák plasticája is szükséges volt (quadrangularis resectio, commissurotómia, ékresectio stb.), 29 betegnél aorta műbillentyű beültetése is történt, 24 esetben pedig myocardium revascularisatiót is végeztek. A kórházi mortalitás 3,5% volt. Egy héttel a műtét után valamennyi betegnél echokardiográfias vizsgálat történt, mely elfogadható mitralis billentyű areát igazolt ( $2,28 \pm 0,39$  cm<sup>2</sup>). Minimális regurgitációt 28 betegnél találtak az operált billentyűn, a többi billentyű kompetens volt a kórházi elbocsátás előtt. Három kivételével valamennyi beteget utánvizsgáltak (96,4%). Az utánkövetési idő ( $31,7 \pm 11,2$  hónap) alatt 6 betegük halt meg (2 nem kardiális megbetegedés miatt, 2 szívelégtelenség, 1 malignus ritmuszavar, 1 pedig halálos agyembolia miatt, [7,2% késői mortalitás]). További 5 betegnél mitralis műbillentyű beültetése vált szükségessé (6,0%). A reoperáció során két esetben újabb chorda rupturát találtak. Egy betegnél az öltés kiszakadt az annulusból, míg a másik két betegnél az annuloplasticás öltés megnyúlása okozta a recidívát. A túlélő betegek 86,8%-a NYHA I. vagy II. stádiumba tartozott az utánvizsgálatkor. Megállapításuk szerint válogatott esetekben a mitralis insufficiencia sikeresen kezelhető műbillentyű vagy annuloplasticás gyűrű beültetése nélkül. Nagyon fontos az annuloplasticához használt öltés megválasztása: erős, nem felszívódó és nem nyújtható öltés szükséges. 1994 óta, amióta Prolene helyett GoreTex öltést használnak, nem volt újabb recidiva az öltés megnyúlása miatt.

*Kulcsszavak:* mitralis insufficiencia, mitralis annuloplasticás

**Mitral annuloplasty with a suture technique.** In 1991 a simple and cheap technique was introduced for mitral valve repair at our department. After repairing the mitral leaflets, where indicated a posterior leaflet annuloplasty was performed with a semicircular suture and the annulus fixed for the appropriate size by tying the stitch. Between July 1991 and December 1995 86 patients underwent the above procedure (average age  $56.8 \pm 10.4$  years). 45 patients had primary mitral valve disease (myxomatous degeneration, rheumatoid disease, endocarditis), the other 41 had functional mitral regurgitation secondary to severe aortic valve or coronary artery disease. Echocardiography showed severe mitral regurgitation in 77% of the patients. In 45 cases the mitral valve itself was also repaired (valvotomy, quadrangular resection, wedge resection, etc.) in 29 cases the aortic valve was replaced as well, while 24 patients required additional revascularisation of the myocardium. The 30 day mortality was 3.5%. One week after surgery echocardiography was performed at all patients and showed acceptable mitral valve area ( $2.28 \pm 0.39$  cm<sup>2</sup>). In 28 cases mild mitral regurgitation was found, the other valves were competent. All but 3 patients were followed up (96.4%). There were 6 late deaths (3 cardiac, 2 non cardiac, 1 embolic, 7.2% late mortality). During the follow up period ( $31.7 \pm 11.2$  months) 5 patients required mitral valve replacement for severe recurrent mitral regurgitation (6.0%). In two cases new chorda rupture caused the recurrence, in an other case the suture had torn out of the annulus due to inadequate surgical technique. In the last two cases the annulus had dilated with intact Prolene annuloplasty stitch present. 86.8% of the survivors were in NYHA class I. or II. Our results suggest that mitral valve repair in selected cases can be performed without using expensive annuloplasty rings. The suture used for annuloplasty should be strong, non absorbable and non stretchable. Since 1994, when we started using GoreTex suture instead of Prolene no more patients required reoperation for annuloplasty failure.

*Key words:* mitral regurgitation, mitral annuloplasty

1977-ben Paneth és mtsai a londoni Brompton Kórházból új módszert közöltek a mitralis billentyű elégtelenségének műtéti kezelésére (2). A módszer lényege, hogy a tágtult mitralis annulust a centrum tendineum két

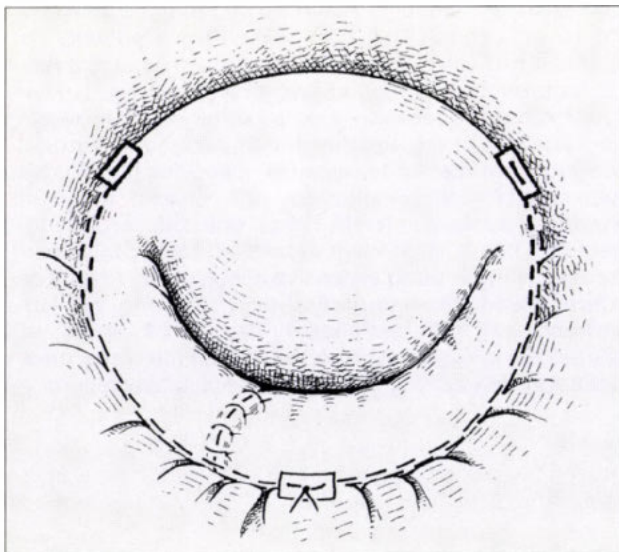
oldaláról kiindulva, kettős dohányzacskó öltéssel szűkíti a megfelelő méretre. Kezdeti sikerek után 1980-ban 243 esetet feldolgozó tanulmány jelent meg ugyanazon intézetből (15). A szerzők szerint a betegek nagy részénél

a módszer jó eredményeket ad, azonban jelentős számú recidívát is találtak. Sajnos, az elmúlt másfél évtized során a mitralis annuloplasticás gyűrűk elterjedése miatt feledésbe merült ez az egyszerű és olcsó műtéti megoldás.

Klinikánkon 1991-ben került bevezetésre a fenti módszer módosított változata a mitralis billentyűelégtelenség műtéti kezelésére. 1991. július 1. és 1995. december 31. között 86 betegnél végeztünk mitralis annuloplasticát. Közleményünkben ismertetjük a sebészi technikát, a korai és középtávú eredményeket, valamint a korai tapasztalatok alapján végrehajtott további módosításokat.

## Módszer

A műtéti behatolás valamennyi betegnél median sternotomia volt. Kanüláltuk az aorta ascendenst, valamint a vena cava superior és inferior. Cardiopulmonalis bypasst mérsékelt hypothermiával (30–32 °C) és hideg kristalloid cardioplegiát alkalmaztunk. A bal pitvart a sulcus interatrialis alatt nyitottuk meg. A mitralis billentyűt megtekintettük, és amennyiben a billentyű szerkezeti eltérést találtunk (chorda ruptura, perforatio, commissura fusio stb.) elvégeztük a szükséges plasztikai beavatkozást a billentyűn (quadrangularis resectio, commissurotomia stb.). Ezt követően a hátsó vitorla mentén az annulusba kettős öltést helyeztünk úgy, hogy a commissuráknál egy-egy teflonlappal erősítettük meg. Az eredeti Paneth-féle módszertől eltérően az öltés nem a centrum tendineum két oldaláig, hanem csak a commissuráig terjedt. Az öltéssel a tágult annulust a megfelelő méretre (mintegy 3,0–4,5 cm haránt átmérő, testfelszíntől függően) szűkítettük, majd a hátsó vitorla középpontjánál egy harmadik teflonlapon megcsomóztuk (1. ábra). Kezdetben 3/0 Prolene öltést használtunk az annuloplasticához, majd 1994-től 3/0 TiCron vagy GoreTex öltéssel végeztük a műtétet. A billentyűket vízpróbával ellenőriztük, és amennyiben jelentős regurgitátót nem észleltünk, zártuk a bal pitvart. Gondos légtelenítést és perfusiót követően megállítottuk az extracorporalis perfusiót. 1994-től transoesophagealis echokardiográfiát végeztünk a műtőasztalon, és ha ez a vizsgálat is sikeresnek ítélté az annuloplasticát, zártuk a mellkast a szokványos módon.



**1. ábra:** A mitralis annuloplasticás öltés. A mitralis billentyű hátsó vitorlájá mentén a posteromedialis commissurától induló, az anterolaterális commissuráig terjedő kettős dohányzacskó öltést helyezünk az annulusba, melyet a hátsó vitorla középpontjánál megcsomóztunk. Az öltést mindkét commissuránál, valamint a hátsó vitorla középpontjánál egy-egy teflonlappal erősítjük meg. Az öltés megcsomózásával a tágult mitralis annulust tetszőleges méretre szűkíthetjük

**1. táblázat:** A mitralis annuloplasticára kerülő betegek kórelőzményi adatai és panaszai

Anamnesztikus adatok	Esetszám
<i>Kórelőzmény</i>	
kardiális decompensatio	24
myocardialis infarctus	11
endocarditis	8
előző szívűtét	1
perifériás embolisatio	1
<i>Panaszok</i>	
dyspnoe	66
angina	13
dyspnoe + angina	7

**2. táblázat:** A mitralis annuloplasticára került betegek műtét előtti, műtét utáni és utánvizsgálatkori EKG leletei

	Műtét előtt	Műtét után	Utánvizsgálat
SR	53	57	54
PF	33	24	14
PM	–	2	1

SR = sinusrhythmus; PF = pitvarfibrillatio; PM = pacemaker ritmus

**3. táblázat:** A mitralis annuloplasticára került betegek műtét előtti, műtét utáni és utánvizsgálatkori echokardiográfiás leletei

Mitralis regurgitatio	Műtét előtt	Műtét után	Utánvizsgálat
0	–	55	31
I. fokú	–	25	22
II. fokú	20	3	12
III. fokú	51	–	4
IV. fokú	15	–	–

**4. táblázat:** A mitralis annuloplasticára került betegek műtét előtti és utánvizsgálatkori funkcionális stádiuma

NYHA	Műtét előtt	Utánvizsgálat
I.	–	33
II.	2	34
III.	54	2
IV.	30	–

## Betegek

1991. július 1. és 1995. december 31. között 86 betegnél végeztünk mitralis annuloplasticát. Betegeink átlagos életkora 56,8 ± 10,4 év volt. Legfiatalabb betegünk 26 éves, legidősebb 77 éves volt, 55 férfi és 31 nőbeteg került műtétre. A kórelőzményt, valamint a betegek fő panaszát az 1. táblázatban tüntettük fel. Az esetek jelentős többségében fulladás miatt történt kardiológiai kivizsgálás. A betegek 28%-át kezelték egy vagy több alkalommal kardiális decompensatio miatt. A műtétet megelőzően 33 betegnél észleltek paroxysmalis vagy tartós pitvarfibrillatiót (2. táblázat). Valamennyi betegnél transthoracalis echokardiográfia, 59 betegnél transoesophagealis echokardiográfia (1994 után), 65 esetben pedig szívkatéteres vizsgálat is történt. A vizsgálatok 20 esetben mérsékelt, 66 esetben súlyos mitralis billentyűelégtelenséget mutattak (3. táblázat). A betegek több mint 97%-a III. vagy IV. funkcionális stádiumba tartozott (4. táblázat). Az anamnesztikus adatok és a mitralis billentyű intraoperatív vizsgálata alapján következtítettünk a billentyűhiba valószínű etiológiájára (5. táblázat). Az esetek több mint felé-



**5. táblázat:** A mitralis billentyűelégtelenség etiológiája a műtétre kerülő betegeknek

Etiológia	Esetszám (%)
Primer mitralis billentyűbetegség	45 (52)
myxoid degeneráció	23 (27)
rheumás vitium	14 (16)
endocarditis	8 (9)
Szekunder annulus tágulat	41 (48)
aorta vitium	22 (26)
koszorúér-betegség	19 (22)

ben elsődlegesen a mitralis billentyű szerkezeti eltérése okozta a billentyű elégtelenségét, másik részében egyéb szívbetegség miatt alakult ki a mitralis annulus tágulata (a rheumás vitiumoknál a mészlerakódás a billentyűplastica kontraindikációját jelentette, az endocarditis miatt operált esetek mindegyike nyugvó stádiumban volt).

A 86 betegnél végzett műtéti beavatkozásokat a 6. táblázatban tüntettük fel. A mitralis annuloplastica 41 esetben önmagában elegendő volt a regurgitatio megszüntetésére, míg a többi esetben a mitralis billentyűn egyéb beavatkozás is szükséges volt (commisurotómia, ékresectio, quadrangularis resectio, inhúrpótlás, foltplastica stb.). Aorta műbillentyű beültetés 29 betegnél történt, 7 betegnél tricuspidalis annuloplasticát is végeztünk. A 24 myocardium revascularisatió átesett betegnél az átlagos graftszám 2,4/beteg volt (min. 1, max. 5), a bal arteria mamma interna 66%-ban került felhasználásra. Egy betegnél egyidejűleg folttal zártuk a pitvari septumdefectust, további egy betegnél bal kamrai aneurysma resectio történt.

**6. táblázat:** A 86 betegnél végzett műtéti beavatkozások

Beavatkozás	MAP	MAP + MVP	MAP + OMC	Össz.
-	4	22	9	35
AVR	19	2	4	25
CABG	15	3	2	20
AVR + CABG	3	1	-	4
Egyéb	-	1	1	2
Össz.	41	29	16	86

MAP = mitralis annuloplastica; MVP = mitralis valvuloplastica; OMC = nyitott mitralis commissurotómia; AVR = aorta műbillentyű beültetés; CABG = coronaria bypass műtét

A műtétet követő 7. napon valamennyi betegnél mellkasröntgen, EKG és transthoracalis echokardiográfias vizsgálat történt. Ha a vizsgálatok jó eredményt mutattak, a betegeket otthonukba vagy utókezelésre bocsátottuk. Az átlagos kórházi kezelési idő 10,5 ± 3,8 nap volt.

1997-ben betegeinket kontroll vizsgálatra hívtuk vissza. Az utánvizsgálat alkalmával ismételt anamnéziszfelvétel, fizikális vizsgálat, EKG és transthoracalis echokardiográfia történt. Az utóbbi vizsgálat során mértük a bal pitvar és kamra méreteit, a mitralis billentyű areát, a transmitralis gradienst, valamint a regurgitatio mértékét.

## Eredmények

A kórházi mortalitás 3,5% volt. Két betegünk a műtét során halt meg, mindkettőjüknek előrehaladott koszorúér-betegséghez társuló mitralis insufficiencia miatt történt myocardium revascularisatio és mitralis annuloplastica. Mindkét beteg halálát bal kamra elégtelensége okozta. A harmadik betegnél akut pancarditis okozta aorta és mitralis regurgitatio miatt történt aorta műbillentyű beültetés és mitralis annuloplastica. A beteg a

műtét utáni 4. napon légzési és keringési elégtelenség következtében meghalt.

A 83 túlélő beteg többsége szövődménymentesen gyógyult. Három betegnél jelentős utóvérzés miatt re-sternotomiát végeztünk (3,5%). További egy betegnél 8 nappal a műtétet követően pericardium fenestratio történt fokozódó folyadékgyülem miatt. Két betegünknek végleges pacemaker implantációt végeztünk, egyiküknek III<sup>o</sup>-ú AV block, másikuknál bradycard pitvarfibrillatio miatt. Egy beteg szorult tartós gépi lélegeztetésre (96 óra) légzési elégtelenség miatt. Egy betegnél bal oldali hemiparesis alakult ki, mely gyógytorna hatására jelentősen javult, azonban maradványtünetekkel gyógyult. Egy másik betegnél sternum instabilitás miatt sternum refixációt végeztünk. A perioperatív morbiditás 9% volt.

A kórházi elbocsátást megelőző echokardiográfias vizsgálat valamennyi betegnél elfogadható mitralis billentyű funkciót mutatott, korai reoperatio mitralis billentyű dysfunctio miatt nem volt. A számított mitralis billentyű area 2,28 ± 0,39 cm<sup>2</sup> volt. Mitralis regurgitatio 80 betegnél egyáltalán nem vagy csak minimális volt, mérsékelt fokú insufficienciát 3 esetben észleltünk (3. táblázat). Az EKG vizsgálat 24 betegnél pitvarfibrillatiót, két betegnél pacemaker ritmust mutatott, a többi betegnél a sinusrhythmus helyreállt.

Három külföldi beteg kivételével valamennyi beteg megjelent a kontroll vizsgálaton (96,4%). Az utánkövetési idő alatt (31,7 ± 11,2 hónap) 6 betegünk halt meg (7,2% késői mortalitás). Két esetben a halál oka végstádiumú ischaemiás szívbetegség miatt kialakult szívelégtelenség volt 3, ill. 23 hónappal a műtétet követően, egy beteg 10 hónappal a műtét után hirtelen ritmuszavar miatt, egy másik pedig 5 hónappal műtétje után halálos agyembolia miatt vesztette életét. További két beteg halálát a műtéttel nem összefüggő betegség okozta: egyikük előzőleg ismert és hemodialízissel kezelt veseelégtelenség miatt, másikuk előzőleg nem ismert gyomorrák miatt vesztette életét.

Thromboemboliás szövődményt két esetben észleltünk (2,7%). Egyik, már említett beteg halálos agyemboliát szenvedett, másikuknál átmeneti beszédzavart okozó embolia zajlott le.

A vizsgált időszakban 5 betegnél vált szükségessé mitralis műbillentyű beültetés 4, 6, 12, 20 és 23 hónappal az első műtétet követően súlyos recidív mitralis insufficiencia miatt (6,7%). Mind az öt betegnél a mitralis billentyű primer megbetegedése miatt történt quadrangularis resectio és annuloplastica, egy esetben pedig rheumás vitium miatt végeztünk commisurotomiát és annuloplasticát. A reoperáció során minden esetben megvizsgáltuk a billentyűt, amelyen előzőleg plastica történt, keresve a recidíva okát. Két esetben újabb inhúruptura okozta a mitralis billentyű ismételt elégtelenségét, egy esetben a nem megfelelően behelyezett öltés kiszakadt az annulusból. A másik két esetben intakt annuloplasticás öltés mellett az annulus nagyfokú tágulatát észleltük. Valószínűleg a Prolene öltés rugalmassága miatt alakulhatott ki az ismételt annulus dilatatio ép, jól behelyezett öltés mellett.

Az utánvizsgálatkor végzett echokardiográfias vizsgálat során mért transmitralis gradiens mind a 69 „eseménymentes” túlélő betegnél elfogadhatónak bizonyult (3,0 ± 1,27 Hgmm), összehasonlítva a mitralis műbillen-

tyükön mérhető átlaggradienssel. Az esetek 76,8%-ában regurgitációt egyáltalán nem, vagy csak minimális mértékűt mutatott a vizsgálat. Négy panaszmentes betegnél III<sup>o</sup>-ú mitralis insufficienciát találtunk a vizsgálat során (3. táblázat). Az EKG vizsgálat alapján a betegek túlnyomó többségénél (78,3%) tartósan helyreállt a normál sinusrhythmus (2. táblázat). Az utánvizsgálatkor a betegek 97,1%-a NYHA I. vagy II. stádiumba tartozott (4. táblázat).

## Megbeszélés

A mitralis billentyűelégtelenség plasztikai műtéttel történő kezelésére a szívsebészet történetének kezdete óta történtek próbálkozások. A zárt technikával, „vakon” végzett műtéteknek ma már csak történelmi érdekessége van (7). A cardiopulmonalis bypass bevezetését követően Lillehei végzett először nyitott mitralis annuloplasticát (10).

A kezdeti sikereken felbuzdulva Lillehei ötletét több sebész átvette, módosította (1, 8), illetve újabb módszerekkel próbálták az elégtelen mitralis billentyűt competenssé tenni (9, 11, 13, 17). A késői eredmények bizonytalansága, valamint az első műbillentyű-beültetések kedvező kimenetele (16) és újabb típusú műbillentyűk megjelenése miatt a billentyűmegtartó műtétek egy időre feledésbe merültek. Mintegy 10 évvel később *Carpentier* és *mitsai* újabb plasztikai megoldásról számoltak be, melynek középtávú eredményei biztatóak voltak (3), azonban ők a mitralis annulus stabilizálására egy általuk kifejlesztett merev gyűrű beültetését javasolták.

1977-ben *Paneth* és *mitsai* implantatum nélküli, öltéssel végzett annuloplasticai módszert közölték (2). A módszer elméleti előnye, hogy a mitralis annulus geometriáját nem torzítja el, és lehetőséget ad a szív ciklussal történő méretváltozásra, a sphincterfunkció megtartására. Nagyobb beteganyagban végzett utánvizsgálat azonban azt mutatta, hogy csak bizonyos esetekben jók a késői eredmények, ezért a módszert elvetették (15). Nem sokkal később *Carpentier* és *mitsai* az általuk bevezetett módszer 10 éves kedvező tapasztalatairól számoltak be, mely „French correction” néven került be a szívsebészet történetébe, és a legtöbb helyen átvették a módszert (4). Az utánvizsgálatok egyértelműen bebizonyították, hogy a billentyűmegtartó műtétek mortalitása kisebb, mint a mitralis műbillentyű-beültetésé, valamint a késői thromboemboliás, fertőző és az antikoagulálás okozta szövődmények kialakulásának veszélye elenyésző (4, 5, 12, 15). A fentiekben túl az echokardiográfia elterjedésével bizonyossá vált, hogy a bal kamra systolés és diastolés funkciója jobban megtartott, ha a mitralis billentyű és a subvalvularis apparatus egysége érintetlen marad (6, 14). Ezen okok miatt egyre több sebész törekszik, amennyiben lehetséges, a mitralis műbillentyű-beültetés helyett különféle plasztikai megoldásokkal megtartani a mitralis billentyűt és a bal kamra egységét.

Hazánkban a *Carpentier* által ajánlott annuloplastica a magas műtéti költségek miatt nem terjedt el széles körben. A legtöbb beteg még ma is rheumás mitralis vitium miatt kerül műtetre, és a megoldás az esetek jelentős részében műbillentyű-beültetés. A szívsebészet és kar-

diológia fejlődésével azonban egyre több időskori degeneratív billentyűhiba kerül felismerésre és kezelésre, valamint egyre gyakrabban találkozunk a műtőben az előrehaladott koszorúér-betegséghez társuló mitralis insufficienciával. Az utóbbi betegcsoportnál a billentyű az esetek egy részében szerkezetileg ép, ezért előnyösebb a billentyű zárófunkcióját helyreállítani, mint a billentyűt kicserélni.

Klinikánkon mintegy hat éve elkezdtük a *Paneth* által 1977-ben leírt mitralis annuloplasticás öltés módosított változatát alkalmazni a mitralis annulus tágulatának műtéti kezelésére. Az egyszerű műtéti technika és a kezdeti kedvező eredmények miatt hamar rutin megoldássá vált intézetünkben, és egyre több esetben törekedtünk a billentyű megtartására (7. táblázat). Sajnos, a kezdeti sikerek után néhány betegünkönél újabb műtét vált szükségessé recidív mitralis insufficiencia miatt.

**7. táblázat:** A Debreceni OTE Szívsebészeti Klinikáján 1992–1995. között végzett nyitott szívűműtétek, mitralis műbillentyű-beültetések és mitralis annuloplasticák száma

Év	Szívűműtétek	MVR	MAP (%)
1992	355	51	6 (11)
1993	432	54	15 (22)
1994	652	72	26 (27)
1995	844	78	38 (33)

MVR = mitralis műbillentyű-beültetés; MAP = mitralis annuloplastica

Első betegeink egyikénél az öltés kiszakadt az annulusból. Valószínű, hogy tapasztalatlanság miatt az öltést nem megfelelő mélységben helyeztük az annulusba, ezért szakadhatott ki. Két másik esetben a kezdetben használt 3/0 Prolene öltés megnyúlása okozta a recidívát. Ezért a további betegeknél 3/0 TiCron öltéssel próbálkoztunk, azonban ez a fonal nem csúszik megfelelően a szövetekben, így a csomózásnál meglehetősen nehéz az annulus egyenletesen a megfelelő méretre összehúzni. A végleges megoldást a GoreTex öltés jelentette: könnyen kezelhető, monofilament, nem felszívódó és nem nyújtható. A GoreTex öltések bevezetése óta ismételt annulustágulat miatt nem került beteg reoperációra. Másik két betegnél a degeneratív mitralis billentyű-betegség progresszióját találtuk a reoperáció során. További 4 betegünk folyamatos ellenőrzés alatt áll recidív billentyűelégtelenség miatt. Háromnál szintén degeneratív betegség miatt történt a műtét, míg a negyediknél koszorúér-betegséghez társuló mitralis insufficiencia volt az alapbetegség.

Eredményeinkből kiderül, hogy a kezdeti technikai nehézségeket és hibákat leszámítva a mitralis annuloplasticás öltés az esetek több mint 90%-ában sikeres volt. Ez mind a műtéti költségeket, mind a betegek további életminőségét tekintve jó eredménynek mondható. A recidívák csaknem minden esetben primer mitralis billentyű-megbetegedés, meggyengült szöveti struktúra miatt fordultak elő. Az aorta vitiumhoz társuló annulustágulat esetén egyetlen esetben sem, ischaemiás mitralis insufficiencia miatt egy betegnél észleltünk recidívát.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a mitralis billentyű funkcionális elégtelensége esetén a mitralis annuloplasticás öltés kiváló eredményekkel alkalmazható.

A mitralis billentyű degeneratív és rheumás betegsége esetén válogatott esetekben szintén kielégítő eredménnyel helyreállítható a billentyű funkciója, azonban a választás a műbillentyű-beültetés, annuloplasticás öltés, esetleg annuloplasticás gyűrű használata között gondos, egyedi mérlegelést igényel.

**IRODALOM:** 1. *Belcher, J. R.*: The surgical treatment of mitral regurgitation. *Br. Heart J.* 1964, 26, 513–523. – 2. *Burr, H. B., Krazenbuhl, C., Sutton, M. St. J. és mtsai*: The mitral plication suture. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1977, 73, 589–595. – 3. *Carpentier, A., Deloche, A., Dauptain, J. és mtsai*: A new reconstructive operation for correction of mitral and tricuspid insufficiency. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1971, 61, 1–13. – 4. *Carpentier, A., Chauvaud, S., Fabiani, J. N. és mtsai*: Reconstructive surgery of mitral incompetence. Ten years appraisal. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1980, 79, 338–348. – 5. *Cooper, G. J., Wright, E. M., Smith, G. H.*: Mitral valve repair: A valuable procedure with good long term results even when performed infrequently. *Br. Heart J.*, 1991, 66, 156–160. – 6. *David, T. E., Uden, D. E., Strauss, H. D.*: The importance of the mitral apparatus in left ventricular function after correction of mitral regurgitation. *Circulation*, 1983, 68 (Suppl II), 76–82. – 7. *Glover, R. P., Davila, J. C.*: The treatment of mitral insufficiency under direct vision. *Circulation*, 1960, 21, 568–577. – 9. *Kay, J. H., Magidson, O., Meihaus, J. E.*: The surgical treatment of mitral insufficiency and combined

mitral stenosis and insufficiency using the heart-lung machine. *Amer. J. Cardiol.*, 1962, 9, 300–306. – 10. *Lillehei, C. W., Gott, V. L., DeWall, R. A. és mtsai*: Surgical correction of mitral insufficiency by annuloplasty under direct vision. *Lancet*, 1957, 2, 446. – 11. *Merendino, K. A., Thomas, G. J., Jesseph, J. E. és mtsai*: The open correction of rheumatic mitral regurgitation and/or stenosis: its surgical reference to regurgitation treated by postero-medial annuloplasty using a pump oxygenator. *Ann. Surg.*, 1959, 150, 5–22. – 12. *Perier, P. L., Deloche, A., Chauvaud, S. és mtsai*: Comparative evaluation of mitral valve repair and valve replacement with Starr, Björk and porcine valve prostheses. *Circulation*, 1984, 70 (Suppl I), 187–192. – 13. *Reed, G. E., Tice, D. A., Clauss, R. H.*: Asymmetric exaggerated mitral annuloplasty: repair of mitral insufficiency with haemodynamic predictability. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1965, 49, 752–761. – 14. *van Rijk-Zwicker, G. L., Delemarre, B. J., Huysmans, H. A.*: Mitral valve anatomy and morphology: relevance to mitral valve replacement and valve reconstruction. *J. Card. Surg.*, 1994, 9 (Suppl II), 255–261. – 15. *Shore, D. F., Wong, P., Paneth, M.*: Results of mitral valvuloplasty with a suture plication technique. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1980, 79, 349–357. – 16. *Starr, A., Edwards, M. L.*: Mitral replacement: Clinical experience with a ball valve prosthesis. *Ann. Surg.*, 1961, 154, 726–740. – 17. *Wooler, G. H., Nixon, P. G. F., Grimshaw, V. A. és mtsai*: Experiences with the repair of the mitral valve in mitral incompetence. *Thorax*, 1962, 17, 49–57.

(Péterffy Árpád dr., Debrecen, Móricz Zs. krt. 6. 4004)

### Rodé Magdolna: Gyermekkori fog- és szájbetegségek

A gyermekek fogaival foglalkozó primer prevenció programban résztvevők munkáját segíti a könyv, amely tömören összefoglalja az ajak, az íny, a fogak a nyelv és a nyálkahártyák betegségeit, a fogfejlődés, fogzás, fogváltás, fogszabályozás, valamint a fogszuvasodás és a fogágybetegségek kérdésköreit.

Ár: 1690,- Ft

### Hervei Sarolta: Neonatalis icterus

A szerző összefoglalja mindazt a tudást, amit a bilirubin élettani szerepéről, a magicterusról, a haemolitikus betegség megelőzéséről, kezeléséről, a vércsoport-szerológia új módszereiről, az újszülöttkori icterusszal jelentkező foetopathiák diagnosztikus lehetőségeiről tudni kell.

Ár: 1290,- Ft

A kötetek kaphatók az orvosi szakkönyvesboltokban és a kiadónál.

### Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775



Springer

### Megrendelőlap

(99/6.)

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel az alábbi könyveket:

*Rodé Magdolna: Gyermekkori fog- és szájbetegségek* .....példányban, 1690,- Ft/pld. áron,

*Hervei Sarolta: Neonatalis icterus* .....példányban, 1290,- Ft/pld. áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

Szállítási cím: .....

Tudomásul veszem, hogy a kiadó a felmerülő postaköltséget rám terheli. ....

Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilapnak előfizetője vagyok, ezért a vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

aláírás

# Betadine®

*Jód, ami nem csíp*

- ☺ széles hatásspektrum
- ☺ tartósan magas koncentráció
- ☺ nem alakul ki rezisztencia

**oldat és kenőcs:**

- ☺ bőrfertőtlenítésre
- ☺ sebkezelésre

**hüvelykúp:**

- ☺ akut és krónikus vaginitiszek kezelésére

**szappan:**

- ☺ higiénés kézfertőtlenítésre



További információ:

**EGIS** EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.  
Termék Osztály  
1101 Budapest, Salgótarjáni út 20.  
Telefon: 260-2282



## A gyomor ún. mucosa asszociált, MALT lymphoma klinikai sajátosságai

Udvardy Miklós dr.

Debreceni Orvostudományi Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Udvardy Miklós dr.)

A gyomor ún. mucosa asszociált lymphoma (MALT) kóreredete vonatkozásában az elmúlt években számos új és fontos felismerés történt. Az adatok többsége arra utal, hogy a folyamat eredendően a *Helicobacter pylori* infekcióra adott lymphoid reakcióként indul, majd többszörös mutáció után feltételezhetően előbb kis malignitású mucosa asszociált, azaz ún. MALT típusú lymphoma alakul ki, majd ez a későbbiekben nagyobb malignitású MALT lymphomává alakulhat. A korai és csak a nyálkahártyára lokalizált, *Helicobacter pylori* pozitív esetekben a baktérium kiirtásával az esetek jelentős részében szövettani, ill. kisebb részben molekuláris biológiai remisszió érhető el.

**Kulcsszavak:** gyomor, MALT lymphoma, diagnosztika, *Helicobacter pylori*, eradikáció

**Gastric MALT lymphoma, clinical features.** Gastric mucosa associated lymphoma (MALT) can be regarded as a pathogenetic continuum of reactive B lymphocyte accumulation due to *Helicobacter pylori* infection, which after a series of mutation may presumably transform into a low grade and later on into a high grade MALT lymphoma. If the lymphoma is confined to the mucosa or strictly to the superficial part of gastric wall, a conventional, regular *Helicobacter pylori* eradication procedure has a good chance to bring about clinical, histological and less frequently molecular biological remission as well.

**Key words:** gastric MALT lymphoma, *Helicobacter pylori*, diagnosis, eradication

A nem Hodgkin-lymphomák (NHL) kb. 20%-a extranodalis elhelyezkedésű, azaz elsődlegesen nem a nyirokcsomókban alakul ki (1). Az extranodalis NHL-k mintegy 50–60%-a úgynevezett extranodalis marginális zóna lymphoma. A marginális zóna lymphoma a folliculust határoló gyűrűszerű (monocytoid) B-sejtes zóna betegsége. Ismert manifesztációi lehetnek a lép, a tápcsatorna Peyer-plakkjai, az intestinális hám ún. M sejtei. A marginális zóna lymphoma gyakran reaktív folyamat részét képezi (1). Az extranodalis marginális NHL nodalis analogjának leginkább a monocytoid B-sejtes lymphoma tekinthető (2).

Az extranodalis NHL talán legfontosabb, s az utóbbi években legnagyobb figyelmet kapó alcsoportja az ún. mucosa asszociált lymphoid szövet (ismert rövidítése: MALT) kiindulású. A nyálkahártya, mucosa kiindulás, eredet, asszociáció vált e lymphoma csoport nevének meghatározójává, de a MALT típusú és megjelenésű lymphoma számos más, nem tápcsatornai eredetű szövetből is kiindulhat: így a lép marginális zóna, nyálmirigy, pajzsmirigy, emlő, bőr, tüdő, szemüreg stb. A folyamatok a legtöbb lokalizációban reaktívak, „szerzett jellegűek” (acquired MALT) infekció, gyulladás, autoimmun folyamat gyakran igazolható vagy legalább feltételezhető (1, 2, 4, 5).

**Rövidítések:** Hp = *Helicobacter pylori*; IgH = immunoglobulin nehéz lánc; MALT = mucosa asszociált lymphoma; NHL = nem Hodgkin-lymphoma; PCR = polimeráz láncreakció; PET = pozitron emissziós tomographia

Az extranodalis MALT lymphoma család immunfenotípus, ill. marker vizsgálatok szempontjából viszonylagosan egységesen jellemezhető: általánosak a monocytoid B-sejtes tulajdonságok: azaz CD5 és CD10 negativitás, ill. a CD23, CD43 és Leu8 pozitivitás (4).

Az extranodalis lymphomák klinikailag és patológiailag legjelentősebb és viszonylag homogen csoportját az esetek mintegy  $\frac{2}{3}$ -át kitevő gyomor MALT lymphoma jelenti. A folyamat, különösen kezdetben lokalizált, de leírtak korán eleve multiplex megjelenésű, ill. több szervrendszert érintő folyamatokat, s vélhetően nem lehet nagyon ritka a gyomron belüli többszörös manifestatio sem (5).

Az extranodalis lymphomák mintegy fele nagy malignitású. Lehet, hogy e folyamatok korábban kis malignitásúak voltak, de ez nem tekinthető tudományosan minden szempontból bizonyítottnak, ill. minden esetre érvényesnek, néha ugyanis a betegség viszonylag körülírt formában is viszonylag markáns a centroblastos, immunoblastos jelleg (1). A gyomor-bél traktus lymphomái sem minden esetben MALT eredetűek, lehetnek dominánsan centrocytás-centroblastosak, ill. még ritkábban alfa nehézlánc lymphoma is előfordulhat (5).

A gyomor MALT lymphoma az összes NHL mintegy 8–12%-át teszi ki, s ez a betegség képezi a gyomor nem carcinomás malignus betegségeinek kb. 2–5%-át. Jellemző a mérsékelt férfi túlsúly (1,3–1,6), dominál a 45 év feletti életkor. Az időskorra eső második előfordulási gyakorisági csúcspont kérdéses (2, 4, 5).

## A gyomor MALT lymphoma kóreredetéről

A gyomor a tápcsatornán belül az a speciális szerv, mely nem tartalmaz nyiroktüszőket, Peyer-plakkokat. A *Helicobacter pylori* (Hp) vagy vélhetően más kórokozó által előidézett reaktív, kis B-lymphocytá szaporulat bizonyos időtartam után a nyirok folliculusokra emlékeztető szerkezetűvé, elrendeződésűvé válhat. Igazolt, hogy a folyamat bizonyos mutációk (t1; 14, ill. 3 trisomia kb. 40%) után már kis malignitású (kis B-sejtes, ún. low-grade) MALT lymphoma képeként jelenik meg, s a klinikai lefolyás is ennek felel meg. Feltételezhető, hogy további mutációk (t11; 18, bcl-2 génátrendeződés, p 16, p 53 mutáció) után a folyamat malignitása nő (ún. high grade MALT), ekkor már irregulárisabb, nagyobb, blastos jellegű B-sejtek láthatók (2, 4).

## Klinikai tünetek, diagnosztika

A tünetek jellemzőek, de nem különösen specifikusak, így a legfontosabbak a fogyás, fájdalom, dyspepsia, étvágytalanság, obstructio, ill. nemegyszer felső tápcsatornai vérzés. Ugyancsak gyakori, de nem specifikus az anaemia, a gyorsult vörösvérsejt-süllyedés, ill. láz is fel-lephet. A lymphomára jellemző klasszikus B tünetcsoport meglehetősen ritka (5).

A *gyomor lymphoma endoszkópos és képkeltő diagnosztikája*: az endoszkópos kép a korai folyamatokban sajnos egyáltalán nem specifikus. Gyakran csak néhány erosio, falvastagodás észlelhető. A korai esetek kimutatásában és a folyamat kiterjedésének pontosabb megítélésében segíthet az endoszkópos ultrahang, a vízzel töltött gyomor CT vizsgálata is. Az előrehaladott folyamat tumorra, fekélyre jellemző, gyakran exulcerált elváltozás. A korai folyamatok endoszkópos technikájú biopsziának szövettani feldolgozása meglehetősen nehéz feladat, a klinikailag gyanús esetekben vett, a szokásosnál nagyobb méretű endoszkópiás biopsziás mintát nyerő technika haszna egyértelmű. A hisztológia során is segítséget nyújthat a Hp szövettani kimutathatósága a mintában (2, 4, 5).

A *kiterjedés* megítélésében a gastrointestinalis lymphoma stádiumbeosztásától eltérően döntő a fali kiterjedés megítélése, melynek leginkább elterjedt és megbízható eszköze az endoszkópos ultrahangvizsgálat. Korai és kedvező stádiumnak szinte kizárólag az endoszkópos I stádium (EI) tekinthető, melyben a folyamat a mucosa, submucosa rétegeire korlátozódik (2).

Az FDG-PET alkalmas lehet a kis és nagyobb malignitású MALT közötti bizonyos indirekt különbségtételre is, valamint nagyon jó mélységi kiterjedésre vonatkozó adatokat szolgáltat, s segít a recidíva és a relapsus detektálásában is (10).

## A gyomor kis malignitású MALT lymphoma klinikai lefolyása

A folyamat szóródása, terjedése, disseminatioja döntően különbözik a kis malignitású nodalis NHL-ekben észlelhetőtől. A kis malignitású gyomor MALT általában rend-

kívül ritkán disszeminált. Ilyenkor a csontvelő dominánsan normális összetételű, távoli (nodalis) érintettség pedig rendkívül ritka vagy késői jel. A spontán betegségtartam viszonylag hosszú, a progresszió viszonylag lassú, a folyamat olykor határozottan, máskor pedig mérsékeltebben indolens. Nagyon sok adat szól amellett, hogy a nagyobb malignitású MALT, ill. a már esetleg disszeminált, de tápcsatornai kiindulásának gondolható NHL patogenetikailag kontinuumot képez.

## H. pylori és gyomor MALT

*Wotherspoon* (15) majd mások adatai is arra utalnak, hogy a MALT lymphomában a Hp kimutathatóságának gyakorisága Nyugat-Európa, Észak-Amerika vonatkozásában mintegy 88–93%-ra tehető.

A Hp kimutatás módszerei megegyeznek a szokásossal: az ureáz próba, a C-13 urea kilégzési teszt, és a hagyományos hisztológia: ezüstözési reakció, a *H. pylori* PCR és az *in situ* hibridizáció. Kérdéses, van-e a MALT patogenezeise szempontjából különösen patogén Hp variáns. E tekintetben nagy figyelmet kapott a baktérium CAG-A locusa, de az eredmények nem egyértelműek. Kérdés az is, mitől alakul ki bizonyos személyekben Hp infekció – gyulladás-atrophia – carcinoma eseménysorozat, másokban pedig infekció – MALT lymphoma szekvencia.

*H. pylori* eradikáció gyomor lymphomában: az eradikáció alapvetően konvencionális, a más Hp eradikációs célkitűzéseknél használttal azonos gyógyszeres kezeléssel is biztosítható.

Általában ajánlják a kettős, vagy inkább a hármas, esetleg bizmut tartalmú kombinációkat: omeprazol (2 × 20 mg) + clarithromycin (2 × 250 mg) + metronidazol/amoxicillin (2 × 500 mg/2 × 1 g) egy vagy két héten át (15). A követés alapvető eszköze az (endoszkópia, az urea kilégzési teszt). Klinikai és szövettani remisszió általában lassan, 6–8 hónap alatt alakul ki. A remisszió megítélésében a follicularis MALT lymphoma kép regressziója, eltűnése mellett segít a Hp próbák negativitása. A molekuláris biológiai remisszió megítélésére a B-sejt klón specifikus IgH átrendeződést kimutató PCR-t alkalmazhatják a leginkább.

A Hp eradikáció klinikai eredményessége átlagosnak mondható, a szövettani remisszió aránya tanulmányonként eltérő mértékű, a molekuláris biológiai remisszió lényegesen kevesebb, de nem teljesen világos, hogy reziduális betegséget jelent-e a szövettanilag negatív, de PCR pozitív eset.

A *gyomor-MALT-lymphoma kezelési elvek egyéb vonatkozásban*: az EI stádiumú, kis malignitású Hp pozitív gyomor MALT esetében az ajánlott kezelés az eradikáció és a várakozás, követés. A mélyre terjedő, regionális nyirokcsoport érintettséggel is járó esetekben hatékony a korai sebészi megoldás, melyet a kis malignitású lymphomákban ajánlott kemoterápiás protokollal érdemes követni (CVP stb.). A szövettanilag nagyobb malignitású csoportba sorolható MALT esetekben a Hp eradikáció haszna még nem egyértelműen bizonyított, a prognózis rossz vagy rosszabb. A legfontosabb eszköz a CHOP típusú kemoterápia, de bizonyos esetekben irradiatio is szükségessé válhat. Az előrehaladott esetek sebészi kezelése nagy mortalitással jár (4, 5).

## Néhány eradikációs, ill. követési tanulmány eredménye

*Neubauer és mtsai* (8) 50 kis malignitású MALT esetben alkalmaztak amoxicillin/omeprazol 2 hetes protokollt. A Hp eradikációt ezzel valamennyi esetükben elérték, az 50-ből 40 esetben alakult ki komplett hisztológiai remisszió, kb. 15 hónap elteltével. A refrakter esetek közül hatban műtétet végeztek, a részletes szövettan négy esetben a MALT nagyobb malignitású formájának fennállását igazolta. A szövettanilag remisszióba került esetek több mint egyharmada PCR pozitív maradt.

*Thiede és mtsai* (13) 80 EI stádiumú beteg, két szerrel végzett Hp eradikációs eredményeit ismertetik. Komplett remissziót 68 esetben értek el, bár a többség PCR pozitív maradt.

*Nagashima és mtsai* (7) a bulbus duodeni MALT lymphoma esetekben értek el Hp eradikációval komplett remissziót.

Különösen figyelemreméltóak *Savio és mtsai* (12) eredményei és megfigyelései. Hp eradikáció után a hagyományos hisztológia és a PCR követésbeli értékét vizsgálták, és meglepő megfigyelésekre és következtetésekre jutottak. A hisztológiailag remisszióba került esetekben a pozitív PCR átlagosan mintegy 28 hónap elteltével negatívvá vált, míg a korai időszakban PCR negatív, de hisztológiailag nem egyértelműen javuló esetekben a klinikai relapsus általában bekövetkezett. Mindezek alapján a tekintélyes munkacsoport a remisszió megítélésére, követésére a MALT lymphomában elsődleges fontosságú és prognosztikus értékű eszköznek a szövettani vizsgálatot tekinti.

Más szempontokra hívja fel a figyelmet egy olasz munkacsoport (9) tanulmánya, amelyben 93 kis malignitású MALT eset lefolyását elemzik. A betegek többféle kezelési módban részesültek, s az összesített ötéves túlélés a vegyes kezelés mellett is 82% volt. A Hp eradikáció utáni regresszió 67%-nak bizonyult betegeikben, s a túlélés pedig nem különbözött lényegesen az eltérő kezelési módok mellett!

A Hp oki szerepét és az eradikáció fontosságát támasztják alá *Tursi és mtsai* (14) megfigyelései. Korábbi eradikáció után remisszióba került MALT esetek között háromban reinfekció és MALT relapsus következett be, s az újabb eradikációval ismét remissziót lehetett elérni.

Nagy felmérés eredményeiről számolnak be *Koch és mtsai* (6): 279 gastrointestinalis lymphomás esetükből gyomor lokalizációt észleltek az esetek háromnegyedében. Ebből kis malignitású MALT-nak bizonyult 39%, nagy malignitású MALT volt 36%. Anyagukban a Hp eradikáció és a korai radikális műtét eredményei nem különböztek.

A MALT Lymphoma Study Group (11) a folyamat kiterjedtsége és a Hp eradikáció eredményessége között keresett összefüggést; 22 kis malignitású MALT esetben végeztek 2 hetes Hp eradikációs kezelést. Komplett remissziót csak az EI stádiumban észleltek.

Bár a Hp pozitívitas mintegy 90%-os aránya és az eradikáció sikere meggyőző, vannak kétségek és minden bizonnyal jelentős földrajzi különbségek. Így a maas-trichti csoport (3) MALT eseteiben csak 61% Hp pozitívításról ad számot, s ez alig különbözik a régió egészséges

lakosainak Hp infekció gyakoriságától. Kínai adatok (16) alapján több más kórokozó, köztük az Epstein-Barr-vírus és a MALT közötti kapcsolat lehetősége is felmerül.

## Következtetés és ajánlás

A Hp infekció a gyomor MALT lymphoma – minden bizonnyal reaktív folyamatként induló – patogenezisében fontos oki tényező. A földrajzi különbségek jelentősek, s a Hp szerepe valószínűleg nem kizárólagos, de bizonyos, hogy hazai vonatkozásban is e szempontból jelentős tényezőként értékelhető. A MALT lymphoma korai felismerése nagy endoszkópos tapasztalatot, az endoszkópos minták igen gondos, a Hp és a lymphoma diagnosztika korszerű eszköztárát is felvonultató szövettani feldolgozását igényli. Rendkívül fontos a kiterjedtség, s ekképp a prognózis és a kezelés megválasztása szempontjából is az endoszkópos UH vizsgálat, hisz az igazán kedvező eredmények az időben felismert és biztosan korai stádiumú esetekben várhatók. A korai és EI stádiumú, Hp pozitív gyomor MALT lymphoma ma egyértelműen (és NHL-ben szokatlan módon) ajánlott kezelése a Hp eradikáció, az ezt követő várakozás és gondos megfigyelés. A remisszió kialakulása fél évnél is hosszabb időt vehet igénybe, a remisszió ellenőrzésében a legfontosabb segítséget a szövettani vizsgálat nyújtja. A mélyebbre terjedő folyamatok eredményesen kezelhetők sebészileg, míg a kiterjedtebb vagy már nagyobb malignitású MALT lymphomák kezelésében az NHL-ben alkalmazott szokásos polikemoterápia a meghatározó.

A gyomor MALT lymphoma klinikai sajátosságai, a diagnosztikus nehézségek, az eradikáció és a követés indokolják az egységes szemléletmód és szakmai eljárásrend kialakítását Magyarországon.

*Köszönetnyilvánítás:* Köszönet illeti Major Imrénét a kézirat gondos összeállításában végzett értékes munkájáért.

**IRODALOM:** 1. Demeter J.: Újabb eredmények a mérsékelt malignitású non-Hodgkin lymphomák kezelésében. Non-Hodgkin lymphoma (Szerk.: Pálóczi K., Kelényi G.), Springer, Budapest, 1998, 186–206. old. – 2. Fibsch, W., Wilms, K.: Primary gastric lymphoma of the MALT type. The current knowledge on its etiology, therapy and prognosis. *Strahlenther. Onkol.*, 1995, 171, 549–553. – 3. Gisbertz, A., M.: Helicobacter positive and negative cases in primary small and large B cell gastric lymphoma. *Ann. Oncol.*, 1997, 8, 33–36. – 4. Isaacson, P. G.: The pathology of MALT lymphomas. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330, 1310–1311. – 5. Kiss A.: A mucosa asszociált lymphomák klinikai jellemzői és terápiája. Non Hodgkin lymphoma (Szerk.: Pálóczi K., Kelényi G.), Springer, Budapest, 1998, 244–250. old. – 6. Koch, P., Grothaus-Pinke, B., Hiddeman, W. és mtsai: Primary lymphoma of the stomach, three years multicenter study. The German Multicenter Study Group on GI-NHL. *Ann. Oncol.*, 1997, 8 (Suppl. 1), 85–88. – 7. Nagashima, R., Takeda, H., Maeda, K. és mtsai: Regression of duodenal MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori. *Gastroenterology*, 1996, 111, 1674–1678. – 8. Neubauer, A., Thiede, C., Morgner, A. és mtsai: Cure of Helicobacter pylori infection and duration of remission of low grade Gastric MALT lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1997, 89, 1350–1355. – 9. Pinotti, G., Zucca, E., Roggero, E. és mtsai: Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low grade gastric MALT lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, 1997, 26, 527–534. – 10. Rodriguez, M., Ahlstrom, H., Sundin, A. és mtsai: FDG PET in gastric non Hodgkin lymphoma. *Acta Oncol.*, 1997, 36, 577–582. – 11. Sackmann, M., Morgner, A., Rudolph, B. és mtsai: Regression of

gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma Study Group. *Gastroenterology*, 1997, 113, 1087–1090. – 12. *Savio, A., Franzin, G., Wotherspoon, A. C. és mtsai:* Diagnosis and posttreatment follow-up of *Helicobacter pylori* positive gastric MALT lymphoma. *Histology, PCR or both. Blood*, 1996, 15, 1255–1260. – 13. *Thiede, C., Morgner, A., Alpen, B. és mtsai:* What role does *Helicobacter pylori* eradication play in gastric MALT lymphoma. *Gastroenterology*, 1997, 113, 61–68. – 14.

*Tursi, A., Cammarota, G., Papa, A. és mtsai:* Long term follow-up of disappearance of gastric MALT after anti *Helicobacter* therapy. *Am. J. Gastroent.*, 1997, 10, 1849–1850. – 15. *Wotherspoon, A. C.:* Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Yale J. Biol. Med.*, 1996, 69, 61–68. – 16. *Xu, W. S.:* The pathogenesis of gastric MALT lymphoma. *Hong Kong Ann. Oncol.*, 1997, 8, 41–44.

(Udvardy Miklós dr. Debrecen, Pf. 12. 4012)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok  
szakmai programjait, valamint egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok,  
ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelemben térítésmentesen közöljük  
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.  
A pályázati hirdetések ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemben.

A Péterfy Kórház Tudományos Bizottsága és Szülő-Nőbeteg Osztálya  
tisztelettel meghívja Önt és munkatársait az  
1999. március 12-én, pénteken 10.00 órakor kezdődő

**New Trends in Obstetric Techniques Especially in Cesarean Section and „Walking Epidural”**  
**Új irányzatok a szülészeti ellátásban – Császármetszés – „Sétáló epidurális anesztézia”**  
című szimpóziumra.

*Program:*

10.00 Köszöntés és bevezető: *Krasznai Péter*

„Walking Epidural”  
„Sétáló epidurális anesztézia”  
Moderátor: *Técsy Mónika*

12.00 Állófogadás

**New Techniques in Cesarean Section**  
**A császármetszés új technikája**  
Moderátor: *Kornya László*

10.05 New Trends in Obstetrical Anesthesiology  
and Walking Epidural  
*Pier Guedj*, Misgav Ladach Kórház,  
Jeruzsálem

13.00 The Misgav Ladach Cesarean Section –  
A Modified Minimal Invasive Technique  
*Michael Stark*, Misgav Ladach Kórház,  
Jeruzsálem

10.45 Sétáló epidurális anesztézia osztályunkon  
*Asbóth Ákos*, Péterfy Kórház, Budapest

14.00 Tapasztalataink az új császármetszés  
alkalmazásával  
*Krasznai Péter*, Péterfy Kórház, Budapest

11.15 Felkért hozzászólások:  
*Kincses Zsuzsanna*, HIETE, Budapest  
*Tamási Péter*, Péterfy Kórház, Budapest  
Vita

14.30 Felkért hozzászólások:  
*Siklós Pál*, Szt. István Kórház, Budapest  
*Varga Péter*, Baranya Megyei Kórház, Pécs  
Vita

Helyszín: ASTRA Magyarország Kft., Törökbálint

A szimpózium hivatalos nyelve: angol és magyar.

Részvételi díj nincs. A rendezvényt az ASTRA Kft. és az ORGANON Kft. támogatja.

Jelentkezés és további információ: dr. Riskó Magdolna (ASTRA Magyarország Kft.), tel.: 457-78-60



## Magyar orvos a múlt századból: Herczegy Mór (1815–1884)

A 19. század második felében gyakran idézték Herczegy Mór „Memoiren aus dem Reisebuch eines ungarischen Arztes, mit besonderem Hinblick auf Oesterreich-Ungarn” című (4), 1850-ben Bécsben kiadott munkáját, ha a Monarchiáról és az európai orvostársadalomról írtak. E munkát a szerző Leo Thun grófnak, a Monarchia akkori vallás- és oktatásügyi miniszterének ajánlotta, feltételezve a későbbi olvasóban azt a „gyanút”, hogy az udvarhoz közel álló személy tollából született a különben kitűnő írás. Herczegy könyve jó áttekintést ad nemcsak Ausztria–Magyarország egyeteméről, orvosairól, kiválóságainak munkásságáról, de hosszabb európai tanulmányútja során tapasztaltakat is kiváló meglátással jellemzi. E könyvben „szerepel” először Gruby Dávid, a Párizsban élő különös magyar tudós, akinek laboratóriumában és lakásán a szemmel nem látható világról kaphat bárki feledhetetlen élményt, előadásait valóban Európa legkiválóbb orvosai és kutatói látogatták. E könyvre hivatkozott később Korányi Frigyes is az Orvosi Hetilap hasábjain megjelent útleírásában, bár a szerzőről nem szólt egy szót sem. Herczegy Mór neve később feledésbe merült, nevét nem említik a magyar orvostörténeti munkákban. Igaz, életének rövid összefoglalását közli a Révay és a Pallas lexikon, Szinnyey alapvetőnek számító és a magyar írók munkáit számbavevő többkötetes munkája.

A közölt életrajzokból egy nyugtalan, talán kalandvágyó ember rajzolódik elő, aki élete során sok helyen megfordult, de sehol nem telepedett le tartósan, hol itt, hol ott bukkant fel, hosszabb-rövidebb ideig jelentős beosztásokat töltött be. Magyar vonatkozásai is elgondolkozásra késztetnek: miként feledkezhetett meg a hazai orvostörténetírás egy sokat idézett szerzőről, erősítve azt a „megállapítást”: aki nincs jelen a magyar valóságban, annak emléke gyorsan köddé válik?

Herczegy életéről nyomtatásban megjelent munkáinak bevezetői (4, 5, 8, 11) szólnak a legtöbbit, amikor szerény – szűkszavú mértéktartásban – említi életének adatait. Herczegy Mór 1815. augusztus 19-én született Pesten egy jómódú katolikus hitre tért zsidó kereskedő családban. Eredeti neve Princz volt, amelyet 1843-ban változtatott Herczegyre (egy-két munkája Herczeghy névváltozatban jelent meg) (10, 11, 14). Új neve a német családnév fordítása lett. A pesti piarista gimnáziumban tanult, innen származott barátsága Gruby Dáviddal. 1835-ben beiratkozott a pesti egyetem orvosi karára, de tanulmányait két év múlva Bécsben folytatta, bár orvosi oklevelét 1842-ben Pesten szerezte (4). Itt tett sebész- és szülész-

mesteri vizsgát is. 1843-ban útra kelt: előbb a bécsi Általános Közkórházban (Allgemeine Krankenhaus) dolgozott, majd a prágai, berlini, hamburgi, londoni, dublini, edinburghi kórházakban, egyetemi klinikákon működött, de megfordult Belgiumban, Hollandiában és Svájcban is. 1847-ben visszatért Bécsbe, ahol ismét a császárváros Közkórházában kapott állást. Már arra gondolt, hogy Keletre távozik, ahol szívesen látták az európai egyetemen végzett orvosokat. Tárgyalt a török követtel is, hogy a szultáni sereg szolgálatába szegődjön (5).

Ekkor tört ki a bécsi márciusi forradalom (1848. március 13.), amelynek lelkes résztvevője lett: belépett a polgárőrségbe, ott volt a bécsi kikötőnél, amikor megérkezett a császárvárosba a pozsonyi magyar országgyűlés küldöttsége. Még aznap este Kálazdy (Kaufmann) Mórlicz mellett állt, amikor az egyetem aulájában a császárváros egyetemi ifjúsága köszöntötte Kossuth Lajost és a magyar országgyűlés küldöttségét. Arról nincs tudomásunk, hogy szándékában állt volna hazatérni, a magyar kormányt szolgálni, de 1848 októberében a bécsi ifjakkal harcolt a felkelésben, orvosként kötözte a sebesülteket. Amikor a császári csapatok leverik a bécsi felkelést, Párizsba menekül, és ifjúkori barátja, Gruby Dávid segít neki elhelyezkedni egy alapítványi kórházban. Ekkor valóban haza akart térni, csak a Magyarországot körülvevő blokádon nem tudott átjutni. Párizsban maradt 1856-ig, ekkor írta a németül, majd franciául is megjelent könyvét (4).

Herczegy Párizsban nemcsak gyógyít és képezi magát, hanem szoros kapcsolatba került a magyar szabadságharc emigrációjával, akiket nemcsak gyógyít, hanem sokukat anyagilag is támogat. Lelkes híve lesz Kossuth Lajosnak. Valójában a magyar emigráción keresztül került kapcsolatba az olasz emigrációval, főleg annak republikánus mezzinista-garibaldista szárnyával. Az emigráció elég megosztott volt, csupán az olasz egység mielőtti megvalósításában egyeztek meg. 1848 itáliai eseményei bebizonyították, hogy az egységes olasz állam megteremtésének legnagyobb ellensége Ausztria, ennek katonai megtörése után lehetséges az egységes Olaszország megszervezése. Ebben a harcban lett az olasz emigráció Franciaország szövetségese, bár Szicília és a Nápolyi Királyság francia uralom alatt állt. A köztársaság- és a királypártiak ellentétét csak színezte, hogy az olasz egység záloga Piemont, a Savoyai-ház olasz királysága volt. Az olasz egységet Piemont diplomáciai tárgyalások útján akarta elérni, míg a garibaldisták népfelkelések kirobbantásában látták megvalósítani. Az olasz egység érdek-

ben a két szárny hajlandó volt együttműködni, „vitá-  
jukat” az egység megteremtése után kívánták rendezni.

Az olasz egység valóban az akkori Európa egyik fontos kérdése volt, ami nemcsak a magyar emigráció érdeklődését keltette fel, hanem egy Ausztria ellen vívandó háborúba maguk is be akartak kapcsolódni, az egyesült Itália megvalósítása után olasz segítséggel kivívni Magyarország függetlenségét. Ma már, ismert történeti tények birtokában, kicsit romantikusnak tűnik a lelkesedés, de abban az időben nagyon is reális elképzelésnek minősült. A nemzetközi sikereket elért Piemont Franciaország szövetségében 1859-ben háborút viselt Ausztria ellen, az olasz hadseregben együtt harcoltak a királypártiak, a republikánusok és a radikális garibaldisták. A lelkesedés hamar „lehült”, hiszen Franciaország fegyverszünetet kötött a legyőzött Ausztriával, kisebb területi kiegészítésekkel „elégítette ki” Piemontot. Hatalmas csalódást okozott, s világossá vált, hogy Itália csak az olaszok összefogásával és erejével valósulhat meg.

A radikális megoldást a népfelkelés és a forradalom híveként ismert Garibaldi szicíliai felkelése jelentette: 1860 áprilisában ezer vörösinges önkéntesével partra szállt Szicíliában, a francia Bourbon-család uralmával elégedetlen parasztság élére állt, nemcsak bevették Palermót, hanem partra szálltak Nápolynál, felszabadították a Nápoly–Szicíliai Királyság egész területét. A szicíliai események első napjaiban Piemont várakozó álláspontra helyezkedett, de az első győzelmek után ők is támogatták Garibaldi merész harcát, aki a diktatori hatalmát – az olasz egység érdekében – átruházta Viktor Emanuel piemonti királyra. A féléves küzdelem teljes sikerrel járt: 1861. március 17-én Torinóban kikiáltották az egységes olasz királyságot, amelyből csak a Habsburgok kezén levő Velence és a francia hadsereg által megszállt egyházi állam hiányzott.

E küzdelem része volt Herczegy Mór is, aki 1856-tól Torinóban élt. Már az 1859. évi francia–osztrák háború idején a Piemont oldalán harcoló magyar légió orvosa volt. Türr István (1825–1908) és Tüköry István (1830–1860) ezredesekkel együtt csatlakozott a Garibaldi vezette „ezrekhez”, ott volt a szicíliai partraszállásnál (11), Palermo bevételénél és ő amputálta Tüköry ezredes súlyosan sérült lábát, s ott volt halálos ágyánál (11). Garibaldi vezérkarához tartozott, aki törzsorvossá (őrnaggyá) és a nápolyi kórházak felügyelőjévé nevezte ki. A győzelem, illetve az olasz királyság kikiáltása után leszerelt, visszatért Párizsba, de gyakran megfordult Bolognában és Torinóban is. 1863-ban Párizsban kiadta a „La femme” (8), 1865-ben „Bolognában a Dissertazione sul gozzo endemico sequita da considerazione sul cretinismo” (7) című munkáit, ami valóban jelentős figyelmet érdemelt. E két munkáról Herczegy ezt írta: „...Én a nőt sem az ideológusok, sem az utópisták szempontjából nem tekintettem, hanem mint orvos, ki bonckésével kezében boncol és okoskodik. Össze akartam foglalni az uralmat, melyet gyakorol, s a gyöngédségeket, melyek jellemzik. E két eszmemenetet követtem, hogy elérjem minden tudomány és philosophia célját, az »igazságot«.” (14)...„De a butaság és a golyva fölött írt munkám valódi vihart idézett elő a turini orvosi akadémiánál. Tudva van, hogy az elhunyt király, Carlo Alberto, a maga idejében egy orvosi bizottságot nevezett ki a leghíresebb férfiak-

ból, mely e rút betegséget a helyszínen tanulmányozta. Midőn megolvastam e bizottmány munkálatának eredményeit, azon meggyőződésre jutottam, hogy dacára keresésemnek mit sem találtam, s ha nem is fedezhettem így föl a bölcsesség követ a tárgy körül, mint mondám dissertatiómban, vigasztalásomra szolgál mégis az, hogy e híres bizottmány sem tudott mást felfedezni, mint egy buta végrendeletet, a mi igen kellemetlenül érinté a nevezett akadémiát.” (7, 11).

Valójában Herczegy értekezésében – csupán megfigyelés alapján – a kreténség egyik okát a szennyezett vizekben látta. Csupán megfigyelte, hogy az alig iható forrásvizek és kutak táján sok a kretének száma. Itt jelentős a golyva, amit ugyancsak kapcsolatba hozott a butasággal. Bár a torinói egyetemről elismerő oklevelet kapott, tagjává választotta a párizsi Francia Orvosi Akadémia, itt olasz földön tévesnek minősítették megfigyeléseit és következtetéseit. Ez nem keserítette el Herczegy Mór, sőt egyáltalán nem „izgatta”. Viktor Emanuel királyhoz eljuttatta és számára ajánlotta nyomtatásban megjelent könyvét (5), aki valójában – nem érdekelvén az orvosi szakmai vita – magas kitüntetésben részesítette.

A francia és olasz földön elért sikerek után 1865-ben váratlanul Pesten termett, 1868-ig itt élt. 1868-ban Lauffer Vilmos kiadójánál megjelentette a „Népies egészség-tan, tekintettel az egészségügyi rendőrségre” című, a belügyminiszternek és a főváros orvosi karának ajánlott könyvét (11), amelyben az egészséges környezet, életvitel és az egészség feltételeit tárgyalja. Munkájában sokat hivatkozik az európai országokban uralkodó viszonyokra, tapasztalataikra, de ezzel nem kioktatni akart, csak a figyelmet terelni, a nézeteket formálni.

Bekapcsolódva a magyar főváros politikai életébe olyan ismerősökre talált, akik az emigrációból tértek vissza az elmúlt években. Híve volt a kiegyezésnek, Magyarország és Ausztria kapcsolatáról írt német nyelven Lipszében kiadott (6) munkájában, 1867-ben Deák Ferencről jelentetett meg munkát (10), amelyekben erről bővebben értekezett. Már-már úgy tűnt, hogy „hazatalált”, amikor 1868-ban a török hadsereghez szerződött, ezredesi rangban az egyiptomi török hadsereg főbészé, később az isztambuli központi katonakórház egyik főorvosa lett. Törökország legkülönbözőbb helyein fordult meg „szemlélő főorvosként”, de az 1876-ban kirobbant török–oros háborúban – a Balkánon – olyan súlyosan megsérült, hogy leszerelt, és egy évig Pesten és Bécsben gyógykezelték. A török államtól olyan magas kártérítést és élete végéig járó nyugdíjat kapott, hogy valóban nem lehettek anyagi gondjai. Bécsben és Pesten tartott fenn lakást, bár a következő években hatalmas keleti utazásokat tett: bejárta a török–arab vidékeket, a Közel-Kelet országait, Afrika északi tájait, de eljutott Indiába is. Kelet és népei címmel 1880-ban könyvet adott ki (13), amelyben nemcsak ezen országok társadalmáról, hanem orvosi tapasztalatairól is írt. 1883-ban magyarul is megjelentette „A nő fizikai és szellemi természete” című (14) sikeres munkáját. 1884. december 23-án halt meg Bécsben. A halál váratlanul érte, hiszen újabb keleti utazásra készült.

Kicsit meglepő, de a magyar orvosi sajtó haláláról csak 10 nap késéssel írt.

**IRODALOM:** 1. *Herczegy, M.*: Treuer Wegführer durch das junge constitutionelle Oesterreich. Wien, 1848. – 2. *Herczegy, M.*: Weder deutsch, noch russisch sonder oesterreichisch. Wien, 1849. – 3. *Herczegy, M.*: Das Bombardement des Fürsten Windischgrätz zu Prag. Wien, 1849. – 4. *Herczegy, M.*: Memoiren aus dem Reisetagebuch eines ungarischen Arztes, mit besonderem Hinblick auf Oesterreich-Ungarn, wie es war und provisirisch ist. Brannmüller, Wien, 1849. – 5. *Herczegy, M.*: Memoria scientifico-literaria con prefazione del viaggiatore ungharese dottore Herczegy durante il suo soggiorno in Pavia nel Juglio ed Agosto 1853. Milano, 1853. – 6. *Herczegy, M.*: Ungarn und die Monarchie. Wien, 1865. – 7. *Herczegy, M.*: Dissertazione sul gozzo endomico. Bologna, 1865. – 8. *Herczegy, M.*: La Femme. Au point de vue physiologique, pathologique et moral. V. Masson,

Paris, 1864. – 9. *Herczegy M.*: Magyarország 1866-ban. Pest, 1866. – 10. *Herczegy M.*: Deák Ferenc mint államférfi, mint szónok, mint honpolgár. Pest, 1867. – 11. *Herczegy M.*: Népies egészségügy. Tekintettel az egészségügyi rendőrségre. Lauffer, Pest, 1868. – 12. *Herczegy, M.*: Etude medico-practique sur les epidemies et sur les moyens curatifs les plus efficaces pour combattre ces fléaux. Tettey F., Budapest, 1874. – 13. *Herczegy M.*: Kelet és népe. Természettudományi, élettani és társadalmi jellemrajz. Egy. Nyomda, Budapest, 1880. – 14. *Herczegy M.*: A nő fizikai és szellemi természete különös tekintettel a keresztény vallásra, az erkölcsiségre és tudományra. Heckenast, Budapest, 1883.

Kapronczay Károly dr.

## A hazai mammográfia rövid története és fejlődése napjainkig

A radiológia az elmúlt 100 év alatt fantasztikus karriert futott be. Jelenleg az orvosi diagnózisok döntő többségét a radiológia szolgáltatja, és a terápiában is fontos szerepet játszik. E fejlődésen belül külön sikertörténet az emlők vizsgálatára kifejlesztett mammográfia története. E módszer évtizedek óta őrzi vezető szerepét az emlődiagnosztikában – az utóbbi évek felgyorsult technikai fejlődése ellenére. A siker titka, hogy maga a mammográfia is állandóan fejlődött, teljesítőképessége egyre magasabb szintre emelkedett. A mai korszerű komplex emlődiagnosztika alapja tehát a fizikális vizsgálattal kiegészített mammográfia, a kiegészítő módszerek – az UH, CT, MR –, valamint a különböző citológiai és biopsziás eljárások.

Az emlődiagnosztika fontosságát az emlőrák világszerte tapasztalt nagyfokú elterjedtsége és magas halálozási aránya jelzi. A fejlett országokban a nők leggyakoribb daganata az emlőrák, 2000-re 1 millió új megbetegedés várható, és évente közel félmillió halálesetért lesz felelős a világon. Hazánkban 1994-ben 4340 emlőrák esetet regisztráltak, az évenkénti halálozás közel 2500.

A mammográfia csaknem egyidős a röntgenológiával. Már a kezdeti időkben történtek kísérletek natív emlőfelvételek készítésére, de a megfelelő technika hiányában ezek sikertelenek maradtak. Az első közlemény 1913-ban jelent meg. Szerzője Salomon, aki amputált emlőkről készített röntgenfelvételeket (11). Munkája feledésbe merült, és csak a 30-as években láttak ismét napvilágot beszámolók Európában és az Egyesült Államokban. Az 50-es években ugrásszerű fejlődés indult meg, azóta az előrehaladás töretlennek mondható.

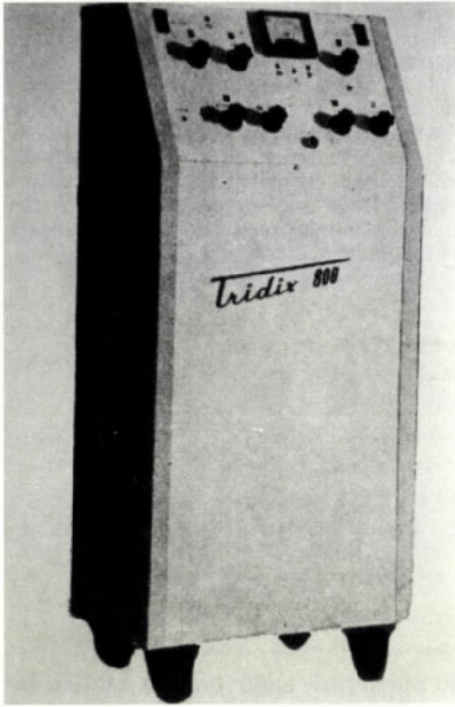
Hazánkban az első emlő röntgenvizsgálatokat *Hollósy* és *Czmór* közzölték a 40-es évek elején, ők kontrasztanyagot vizsgáltak a tejutakat, egyszersmind ők készítették az első natív felvételeket is (1, 5). A *Ratkóczy-féle* radiológiai tankönyvben 1959-ben még ez áll a mammográfiairól: „Az emlő tejutjai a befecskenyelt pozitív (lipijodol), vagy negatív (CO<sub>2</sub>) kontrasztanyaggal feltölthetők... az eljárás nem tud elterjedni” (10). Am mindössze 4 év múlva, 1963-ban már hazánkban is megindult a fejlődés, és ebben elvülhetetlen érdeme van *Lányinak*.

Ő végezte az első valódi natív emlő röntgenvizsgálatokat – a mammográfiát –, ő közölte először tapasztalatait, és neki köszönhetjük az első magyar nyelvű monográfiát, amely hosszú ideig az egyetlen használható hazai forrásunk volt (6–8). A mammográfia művelői közül néhányan elhagyták az országot, és külföldön világkarriert futottak be (*Lányi, Fried, Tabár*). De az itthon dolgozók közül is többen híressé váltak, mint *Göblyös, Irtó, Liszka, Péntek*. A férfi emlő vizsgálatát később kezdték el, a magyarok között *Göblyös, Liszka, Péntek* és *Tabár* munkássága emelkedett ki. Az első szűréseket már *Lányi* elkezdte, majd *Péntek* volt az első kiemelkedő szervezője a mammográfiaszűrővizsgálatoknak (9). 1978-ban a Radiológiai Klinikán, 1979-ben az ORSI szervezésében két emlőszűrő munkacsoport kezdett el dolgozni. 1982-ben alakult meg az ORSI Mammográfias Munkacsoport, amely elsősorban a szervezési kísérletekkel foglalkozott.

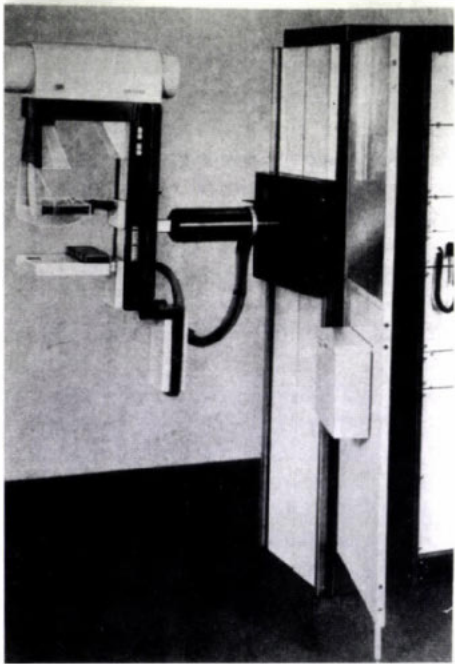
Napjainkban a módszer művelői több tudományos társaságba tömörülnek (Senologus Társaság, Magyar Onkológus Társaság mammológiai szekciója, Magyar Radiológus Társaság emlőszekciója). Jelenleg hazánkban több centrumban folyik elismerésre méltó mammográfias tevékenység, illetve szűrés: Budapesten a MaMMA Klinikán, a Szt. János Kórházban, Országos Onkológiai Intézetben, Radiológiai Klinikán, Szt. Margit Kórházban, Szt. Rókus Kórházban, Ferencvárosi Eü. Központban, vidéken pedig Szegeden, Pécsen, Zalaegerszegen, Szekszárdon, Kecskeméten, Kerepestarcsán.

A mammográfia hazai irodalma eléggé gazdag, e tekintetben sem lebecsülendő a magyar teljesítmény (2).

Kezdetben a vizsgálat elvégzéséhez szükséges technikai feltételeket (lágysugár technika) a korabeli készülékekhez kapcsolt transzformátorokkal oldották meg. Ilyenek voltak a Diagnomax-M-125, Neo-Diagnomax, EDR típusú gépek. A Tridix 500 és 800-as berendezéseknél még transzformátor közbeiktatására sem volt szükség (*1. ábra*). Fólia nélküli, finomszemcsés ipari filmek, speciális kompressziós tubusok voltak használatban, többféle méretben. Az előhívás hagyományos előhívóban manuálisan történt. Rendszerint a beteg maga tartotta a filmet,



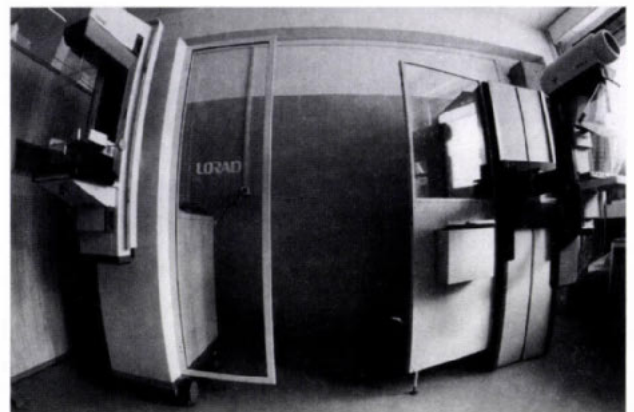
1. ábra: Korabeli berendezés



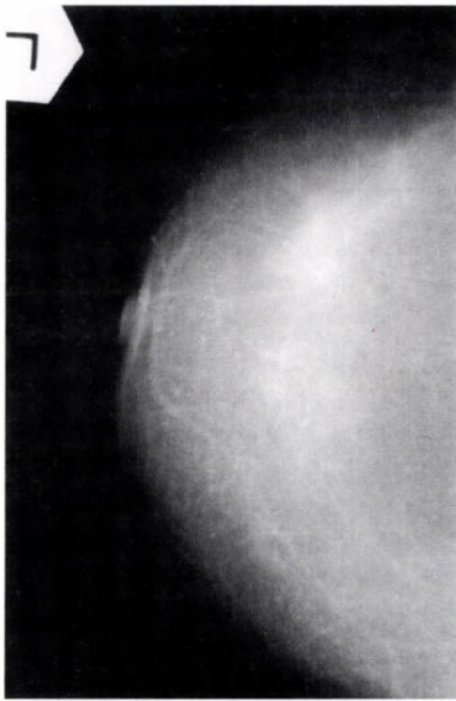
2. ábra: TUR-DG 40 típusú készülék

például ülő helyzetű felvételeknél. Az oldalirányú képek általában fekvő készültek. Alkalmazták a fülészeti tubussal készített célzott, illetve kivetített-célzott felvételeket is. Hazai gyártmányú Medifort filmekre dolgoztak, de használták az olasz Ferraniát, és német filmeket is. A 70-es évek elején jelentős fejlődés indult meg külföldön:

a wolfram anódos röntgensöveket kezdték felváltani a jóval korszerűbb, molibdén álló, majd forgó anódos, berilliumablakos csövek. A fókusz méretek kisebbedtek. Ilyen készülékek voltak a Mammomat, MMX, Mammo-Diagnost, amelyeket a Siemens, General Electric és Philips cégek hoztak forgalomba. Az új technika a 70-es évek végétől lassan tért hódított nálunk is. Hazánkban a kelet-német gyártmányú TUR DG-40-es típusú gép terjedt el, amely helyettesítette a nyugati berendezéseket (2. ábra). Ekkor a Forte és Orwo filmek voltak a legelterjedtebbek. Később újabb ugrás történt a fejlődésben: az Egyesült Államokban a Du Pont cég kifejlesztette a „low-dose” rendszert, amelyre a film-fólia kombinációk voltak jellemzők, ritka földfém bevonatú erősítőernyőkkel. E módszerrel jelentős sugárdózis-csökkenést értek el (40–50%), az expozíciós idő  $1/10$ -ére limitálódott, és az életlenség is minimumra csökkent a vákuum-kazetták használatba kerülésével. Ekkor már elmondhattuk, hogy a mammográfia sugárterhelése gyakorlatilag elhanyagolható. A technika folyamatos fejlődésével egyre tökéletesebb képeket produkáltak, így egyre több információt nyertek. És eljutottunk a mához: napjainkban a korszerű berendezések jellemzői: nagyfrekvenciás generátorok, mikroprocesszoros vezérléssel, kis finomfókuszú röntgensövegek, rhodium anód, nagyobb, 60 cm-es fókuszfólia távolság, automata expozíciós szabályozó, direkt nagyítás finomfókusszal, a szórt sugárzást csökkentő rács használata, a szabályozható emlőkompresszió, és nem utolsósorban a sztereotaxiás berendezés. Utóbbi, a klinikailag okkult elváltozások mammográfiával vezérelt biopsziáját, azok pontos preoperatív lokalizációját oldja meg. Mindehhez a legkorszerűbb nagyfelbontású, egy oldalán bevont finomszemcsés film járul nagyerősítésű fóliával kombinálva, amely műanyag kazettákban kerül forgalomba. A filmfeldolgozás automata körülmények között, csak mammográfiára szolgáló sötétkamrákban történik, és speciális nézőszekrények vannak a kiértékeléshez. Fontos a folyamatos minőségellenőrzés, a szigorú szakmai kontroll (3., 4. és 5. ábrák). A legújabb csúcspont az MR-mammográfia és a digitális mammográfia jelentik, amelyek alkalmazásában a fejlett országoknak már többéves tapasztalatuk van, de hazánkban ezt még nem mondhatjuk el.



3. ábra: Balra modern apparátus (Lorad), jobbra régebbi típusú berendezés



4. ábra: Egy mammográfiás felvétel a „höskorból”

Orvosi-diagnosztikai szempontból áttekintve a hazai fejlődést, emlékeztetni kell arra a sokszor heroikus küzdelemre, amelyet a radiológusok vívtak a módszer elterjesztéséért. A klinikusok, elsősorban a sebészek kezdetben „nem hittek” a mammográfiában. A korabeli orvosi irodalom jól tükrözi az időnként vehemens vitákat. Azután lassan mégis polgárjogot nyert az új eljárás – az egyre több, egyre pontosabb radiológiai diagnózis, amelyek a műtét és hisztológia igazolt – „áttörte a falakat”. A technikai fejlődéssel és a mammográfiás tapasztalatok gyarapodásával párhuzamosan szaporodni kezdtek a klinikailag okkult, nem tapintható kis elváltozások leletei, egyre több ilyen beteg került műtetre. Ez volt a sebészek meggyőzéséért folytatott harc „második fordulója”. Lassan elterjedt a felismerés: parancsoló szükség van az érdekelt szakemberek szoros kollaborációjára. Ezt az utat járták végig a magyar mamológusok, különösebb anyagi és erkölcsi megbecsülés nélkül.

Megállapítható, hogy az utóbbi 10 évben nálunk is komoly fejlődés zajlott le. Számban és minőségben javult a gépállomány, nőtt a vizsgálatok száma és elterjedtsége, megindultak az első szűrések is, ennek ellenére jelentős elmaradásunk van a fejlett országokhoz képest. Ugyan hazánkban közel 50 készülék üzemel, de ezek egy része elavultnak tekinthető. Nem eléggé hatékony a szakemberek képzése és megbecsülése, a szűrések szervezése sem. Kevés az igazán jó szakember, bár egyre többen „foglalkoznak” mammográfiával. Kevés helyen alakult ki megfelelő team-munka. E hiányosságok következménye, hogy míg a nyugati országokban emelkedik az emlőrák morbiditás, de csökken a mortalitás, nálunk még mindkét mutató emelkedő tendenciát mutat.



5. ábra: Modern géppel készült mammogram – a képminőség jelentősen javult

Ma már látható, hogy a radiológia fejlődése a digitalizáció felé halad, talán az sem túlzás, hogy rohamléptekkel. Ezért jelen írás szerzője, aki 25 évet töltött el a mammográfia művelésében, úgy ítéli meg, hogy a jövő elkerülhetetlenül a digitális mammográfiáé. Ebből következően az emlődiagnosztika magyar szakembereinek minden erőfeszítését egyesíteni kell, hogy a jövő évezred nagy kihívásának megfelelhessünk. Hazánkban kiemelkedő szellemi kapacitás van – példa erre világhírű mammográfusaink munkája – ez ad reményt arra, hogy a gazdasági helyzet javulásával lemaradásunk a jövőben csökkenthető lesz.

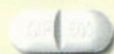
**IRODALOM:** 1. Czmór Gy., Hollósy K.: Az emlőutak röntgenábrázolása (mammográfia). *Magy. Rtg. Közl.*, 1942, 16, 3–12. – 2. Göblyös P.: A magyarországi mammográfia első 25 évének bibliográfiája. *Rad. Közl.*, 1989, 29, 197–214. – 3. Göblyös P., Péntek Z.: A mammográfia története Magyarországon. *A magyar radiologia 100 éves története*. Medicina, Budapest, 1996, 395–400. – 4. Göblyös P.: 25 éves a mammográfia Magyarországon. *Rad. Közl.*, 1988, 28, 71–82. – 5. Hollósy K.: Vérző emlő. *Gyógyászat*, 1943, 82, 1–6. – 6. Lányi M., Dedk P.: Tapasztalatok az emlő natív röntgenvizsgálatával. *Magy. Radiol.*, 1964, 16, 166. 2. *Magy. Rad. Kongr. Abstr.* – 7. Lányi M.: 300 mammográfiás vizsgálat tapasztalatai. *Magy. Radiol.*, 1965, 17, 274–281. – 8. Lányi M.: *Mammographia*. *Rad. Közl. Suppl.*, 1969, ORSI, Budapest. – 9. Péntek Z., Bakó B., Szentgáli Gy. és mtsai: Mammographiás emlőrák lakosságszűrés fizikális vizsgálatával és epidemiológiai kérdőívvel selectált falusi népességben. *Orv. Hetil.*, 1977, 118, 1635–1638. – 10. Ratkóczy N.: *Radiologia*. Medicina, Budapest, 1959, 364. – 11. Salomon, A.: *Beitrage zur Pathologie und Klinik der Mammacarcinome*. *Arch. Klin. Chir. (Langenbeck)*. A. Hirschwald, Berlin, 1913, 102, 573.

Székely Miklós dr.

# BANG.



# BANG.



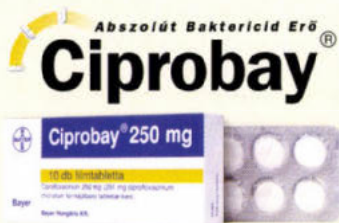
# BANG.



## A Ciprobay így intézi el a húgyúti fertőzéseket.



Elsőprő, 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.



**Bayer**

Bayer Hungária Kft. 1012 Budapest, Pálya utca 44. Tel.: 213-1540

dt



Kérjük olvassa el figyelmesen az alkalmazási előírást!  
További információkkal készséggel állunk rendelkezésére!

**FOURNIER**

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

**F**  
FOURNIER

Gyógyszeripari tevékenységgel foglalkozó  
Német-Magyar Kommunikációs Ügynökség

## Orvost

keres kapcsolattartói és tanácsadói  
munkakörbe.

Az ideális jelölt:

- tapasztalatot szerzett a marketing területén és gyakorlata van területi képviselő ellátásában,
- kiemelkedő verbális kommunikációs készséggel, ill. tárgyalóképes német és magyar nyelvtudással rendelkezik.

Kérjük, hogy német nyelvű pályázatát  
(szakmai önéletrajz fényképpel, iskolai  
oklevelek másolata)

az alábbi címre juttassa el:

Kommunikációs Ügynökség  
1539 Budapest, Pf. 596

## Gastroenterologia

**Helicobacter pylori eradikáció NSAID-ot szedő betegeknél: kontrollált, randomizált vizsgálat: HELP-NSAID tanulmány.** Hawkey, C. J., Tullassay, Zs., Szczepanski, L. és mtsai (Division of Gastroenterology, University Hospital, Nottingham N67 2UM, UK): *Lancet*, 1998, 352, 1016.

A *Helicobacter pylori* és a non-steroid gyulladáscsökkentők számlájára írható majdnem a összes gasztroduodenalis fekély és azok komplikációi. A baktérium eradikációja a fekélybetegség kiújulását jelentősen csökkenti NSAID-ot nem szedők esetében. Ellentmondó adatok vannak azonban arra vonatkozóan, hogy a *H. pylori* fertőzés növeli a kockázatot, nincs szerepe vagy védő hatása NSAID szedő betegeknél.

A szerzők azt vizsgálták, milyen hatása van az eradikációs kezelésnek zajló vagy megelőző peptikus fekély, közepes vagy súlyos dyspepsia vagy mindkettő esetében, folyamatosan NSAID-ot szedő pácienseknél. Endoszkópos biopszia ureáz-teszt alapján 285 *Helicobact.*-pozitív beteget vontak be a tanulmányba Magyarországon, Angliában, Lengyelországban, Dél-Afrikában és Spanyolországban. 142 beteg egy hétig napi  $2 \times 20$  mg omeprazol, 1000 mg amoxicillin és 500 mg clarithromycin, 143 azonos adagban omeprazol és az antibiotikumok helyett placebo terápiában részesült. Három hétig mindegyik napi 20 mg omeprazolot kapott a következő endoszkópiáig, majd, ha a fekélye nem gyógyult meg, 4 hétig még 40 mg omeprazolot az ismételt, 8. heti endoszkópiáig. A fekélymentes betegek folytatták a NSAID-ot, de fekélyellenes kezelést nem kaptak. Endoszkópos kontroll és kilégzési teszt a 12. héten, ismételt gasztroszkópia és a biopsziából ureáz-teszt a 24. héten történt. Az eradikációt akkor tekintették sikeresnek, ha a kilégzési teszt és az ureáz-teszt is negatív volt.

Az eradikációs protokoll szerint kezeltek 66%-a lett *Helicobact.*-negatív, míg ez az arány a kontrollcsoportban 14% volt. Ha csak a kilégzési tesztet vették figyelembe, ez az

arány 86, ill. 22% volt. Négy hét elteltével az eradikációs protokoll szerinti csoportban 75%-ánál a fekély meggyógyult, míg ez az arány a kontroll csoportban 86% volt. A nyolcadik héten 89, ill. 100% volt ez az arány. Tehát az eradikált betegek fekélygyógyulási rátája alacsonyabb volt. A vizsgálatok tehát arra utaltak, hogy a fekély gyógyulása szempontjából nem volt előnyös az eradikációs kezelés bevezetése.

A szerzők rávilágítanak arra a lehetőségre, hogy az omeprazol interakcióba léphet bizonyos NSAID-okkal, mely a baktérium kiirtását segíti. Hivatkoznak Caselli és mtsai-ra, akik a diclofenacnál in vitro antimicrobialis aktivitást észleltek a *H. pylori*-val szemben. Más tanulmányok ezt nem erősítik meg. A szerzők úgy látják, hogy a recidív fekély kialakulása szempontjából az első endoszkópia során talált lézió helye és természete a lényeges faktor és ez független a *Helicobacter* jelenlététől. A szerzők további vizsgálatokat tartanak szükségesnek annak eldöntéséhez, hogy igazolt *H. pylori* infekció esetén NSAID kezelés megkezdése előtt szükség van-e az eradikációs kezelésre.

Csomor Edina dr.

## Tüdőgyógyászat

**Több gyógyszerre rezisztens tuberkulózis Franciaországban 1992–1994.** Schwoebel, V. és mtsai (European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS, 94415 Saint-Maurice Cedex, France): *BMJ*, 1998, 317, 630.

1988 óta számos, több antituberkulotikumra rezisztens *Mycobacterium tuberculosis* (MDRMT) által okozott járványt írtak le világszerte. A szerzők a MDRMT prevalenciát határozták meg Franciaországban.

1992-ben a tenyésztéssel igazolt gümőkóros esetek 0,6; 1993-ban 0,5; 1994-ben 0,7%-a volt több antituberkulotikumra rezisztens. A betegek egynegyedében primer, háromnegyedében szekunder rezisztenciát állapítottak meg. A primer rezisztens baktériumot ürítő betegek fiatalabbak és gyakran HIV-fertőzöttek voltak.

Szekunder rezisztencia az esetek felében a bevándorlóknál fordult elő. Ujjenyomat módszerrel az 1993–1994-ben megismert betegek háromnegyedét vizsgálták, és csupán két esetben találtak azonos „W” törzset. Ezt egy New Yorkból hazatért HIV-pozitív beteg importálta, és kórházi tartózkodása alkalmával fertőzött meg egy másik HIV-pozitív beteget. Matematikai analízis szerint a HIV-fertőzés jelentős rizikófaktor a primer MDRMT fertőzés vonatkozásában.

A szerzők a MDRMT estek monitorozását javasolják Európában.

Károlyi Alice dr.

**A légzés gazdaságossága belégzéses küszöb légzésnél a krónikus obstruktív tüdőbetegeken.** Baarends, E. M. és mtsai (Maastricht University): *Clinical Physiology*, 1998, 3, 235.

A COPD-s betegek légzőizomzatának erőfelfejtő kapacitása csökken, melynek okai a dinamikus hiperinfláció miatt kedvezőtlen izomhosszon kifejtett feszülés, valamint a mellkas és a rekesz geometriai eltérései. A rekeszizom nem gyengébb. A COPD-sek az ellenállással szemben végzett légzést rövidebb ideig képesek fenntartani, mint az egészséges személyek. Mindehhez járul, hogy a légzés oxigénigénye 2–10-szer is nagyobb lehet a COPD-seken. Mi ennek az oka: a nagyobb légzési munka vagy a légzőizmok gazdaságtalan működése, vagy a gyakran tapasztalt nagyobb nyugalmi anyagcsere?

16 COPD-s beteget (asztmásokat és oxigén pótlásra szorulókat nem vettek be) és hasonlóan a hatvanas éveikben lévő kontroll személyeket hasonlítottak össze-, kikapcsolva ezzel a korosodással együttjáró légzési hatáskromlást megtevesztő adatait. A belégzéses akadály és a szálcstóra között mérték a légzési volument, a szájcstóránál a nyomást, a kilélegzett levegőben a gázkoncentrációt. A légzési munkát a belégzési áramlás és a szájnál mért hozzáadott nyomás integrálásával számították, a hatásfokot *Gaesser és Brooks* szerint, a hozzáadott belégzéses mechanikai munka és az extra energia hányadosával jellemezték (*J. Appl. Physiol.*, 1975, 38, 1132–1139.).

Az egészséges személyek belégzéses maximális nyomása nagyobb volt,

mint a betegeké. A nyugalmi anyagcsere 73–115% között volt, nem különbözött a két csoporté. Az ellenállás a maximális nyomásérték 40%-a volt 10 percen át, az utolsó öt perc adatait elemezték.

A két csoport légzési hatásfoka – a hiperinflatáltság megelőzése mellett mérve – nem különbözött. Korábbi közlések néhány százalékkal rosszabb hatásfokról számoltak be, vagy a kontroll személyeké volt irreális érték – esetleg a számításmódból eredően is. A légzés hatásfoka nem korrelált a nyugalmi anyagcserével. Ennek alapján valószínűtlen, hogy a nyugalmi anyagcsere magas volna lenne a kedvezőtlen légzési hatásfok magyarázata a COPD-seken. A hiperinfláció és a fokozott oxigénigény kapcsolata feltárára vár.

Apor Péter dr.

**Felnőtt asztmások légzésfunkciójának változása 15 éves követéses vizsgálat során.** Lange, P. és mtsai (Department of Respiratory Medicine 129, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre, Denmark): *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 1194.

Az asztma egyre növekvő morbiditása és prevalenciája ellenére a betegség lefolyásának számos tisztázatlan része van. A szerzők a felnőttkori asztma légzésfunkcióra gyakorolt hatását 15 éves követéses vizsgálat adatai alapján elemezték. A vizsgálatban 17 506 személy vett részt, közülük 1095 mondotta magát asztmásnak.

Azt találták, hogy a FEV<sub>1</sub> (erőltetett maximális kilégzés 1 mp. alatt, ml-ben) az asztmásoknál szignifikánsan jobban csökken (38 ml/év), mint a nem asztmások esetében (22 ml/év). A két csoport között különbség a nem, a dohányzási szokások, illetve a chronicus bronchitis fennállása szerinti bontásban is kimutatható. A leggyorsabb mértékű romlás a chronicus bronchitises, dohányzó asztmásoknál észlelhető. A FEV<sub>1</sub>-értékek közötti különbség az életkor előrehaladtával nő. A dohányzás az asztma fennállásától függetlenül gyorsítja a légzésfunkció romlását.

Eredményeik alapján úgy vélik, hogy mindent meg kell tenni a spirometriás értékek romlásának megelőzésére. Bár az asztmaterápia légzés-

funkció romlást késleltető hatása még megerősítésre szorul, már beszámoltak arról, hogy az enyhe asztma inhalációs szteroid kezelése nem csupán a klinikai tüneteket, hanem a légzésfunkció romlás ütemét is előnyösen befolyásolta a három éves megfigyelés alatt. Sajnos, e 15 éves vizsgálatban a gyógykezelést csak a 90-es évek elejétől regisztrálják, így adataik a terápiás hatás leérésére nem alkalmasak. Az asztma önbevalláson alapuló diagnózisa vitatható, de a két csoport közötti különbség alapján az eredmények így is meggyőzőek.

Károlyi Alice dr.

**Mannitol-inhalációs provokáció a terhelés- és a hiperventiláció kiváltotta asztmában.** Brannan, J. D. és mtsai (Royal Prince Albert Hosp., Camperdown, Ausztrália): *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 158, 1120.

A szerzők fejlesztették ki a száraz mannitol porral történő provokációt (*Am. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 136, 758–765.) és ezzel provokáltak 36 asztmás, toborzott fiatal felnőttet. A kapszulázott Dinkihalerrel beszívott por 15%-os FEV<sub>1</sub>-csökkenés esetén jelentett pozitív választ. A személyek 69%-a 155 mg mannitol után, 94%-a 320 mg beszívása után adott pozitív választ. A szteroidot nem szívdókon a mannitolra adott válasz korrelált a terhelésre és az isocapniás hiperventilációra adott válasszal. Az átlagosan 24%-os FEV<sub>1</sub>-csökkenés 10 percen belül normalizálódott hörgőtágító-inhalálására.

A mannitol-próba gyors, egyszerű, olcsó.

Az esetleges téves pozitívítás gyakoriságát még nem ismerjük.

Apor Péter dr.

**A kilélegzett hidrogén-peroxid és nitrogén-oxid együttes haszna az asztma monitorozásban.** Horvath, I. és mtsai (Nat. Heart and Lung Institute és Brompton Hospital, London): *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 158, 1042.

A gyulladáshoz vezető hiperoxidot és egyéb reaktív nitrogén-oxid terméket termelnek, így peroxinitritet

(ONOO), melyek a dohányzókon, a légzési distresszindrómában, asztmában fokozott koncentrációban mérhetők a kilélegzett levegőben. 116 asztmás – 72 még nem kapott szteroidot –, és 35 egészséges személyen mérték a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-t, NO-t, FEV<sub>1</sub>-et és köpet eozinofil számot.

A szteroiddal nem kezelt asztmásokon mindkét gáz sokkal magasabb töménységben ürült, mint a kontrollokon (a peroxid 0,72 μM szemben a 0,29-cel, a NO 29 ppb szemben 6,5-tel). A szteroiddal kezelt stabil állapotú asztmásokon a NO alacsonyabb, mint az egészségeseken, de a peroxid magas a szteroiddal kezelt, ám nem stabil állapotú betegeken. Korrelációt láttak a peroxidtartalom, az eozinofilszám és a metacholinra adott hörgőválasz között, a NO csak az eozinofilszámmal korrelált.

A peroxidtartalom érzékenyen jelzi a beteg állapotát.

Apor Péter dr.

**Az oxigén ABC: oxigénterápia krónikus tüdőbetegségben.** Rees, P. J., Dudley, P. (Guy's and St. Thomas's Hospital Trust London): *BMJ*, 1998, 317, 871.

*A rövid idejű oxigénterápia.*

Akut esetekben elsősegélynyújtás alkalmával az oxigénterápiát mindig alkalmazzák főleg akkor, ha a légzés szám csökken vagy nyilvánvalóan akut tüdőkárosodással kell számolni, vagy ha krónikus tüdőfolyamattal állunk szemben, ill. ha az oxigenizáció bizonyos szövetekben különösen fontos. Az oxigenizáció a szöveti túlélést teszi lehetővé akkor, ha szívelégtelenséggel vagy tüdőödémával vagy ischaemiás károsodásokkal vagy cerebrovascularis eseményekkel állunk szemben. A megfelelő oxigenizáció csak a saturatio mérésével ellenőrizhető, amikor közel 100%-os telítettséget kell megközelíteni. Az oxigént empirikusan is adagolhatjuk akut esetekben, ha a beteg cyanotikus vagy a légzésszám túl magas. A magas oxigénkoncentráció adása minden esetben indokolt, ha nem áll fenn a gyanúja annak, hogy a beteg krónikus obstruktív tüdőbeteg. Az oxigénadagolás fő veszélye, ha a beteg széndioxid-retináló, ilyen esetekben a magas áramlású 24–28%-os maszkot



lehet csak használni, amíg a vérgáz értékeket mérni nem tudjuk.

Általában fontos, hogy az egészségügyi személyzet tudjon élni a különböző oxigénadagolási lehetőségekkel. Az alapellátásban dolgozó orvosok egy része rendelkezik kis oxigénpalackokkal, amelyek két óráig képesek biztosítani az oxigénadagolást, amíg a megfelelő mentőegység megérkezik. A krónikus tüdőmegbetegedésben szenvedők esetenkénti oxigenizációja igen fontos, mivel a beteg időnként válik csak oxigénhiányossá, főleg a mindennapi tevékenységeik során, mint öltözködés, evés, mosakodás stb. Sok beteg kifejezetten jó hatékonyságúnak itéli meg az időszakos oxigénkezelést főleg a terhelés előtt, ill. után, amely csökkentette a légszomjukat. Bár kétségtelen, hogy az oxigénterápia sokkal racionálisabb lehet, ha az oxigén alapszintet a saturatio révén ismerjük.

Ismert tény, hogy az oxigénadagolás mind egészségekben, mind krónikus tüdőbetegségben szenvedőknél egyaránt csökkenti a légzésszámot egy adott terhelést követően. A légzésszám-csökkenés a terhelhetőséget akár 30–50%-kal is megnövelheti. Mindez feltételezi, hogy egy könnyen mobilizálható oxigénpalackot kell alkalmazni vagy egy könnyű, folyékony oxigént tartalmazó rendszert kell használni.

Az oxigénkezelés hatásossága leginkább a sétáló teszttel mérhető le, ami egy megadott időintervallumon belül megtett távolságbeli különbséggel jellemezhető, amely adott esetben a teljesítmény 50%-os növekedését jelenti. Az oxigénkezelés az életminőség javulását eredményezi, mintsem a globális túlélést mivel ehhez a folyamatos oxigénterápia szükséges.

#### *A CO<sub>2</sub>-retenció veszélye.*

Különösen krónikus tüdőmegbetegedésekben számolnunk kell a széndioxid-retenció lehetőségével, ha az oxigén fractio növekszik. Mindez a légzőközpont CO<sub>2</sub>-iránti érzékenysége csökkenésével jár, és krónikus CO<sub>2</sub>-retencióhoz vezet. Ellentétben a hypoxia fokozza a légzési aktivitást, így az oxigéninhaláció csökkenti a légzési aktivitást és CO<sub>2</sub>-retencióhoz vezet. Továbbiakban a megnövelt oxigénkoncentráció a tüdőben lokális vasospasmusokat okozhat, ami a ventiláció és perfúzió további zavarához vezethet. Ezért ilyen esetekben, ha

krónikusan oxigénkezelés szükséges minden esetben az artériás vérgázanalízis elengedhetetlen.

#### *Tartós oxigénkezelés.*

A krónikus hypoxia számos strukturális elváltozást okoz a tüdő érhálózatában, amely elsősorban a pulmonális kiserek médiájának hypertrophiáját okozza, valamint fibrotikus folyamatokat indít el az intimában. Az oxigénkezelés a terápia megkezdésekor a szegényesen ventilált alveolusok körül értágulatot okoz, amely kedvező változást eredményez a holtter ventiláció arányában. A naponkénti minimum 15 órás oxigenizáció jelentősen javítani tudja a túlélést. Továbbá a hypoxia correctioja előnyösen befolyásolja a polyoypaemiát és a pulmonális hypertenziót, továbbá növeli a fizikai terhelhetőséget.

Angliában a tartós oxigénkezelésben részesülők kétharmada krónikus tüdőfolyamatban szenved. Megfigyeléseket végeztek 1980–1981 között, amikor 87 beteget vizsgáltak meg, akiknek átlagéletkoruk 58 év, és az átlagos FEV<sub>1</sub> értékük 0,7 volt. Mind-egyik beteg átlag 34 mm Hg-es pulmonális hypertoniával rendelkezett, a PaO<sub>2</sub> érték 6,8 kPa, a CO<sub>2</sub> 7,3 kPa-nyi értékű volt. A csoport egy része napi 15 órás oxigénkezelésben részesült, a csoport másik fele nem részesült tartós oxigénterápiában. Az eredmények azt mutatták, hogy a 45 fős kontroll csoportból meghalt 30 fő, míg a 42 oxigénkezeltekből 19 halt meg. Az 5 éves túlélés a kontroll csoportban 18%-osnak bizonyult, és az éves mortalitási rizikó 30%-osnak tűnt. A pulmonális artériás nyomás változatlan volt az oxigenizált csoportban, míg a kontroll csoportban kb. 2,7 Hgmm/éves emelkedés volt megfigyelhető. Más nemzetközi tanulmányok is hasonló következtetésekre jutottak, melynek eredményeként egyértelműnek tűnik, hogy az oxigénkezelés javítja a prognózist krónikus tüdőbetegségben szenvedőknél. Ha a napi oxigénkezelés minimum a 15 órát eléri, csökken a pulmonális artériás átlagnyomás. Kedvezőbbnek tűnik, ha napi 24 órás oxigénkezelést alkalmazunk, mert jelentősen javul a neuropsychologiai állapot és az élet minősége. Ha a hypercapnia a domináns klinikai tünet, akkor egy otthoni maszkos mesterséges lélegeztetés kívánatos, főleg akkor, amikor a krónikus pulmonális

megbetegedések akut kiújulásával kell számolni. Az éjszakai alvás indukálta légzésszámesésnek desaturatio a következménye, amely az alvás alatti 1 l/perces oxigénterápiával jól befolyásolható. Az éjszakai hypoxia a betegek egynegyedében mindig megfigyelhető, amely adott esetben pulmonális artériás nyomásemelkedéssel és rövidebb túlélési idővel jár. A betegek egy része kövér, dohányos és folyadékretencióval rendelkezik, amely mind fokozza az éjszakai apnoe veszélyét, amelyet éjszakai otthoni oxigénsaturatio mérésével monitorozni kell.

*Horváth J. Attila dr.*

**Légzőizomfunkciók és a testösszetétel cystás fibrózisban.** Ionescu, A. A. és mtsai (Univ. of Wales Coll. of Med., Univ. of Salford, U. K.): Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 158, 1271.

Kérdéses, hogy a rosszabb tápláltság vagy a tüdő hyperinfláltsága rontja-e a CF-es betegek légzőizom-funkcióit. A maximális ki- és belégzési nyomás (MEP és MIP) mellett az izomzat állóképessége is fontos mutató.

A cardiffi CF centrum betegeiből 49, átlag 23,7 éves fiatal felnőtt (verejték Cl és Na 70 mmol/l felett) 20 hónapos követését is végezték, másik 25, hasonló korú betegen keresztmetszeti vizsgálat történt. Bőrredőméréssel a testzsírt, illetve a zsírmentes testtömeget állapították meg. A 20 alatti BMI index, illetve férfiakon 69%, nőknél 67% alatti zsírmentes tömeg/ideális tömeg (Metropolitan Life Insurance Table) esetén minősítették a beteget gyengén tápláltként. A MIP-et 450 ml/mp-es maximális légáramlás mellett mérték a teljes légzés során („fenntartott maximális belégző nyomás”: SMIP). A markolóerőt is megmérték.

A 49-ből 29 volt alacsony tápláltságú, ezzel arányosan a SMIP értékük csökkent, a MIP viszonylag jó maradt. A kísérés során 10 beteg halt meg, ketten szív-tüdő átültetésre kerültek. Az ő BMI-jük igen alacsony volt, és kicsiny volt a SMIP-jük is: a várt érték 33%-a, a MIP viszont 71% volt. A keresztmetszeti vizsgálatban is az alacsony zsírmentes testtömegű betegek légzőizom-funkciói és markoló ereje kisebb volt.

A C-reaktív protein és a zsírmentes testtömeg fordítottan korrelált.

A gyengült légzőizom-funkciók a csökkent izomtömeget tükrözik, s ez valószínűleg a tüdő gyulladással összefüggő következménye.

A légzésfunkciók mellett a légzőizom-tevékenység mérése fontos további információkat ad a betegről.

Apor Péter dr.

## Haematologia

**Artériás thromboemboliás események az „V faktor Leiden mutáció”-s betegekben.** Eskandari, M. K. és mtsai (Departments of Vascular Surgery and Medicine/Hematology, University of Pittsburgh Medical Center and the Institute for Transfusion Medicine, Pittsburgh): *Am. J. Surg.*, 1998, 176, 122.

Bár a véralvadás kaszkádját prokoagulánsok, kofaktorok és antikoagulánsok pontosan szabályozzák, számos szerzett és öröklött rendellenesség járul még hozzá a haemostatis fenntartásához.

Az aktivált prothrombin C elleni rezisztencia (APCR) a vénás thromboemboliás betegségek fontos öröklődő rizikótényezője. Az APC a koagulációs kaszkádban főleg az V faktor lebontásában fejt ki szabályozó hatását. Az APCR betegek többségében pont-mutáció igazolható az V faktort kódoló génben (arginin helyett glutamin), amely az V faktort az APC-t kötő helyén károsítja. E mutáció dominánsan öröklődik és „faktor V Leiden mutációnak” ismerjük.

Leiden mutáció esetén a heterozigóta betegben hétszer, a homozigótában nyolcvanszor nagyobb a vénás prothrombotikus hajlam. A szerzők 30 Leiden mutációs beteget vizsgáltak artériás thromboemboliás szövődményekkel. A 16 férfi és 14 nő átlag életkora 45,9 év (13–70). A mutációt polymerase láncreakcióval tesztelték.

Valamennyien heterozigóták voltak. 16 betegben cerebrovascularis kórfolyamatot találtak. Átlag életkoruk 44,1 év (19–63). Többségük 50 év alatti. Tízben a carotisokban a radiológia nem észlelt atherosclerost. 13 betegben akut myocardialis infarktust igazoltak. Átlagéletkoruk 45,5 év (24–70). Kilenc 50 év alatti. 7%-ukban nem figyeltek meg jelentős artériás elváltozást. Három beteg ujjáiban

thromboemboliás ischaemia fordult elő. Az angiográfia egyikben sem mutatott ki arteriosclerost. 40 év alattiak voltak.

Az V faktor Leiden mutációja a leggyakoribb familiaris thrombophiliára hajlamosító kongenitális rendellenesség, a lakosság 3–7%-ában fordul elő. Ámbár a cerebrovascularis események leggyakoribb kiváltója az arteriosclerosis az artériák betegsége, agyi infarktust okozhat az örökletes thrombophilia is, az AT III-, a protein C- és a protein S-hiány. A juvenilis vagy rekurrens stroke 17%-ában APCR igazolható.

A makacs artériás és/vagy vénás thromboemboliák szövődményeinek a diagnózisa és kezelése kihívó haematologiai dilemma. A tünettel járó Leiden mutációban antikoaguláns terápiát javasolnak, de kérdés, az antikoaguláns hasznos-e a tünetmenteseknek is?

[*Ref.: A XII-I faktor prokoaguláns és a vascularis endothel-thrombomodulin-thrombin-protein C antikoaguláns útvonal egyik ütköző pontja a faktor V, a másik a faktor VIII. Az előbbiben lép fel a Leiden mutáció thrombophil hajlammal, az utóbbi defektusa haemophiliában nyilvánul meg.*

*Irodalom: 1. Bauer, K. A.: Hypercoagulability – a new cofactor in the protein C anticoagulant pathway. N. Eng. J. Med., 1994, 330, 566. – 2. Pflugschaupt, R.: APC-Resistenz. Schweiz. Med. Wochenschr., 1995, 125, 1237.*

Kollár Lajos dr.

## Onkológia

**A májkapu epeútkarcinómájának (Klatskin-tumor) diagnosztikája.** Lammert, F. és mtsai (III. Medizinische und Radiologische Klinik, Klinikum der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule, Aachen): *DMW*, 1998, 123, 1145.

Az utóbbi években elsősorban a diagnosztikus lehetőségek javulása miatt, egyre gyakrabban ismerik fel a Klatskin-tumort (KT). Ennek azért is nagy a jelentősége, mert az elterjedt műtéti megoldás (májhilus-rezekció hepatojejunostomiával) igen alkalmas a KT eltávolítására.

Bár Altmeier 1957-ben írta le a nagyobb intrahepaticus epeutak szkle-

rotizáló daganatát, a ductus cysticus feletti, nagy intrahepaticus epeutak, elsősorban a hepaticus villa tumorának jellemzőit először Klatskin, G. foglalta össze, 1965-ben. A papillaris régió tumorainak leszámításával ez a daganat a leggyakoribb az epeutakban, mintegy 56%-ban fordul elő. A férfi:női arány 1,7:1, az átlagos életkor 62 év. Bizonyos betegségek (colitis ulcerosa, PSC, a veleszületett fibropolycystás betegségek, epeúti elzáródások, a Clonorchis sinensis és Opisthorchis viverrini fertőzések) predisponálnak KT-re.

Legfőbb és legkorábbi tünete a fájdalommentes sárgaság, a viszketés 90%-ban vezeti a klinikumot. Emellett testsúlycsökkenés 50%-ban, hasi fájdalom (35%), láz (10%) említendők. A máj az esetek felében indurált, megnagyobbodott. A Courvoisier-tűnet érthetően hiányzik.

A laboratóriumi paraméterek közül az elzáródásra utaló enzimek mellett a CEA és a CA 19-9 tumormarkerek szintje emelkedett lehet. Körner szerint a fibronectin szenzitivitása 91%, a specificitása 97%-os a malignus epeúti betegségekben. A p53 és K-ras onkogének elleni magas antitest titer is jellemző lehet KT-re. Az ultrahang kép legjellemzőbben tág intrahepaticus epeutakat mutat, emellett inhomogén, echodús, fibrotikus hilusfolyamat, nem tág epeutak extrahepatikusan, normál epehólyag figyelhető meg. Az esetek 30%-ában a felismerés idejében már megnagyobbodott nyirokcsomók is látszanak. A Doppler-sonographia mintegy 50%-ban mutat – elsősorban portális – érkárosodást. Az angiographia találati biztonsága 85–90%, az operabilitás szempontjából is fontos adatokat szolgáltathat. A CT is segít az elzáródás lokalizálásában és a tumor kiterjedésének megállapításában, mintegy 90%-os biztonsággal.

Az ERCP a legfontosabb diagnosztikus eljárás. Segítségével az esetek 95%-ában felismerhető a ductus hepaticus communis és a hepaticus villa szűkülete, esetleg a lumenben levő polypoid képlet. Hasonlóan informatív a PTC is. Ahol lehetőség van rá, a legveszélytelenebb, ugyanakkor leginformatívabb a MRCP. Ezzel a módszerrel a cholangitis veszélye kizárható.

Ugyancsak hasznos adatokat szolgáltat az endoluminalis sonographia

és a cholangioscopia, bár ezek csak kevés helyen hozzáférhető módszerek.

A szövettani bizonyítás CT vagy UH-vezérelte perkután biopsziák esetén 90%-os, az ERCP, ill. PTC során nyert epe cytologiai vizsgálata 47%-ban pozitív.

Farkas Iván dr.

## Nephrologia

**A vérnyomás szezonális ingadozása hemodialízissel kezelt betegekénél.** Argiles, A., Mourad, G., Mion, C.: (Department of Nephrology, Institut of Human Genetic Montpellier, France): NEJM, 1998, 339, 1364.

A dialízissel kezelt végállapotú veseelégtelen betegek morbiditásának és mortalitásának gyakori oka a cardiovascularis megbetegedések (stroke, ischaemiás szívbetegség stb.) sora. A hypertonia a cardiovascularis események fő rizikótényezőjeként szerepel. A bal kamra hypertrophia több mint 50%-ban fordul elő, s a vérnyomás eredményes kezelése javítja a betegek túlélését. A vérnyomás egyensúlyban tartását el lehet érni dialízis kezeléssel is, amellyel megszüntethető az extracellularis volumenfölség. Azonban a betegek zöme antihypertensív kezelésben részesül.

Egészséges egyéneknél genetikus és földrajzi tényezők is befolyásolják a vérnyomást. Jelen vizsgálatban a szerzők a dialízis kezelésben részesülő betegekénél a szezonális változás hatását vizsgálták a betegek vérnyomására.

A szerzők olyan 53 beteget vizsgáltak, akik legalább 6 hónapig már részesültek dialízis kezelésében. A hőmérséklet 21–24 °C között ingadozott a szobában, a légkondicionálás miatt. High flux polysulphone (FH60, FH80) dializátorokkal, bikarbonát-oldattal dializáltak. Kezdetben hagyományos hemodialízist, majd később on line hemodiafiltrációt alkalmaztak, melynek során a kezelés alatt 18–20 liter infúziót is adtak. A betegek haemoglobin koncentrációja 9,3–10,3 g/dl volt eritropoetinnel korrigálva. A vizsgált betegek 15% kapott antihypertensív kezelést.

A vérnyomást a dialízis előtt, alatt és után mérték, az anyagcsere vizsgálatokat, tápláltságot, protein katabo-

likus rátát, KT/V-t, vérképet és egyéb biokémiai paramétereket határozta meg.

A vizsgálat Montpellierben készült, amely típusosan mediterrán klímájú város. A klimatikus adatokat a nemzeti időjárásjelző szolgálatól kapták. Az adatok kiértékelése statisztikai analízis segítségével (Pearson r teszt, Fischer F teszt) történt.

Négyéves periódus során a szisztolés és diasztolés értékek szezonális ingadozásának ciklusos változását figyelhették meg. A legmagasabb értékek télen, a legalacsonyabbak értékek nyáron voltak mérhetőek. Fordított összefüggés volt megfigyelhető a maximális vérnyomásértékek (mind a szisztolés, mind a diasztolés) és a hőmérséklet között. A páratartalom növekedése viszont paralel változott a vérnyomással. Nem volt összefüggés az atmoszferikus nyomásváltozás és a vérnyomás változása között. Szignifikáns korreláció volt az atmoszferikus nyomás és a hőmérséklet között. Nem volt összefüggés a szezonális változás, valamint a testsúly, a protein katabolikus ráta és az antihypertensív kezelés között.

Az 53 beteg több mint 20 000 vérnyomás mérésének adataiból kapott eredmények a következőkkel magyarázhatók. Az egyik lehetséges mechanizmus szerint a magas hőmérséklet vazodilatációt eredményez, csökken a perifériás rezisztencia és alacsonyabb lesz a vérnyomás. A másik mechanizmust a teljes extracelluláris tér volumenének változása jelenti. A hőmérséklet emelkedésével ugyanis növekszik a bőrön keresztül és a légzéssel történő vízvesztés (a veseelégtelen betegekénél talán még kifejezettebben, mint az egészséges vesével élő emberek esetén), ami így a vérnyomásváltozás oka lehet. Azonban meg kell jegyezni, hogy a dialízisek közötti testsúlynövekedés nem volt nagyobb nyáron, mint télen, tehát ha nagyobb vízvesztés is keletkezett a nagyobb hőmérséklet miatt, a betegek ezt bővebb folyadékfogyasztással kompenzálták.

A hypertonia az arteriosclerosis kialakulását gyorsítja dializált betegekénél. Azonban a vérnyomás gyógyszeres kezelése gyakran nem elegendő a cardiovascularis szövődmények megelőzésére, a klimatikus tényezőket is figyelembe kell venni. A mortalitást megduplázó öt tényező között

szerepel az esőzés is. A hypertonia és következményeinek a rizikója változhat attól függően is, hogy az egyes emberek a föld melyik részén és milyen klimatikus körülmények között élnek.

Domán József dr.

## Diabetológia

**Kockázati tényezők 2. típusú diabetesesek halálozására: a neuropathia és a HLA-DR4 védő szerepének bizonyítása.** Forsblom, C. M. és mtsai (Helsinki Univ. Hosp., Dept. of Med., Div. of Intern. Med., PL 346, FIN-00 029 HYKS, Finland): Diabetologia, 1998, 41, 1253.

A 2. típusú diabeteses betegek prognózisát meghatározza a macro- és microangiopathia jelenléte. A rossz szénhidrát-anyagcsere kontroll és a diabetes tartama szoros összefüggést mutat a microangiopathiával, a macroangiopathia esetében azonban ilyen összefüggések nem teljesen bizonyítottak. 2. típusú diabeteses esetekben nehezebb is a megközelítés, mivel a cukorbetegnek ez a típusa eléggé heterogén csoportot jelent. Így kb. 60%-uk metabolikus-syndroma képeben nyilvánul meg, 10%-ában glutaminsav-decarboxylase (GAD) antitestek mutathatók ki, és ezt a részt újabban késői autoimmun formának is tartják (LADA). De van olyan része is ennek a betegcsoportnak, amely fiatal korban kezdődik és insulinhiánnyal társul (MODY). Leírtak ezen kívül jelentős HLA-DR4 prevalenciát is relatív insulinhiánnyal. Ez a genotípus 1. típusú diabetesben microangiopathiával társul. Idős finn diabeteses betegek 57%-ában írták le jelenlétét 2. típusú diabetesben is, ami azt jelenti, hogy ebben a típusban az esetek jelentős részében védő hatású a macrovascularis szövődmények kialakulását illetően.

A zömmel finnekből álló szerzőcsoport 134, 2. típusú diabeteses sorát kísérte 9 éven keresztül. Közülük 38-an (29%) haltak meg ez idő alatt, a többségük (68%) cardiovascularis betegségben. A meghaltak és az életben maradtak adatait elemezve érdekes összefüggések derültek ki. Így pl. a 9 év során meghalt 38 beteg kezdeti HbA1 értéke, a szabadzsírsva

koncentrációja, továbbá a 24 órás vizelet albumin ürítése már induláskor magasabb volt, mint az életben maradottaké (45% vs 6%), a HDL-cholesterin szintjük viszont alacsonyabb volt. Már induláskor magasabb volt a későbbben meghaltak macroangiopathiája, mint az élőké (61% vs 22%). Az említettek mellett a meglévő neuropathia jelei is szignifikánsan magasabbak voltak a később meghaltak között, mint az élve maradottakban (57% vs 23%), ugyanez vonatkozott a perifériás érbetegségek fennállására is (27% vs 9%). A HLA genotípusok közül a DR4, az immunológiai markerek közül a parietális sejt elleni antitestek százalékos aránya volt szignifikánsan alacsonyabb a meghaltak csoportjában (21% vs 39%, 5% vs 14%). Egy kisebb csoportban vizsgálták a glutaminsav-decarboxylase (GAD) elleni antitesteket is, ez csak egy betegben volt pozitív a meghaltak közül, míg 18%-ban volt az élők között pozitív.

A vizsgálati adatok alapján a 2. típusú diabeteses betegek halálózását is elsősorban macrovascularis érelváltozások hozzák létre. Ennek jóslói közül a rosszabb szénhidrát-anyagcsere kontroll, a microalbuminuria és a neuropathia bizonyítható, a kockázati tényezők jelentős részét módosítani lehet intenzív kezeléssel. Mint látható volt, a HLA-DR4 genotípus és a néhány szervspecifikus antitest (parietális sejt elleni és a glutaminsav-decarboxylase elleni) viszont csökkenti a cardiovascularis betegség kockázatát.

Iványi János dr.

**Olaszországi diabeteses betegek erectilis dysfunctioja.** Fedele, D. és mtsai (Parazzini F. = Istit. „Mario Negri”, via Eritrea 62, 20157 Milan, Italy): Diabetes Care, 1998, 21, 1973.

Diabeteses férfibetegek életminőségét nagyban befolyásolja az erectilis dysfunctio, melyet különböző szerzők 20 és 70% feletti értékben adnak meg. Ezek az eltérő arányok természetesen függenek a beteg életkorától, a betegség típusától, súlyosságától és attól, mit értenek erectilis dysfunctio alatt. Az olasz szerzőcsoport 178 olaszországi diabeteses központ adatainak felhasználásával közel 10 000 diabete-

ses férfi erectilis dysfunctioja irányában tájékozódott és jelen közleményben tapasztalataikat adják közre. A vizsgált férfibetegek átlagos életkora 57 év.

Mint az várható volt, az erectilis dysfunctio prevalenciája az életkorral egyenes növekedést mutatott, mégpedig 20–29 évesek között 4,6%-ról, a 60 éven felüliek között 45,5%-ra növekedett. A diabetes típusa szerint a NIDDM betegek erectilis dysfunctioja lényegesen kevesebb volt, mint az IDDM betegeké. Ugyancsak jól jellemzett összefüggés volt megfigyelhető a diabetes tartamával, legkevesebb panasz az 5 évnél nem régebben diabetesben szenvedő betegeknek volt. A szénhidrát-háztartás egyensúlyi állapota ugyancsak jelentős mértékben kihatott a panaszokra, legkevesebb volt a diabetes szempontjából egyensúlyban lévők között. A diabetessel járó érszövődmények és természetesen a neuropathia jelenléte fokozott kockázatot jelentett az erectilis dysfunctio szempontjából. Ami a dohányzás szerepét illeti, a szerzőcsoport ugyancsak egyenes összefüggést talált a dohányzás és az erectilis dysfunctio kockázata között, azokban a férfiakban is, akik már nem dohányoztak. Egyébként a dohányzás és az erectilis dysfunctio között szoros kapcsolat volt nem diabeteses férfiak között is, erre vonatkozóan a szerzők 3 irodalmi adatot is említenek.

Az olasz szerzők adatai elsősorban azért értékesek, mivel számos szempont segítségével nagy beteganyagban bizonyítják diabeteses férfibetegek erectilis dysfunctiojának jelentőségét.

Iványi János dr.

**Égészségügyi vonatkozású haszon és 2. típusú diabetes mellitusos betegek javult szénhidrát-háztartás alatti életminőségének összefüggése.** Testa, M. A., Simonson, D. C. (Dept. of Biostat. Harvard School of Public Health, 655, Huntington Ave, Boston, MA 02115, USA): JAMA, 1998, 280, 1490.

Testa neve akkor vált ismertté, amikor Croog munkatársaként 1986-ban leírták az életminőség változását magas vérnyomásos betegek gyógykezelése kapcsán (N. Engl. J. Med., 1986, 314,

1657–1664.). A jelen közleményben ugyancsak az életminőség változásáról van szó olyan 2. típusú diabetes mellitusos betegek esetében, akiknek szénhidrát-háztartását 12 héten át nagyon gondosan rendezték. Az USA 62 helyéről származott az az 569 főből álló 2. típusú beteg, akiknek randomizáltan kontrollálva és kettősvak kísérlet formájában állították be szénhidrát-anyagcserejét. Az egyik csoport 377 betege 5–20 mg napi adagú glipizidet szedett, míg a másik 192 beteget csak diétában, illetve placebo kezelésben részesítették. A 12 hetes kísérlet során a vércukor és HbA<sub>1c</sub> értéke mellett ellenőrizték a betegek életminőséggel kapcsolatos tüneteinek alakulását, valamint olyan egészséggel összefüggő változásokat, melyeknek anyagi kihatásuk is volt (munkavégzés, ennek intenzitása, munkából való távollét, betegágyban eltöltött idő, a szokásos aktivitás csökkenése). Ez utóbbi kérdésekre kérdőív és gondosan vezetett napló adataiból kaptak felvilágosítást a szerzők.

A terápiás kísérlet végén a HbA<sub>1c</sub> értéke és az éhomi vércukorszint szignifikánsan csökkent azokban a betegekben, akik aktív terápiában (glipizid) részesültek. Ennek megfelelően az életminőséggel kapcsolatos változások – egy részüket vizuális analóg skálán nézték – is szignifikánsan javultak. Az egészséggel kapcsolatos emocionális és általános jellemzők, továbbá az alvás, az esetleges depresszió és a vitalitás is lényegesen javult az aktív terápiában részesültekben. A megfelelően vezetett szénhidrát-háztartás hatással volt a betegek foglalkozására, produktivitására, s ennek költségkihatásai is voltak, mivel a betegek munkahelyükről kevesebbet hiányoztak, kevesebbet voltak betegálmányban és munkavégzésük is teljesebb értékű volt, mint azoké, akik csak diétán voltak és placebót kaptak.

A rövid tartamú vizsgálatok is bizonyították tehát, hogy a szénhidrát-anyagcsere javulása 2. típusú diabeteses betegekben lényegesen javította az életminőséget és pozitív anyagi vonatkozásai is voltak.

Iványi János dr.

## Toxikológia

**Késői tünetekkel jelentkező, halállal végződő cerebelláris megbetegedés dimetilhigany-mérgezést követően.** Nierenberg, D. W. és mtsai (Dept. of Med. and Pharm./Tox. Sect. of Neur., Dept. of Pathol. Dartmouth Medical School, Massachusetts): *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 1672.

Szerzők egy 48 éves kémikus halállal végződő dimetilhigany-mérgezését ismertetik. Ez a szerves higanyvegyület 400 mg-os, illetve kb. 5 mg/kg dózisban letális lehet.

A kutató cerebelláris jellegű panaszokkal jelentkezett a kórházban. A gyorsan progrediáló jellegzetes tünetek alapján vetődött fel a higanymérgezés gyanúja, melyet a laboratóriumi adatok támasztottak alá. Retrospektíve igazolódott, hogy a tünetek jelentkezése előtt 154 (!) nappal érte dimetilhigany-expozíció. Egy alkalommal dolgozott a laboratóriumban a vegyülettel, védőmaszkban és gumikesztyűben, melyre az anyagból ráfröccsent.

A kórházban kelát kezelést alkalmaztak, melynek eredménye csupán a laboratóriumi paraméterekben (higanyürítés a vizeletben 39 800 µg/24<sup>h</sup>-ról 257 µg/24<sup>h</sup>-ra csökkent) mutatkozott, ott is átmenetileg, a klinikai tünetekben nem. Az alkalmazott intenzív terápiás kezelés, és vércsere ellenére a tünetek progrediáltak, és a beteg meghalt. A boncolás során a nagyagyban, de különösen a kisagyban találtak súlyos eltéréseket. Az agy higanytartalma hatszorosa volt a vérkoncentrációnak.

A dimetilhigany és a metilhigany a bőrön át, valamint inhalációs úton okozhat mérgezést, de az idegrendszerbe csupán a metilhigany juthat át. A dimetilhigany-expozíció után annak egy része exhalációs úton távozik, másik része gyorsan metabolizálódik metilhigannyá, mely utóbbi felelős a neurológiai tünetekért is. A lappangási idő igen hosszú, ennek oka nem világos. A mérgezés dinamizmusa a hajból való kimutatással detektálható. A vérből a hajba kb. 5-6 nap késéssel jut át, majd a vér és a haj higanytartalma 74,6 napos felezési idővel egymással párhuzamosan alakul. Ezek ismeretében a szerzők visszakövetkeztették az expozíció során bejutott higany mennyiségét,

mely 1344 mg, illetve az adott oldat töménységét figyelembe véve 0,44 ml (néhány csepp) lehetett. Utólagos vizsgálatok során kiderült, hogy a használt, kommersz gumikesztyű nem véd a mérgezéstől, a dimetilhigany számára permeábilis. Csupán a kifejezetten kémiai ellenálló jelölésű kesztyű nyújt megfelelő védelmet. (Az esetismertetésben szereplő beteg is látszólag ép kesztyűre csöpett anyag penetrálása miatt szenvedett mérgezést.)

Szerzők kiemelik, hogy a mérgezés során a higany az agyban szervetlen formában helyezkedik el, ez adhat magyarázatot a kelát-kezelés eredménytelenségére. Esetleges eredmény csupán az expozíció utáni első néhány napon várható, amit korábban állatkísérletekkel igazoltak. Felhívják a figyelmet, hogy a szerves higanyvegyületek közül a dimetil- és a metilhigany „szupertoxikusnak” minősül. Előállításuk, szállításuk és a velük való bármintemű foglalkozás igen szigorú biztonsági előírások betartását követeli meg.

*Papp Tamás dr.*

**Agyideg-bénulások és hányás.** Roberts, E. és mtsai (Department of Medicine, Glenfield Hospital, Leicester. Food Hygiene Laboratory, PHLS Central Public Health Laboratory, London): *Lancet*, 1998, 352, 1674.

49 éves házaspár olaszországi rokonuktól ajándékozott és zárt edényben házilag elkészített olajban tárolt gombát evett. A férj 18 óra elteltével rosszul érezte magát, hányt. Előbb szorulása, később hasmenése lett. Négy nap múlva egy másik kórházba vitték, ahol érkezése után diagnózis nélkül hirtelen meghalt.

A feleség hat nappal a gombafogyasztás után hányással került a szerzők kórházába. Közben kettőslátása és enyhe légszomja lett, a szája kiszáradt és nehezen tudott nyelni. A vizsgálat kétoldali ptosist, VI. agyideg-bénulást, félig tág pupillákat és akkomodációs reflexhiányt észlelt. A végtagok ereje és reflexei rendben, érzéskiesést nem találtak.

Descendáló Guillain-Barré-szindrómára gondoltak, de a férj hányása gombamérgezésre terelte a gyanút. Kétségek merültek fel, mert utóbbi

lappangási ideje rövidebb, és hasi görcsök, hasmenés, vese- és májelégtelenség uralják a klinikai képet.

A szerzők botulizmust diagnosztizáltak. Szérum és széklet mintavétel után i. v. trivalentis botulinum antitoxint adtak. Intenzív osztályra helyezték. Ventilációra nem volt szükség. A beteg jól volt. A *Clostridium botulinum* toxint kimutatták a vérben, a székletben, sőt a meghalt férj székletében és a gombában is.

Öt nap múlva a beteget hazabocsátották, bár a dysphagiája és a diplopiaja teljesen csak hetek múlva szűnt meg.

A *C. botulinum* spóráképző szervezet a talajban. Anaerob és alkalikus közegben toxint termel, amely meggátolja az acetylcholin kiszabadulását a praesynapticus idegvégződésekből. Először az agyidegek sérülnek, majd autonóm működészavarok és légzőizom-bénulás keletkeznek. Még kezdetben hányás is jelentkezik az esetek 60%-ában.

A beteg halálát légzési elégtelenség vagy súlyos hypotensio váltja ki. A beteg állapota gyorsan romlik. A receptorhoz kötődött toxint már nem lehet közömbösíteni, ezért az anti-toxin azonnali adása létfontosságú.

*Kollár Lajos dr.*

## Kardiológia

**Interferon-β terápia sclerosis multiplexben.** Goodkin, D. E. (MS. Center, Department of Neurology, University of California San Francisco, USA): *Lancet*, 1998, 352, 1486.

Sclerosis multiplex (MS) egyedül az USA-ban 300 000 embert betegít meg, világszerte pedig kb. 1,1 milliót. A szerző tulajdonképpen két hosszabb tanulmány eredményeit kommentálja, és a betegség különféle módosulatait sémás ábrán szemlélteti. A betegek 85%-ában az ún. visszaeső-átmenetileg javuló forma fordul elő (A és B típus), aminek a lényege egy vagy több exacerbáció tünetmentes fázisokkal, melyekben a betegek állapota stabil. A secunder progresszív szakban (SP-MS) a folyamat progrediál akár fokozatosan, akár shubok formájában (C és D típus), míg a primer progresszív (E) és progrediáló kiújuló forma a fennmaradó 15%-ban fordul elő.

A betegség kezelése többek között interferon- $\beta$ -vel történik. Az IFN- $\beta$ -1a adagja heti  $6,0 \times 10^6$  I. E. intramuscularisan, míg az IFN- $\beta$ -1b dózis két naponként  $8,0 \times 10^6$  I. E. subcutan; glatiramer-acetat napi 20 mg-os dózisban az IFN- $\beta$ -készítményekkel együtt lényegesen csökkenti az ismétlődő-remittáló SM exacerbációinak a gyakoriságát. Az IFN- $\beta$ -1a ugyancsak késlelteti a progresszió első tüneteinek a kezdetét. Ez a terápia bármelyik készítménnyel történik, sec. SM-ben lényegesen csökkentette a következő 1–2 év alatt a sec. formában megfigyelhető relapsusok számát. Emellett a korai kezelés eredményeképpen csökkent az MRI-vel kimutatott göcös laesiók száma, akár csak az oedema, az irreverzibilis demyelinisatio és axonkárosodás a plakkokban.

A kétfázisú III vizsgálatok eredményeit mind IFN- $\beta$ -1a, mind IFN- $\beta$ -1b-vel a folyóirat két közleménye ismerteti. A PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon- $\beta$ -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis Study Group) megerősítette azokat a korábbi eredményeket, hogy az IFN- $\beta$ -1a valóban csökkentette a klinikai relapszust (kitolja ezeknek a progresszióját és csökkenti az új MRI-laesiókat a visszaeső-remittáló betegek csoportjában. Európai multicentrikus vizsgálat szerint a terápia a sec. progresszív szakban is eredményes éppen ezért ebben a fázisban akkor is javasolt, ha a folyamat stabil, ill. nincsenek shubok (C típus). Viszont nem mindenkit győzött meg, hogy valóban van-e klinikailag releváns dózisfüggő effektus nagy dózissal kezelt betegekben, mivel a relapsusok aránya nem különbözött a kis adaggal kezeltétől (EDSS pontrendszer: Expanded Disability Status Scale). A 3,5 feletti score esetében viszont a nagy adaggal kezelt recipiensek progresszív tüneteinek kitolódta. Kérdés, hogyan lehetne ezt az ellentmondást megmagyarázni? Nyilvánvalóan dózisfüggő effektusról van szó, jóllehet ezt az MRI alapján nehéz bebizonyítani, hiszen nem lehet a további elváltozásokat előre látni. A dózisfüggő effektus elég szűkre szabott, hiszen a betegeknek kevesebb, mint 16%-ában nyilvánul meg. A PRISMS vizsgálat ezek szerint visszaeső-remittáló (A és B) formában járt pozitív eredménnyel, de a klinikailag dózisfüggő re-

leváns terápia eredményei nem meggyőzőek.

Az európai sec. progresszív szakban végzett eredmények szerint az IFN akkor is javasolt, ha két éven át a betegnek nincsenek újabb tünete (C és D forma). Továbbra is fennáll a kérdés, hogy a javulás dózisfüggő? Erre azonban csak akkor lehet válaszolni, ha a folyamatos progressziót a kisebb adaggal végzett kezelés eredményeivel hasonlítják össze; erre nyilvánvalóan választ ad az Észak-Amerikában jelenleg folyó III fázisú vizsgálat IFN- $\beta$ -1b-vel kezelt betegekben a sec. progresszív stádiumban.

Hogyan kezeljük tehát az A, B, C, D stádiumban lévő betegeket, ahol az INN- $\beta$ -1a és 1b terápia ellenére a folyamat fokozatosan progredial? A kérdés vitatott, hiszen a betegek 20–40%-ában a progresszió az első két évben fokozatos.

Nem hozott fordulatot *glatirameracetát* sem alternatívaként; nem volt meggyőző hatása a folyamatos progresszió lefékezésében, jóllehet egy placebo kontrollált III fázisú multicentrikus vizsgálat szerint a relapsusok száma valóban csökkent. Mind ebből azt a következtetést vonják le, hogy az ismétlődő-remittáló és sec. progresszív formában nagy adaggal kell a terápiát folytatni (IFN- $\beta$ -1a és 1b) majd később az IFN- $\beta$  és egyéb ígéretes kezelésekkel összehasonlíttani. A PRISMS és az európai SP vizsgálatok a neutralizáló antitestekkel is foglalkoznak, melyek IFN- $\beta$ -1a és 1b ellen irányulnak. Érdekes, hogy a neutralizáló antitest-titer IFN- $\beta$ -1a és a relapsusok száma között nem volt semmilyen összefüggés, míg IFN- $\beta$ -1b esetében ez nyilvánvaló volt. Mielőtt ezt megválaszolják, ismerni kell a relapsusok évenkénti mértékét és az MRI aktivitást akár találnak, akár nem neutralizáló antitesteket.

Bán András dr.

## Psychiatria

**Krónikus fáradtság tünetcsoport kezelése alacsony dózisú hydrocortisonnal.** McKenzie, R., O'Fallon, A., Dale, J. és mtsai (National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 10 Center Dr, Room 11N228, Bethesda MD 20892-1888 USA): JAMA, 1998, 280, 1061.

A krónikus fáradtság tünetcsoport (Chronic Fatigue Syndrome: CFS) bevezetését 1988-ban ajánlották a más okkal nem magyarázható, hat hónapról hosszabb ideig tartó olyan kimerüléssel állapotokra, mely hevenyen kezdődik, nem tudható be folyamatos túlerőtetésnek, pihenésre nem csökken. 1994-ben egy nemzetközi munkacsoport az alábbi 8 tünettől: emlékezet vagy koncentrációs panaszok; torokfájás; érzékeny nyirokcsomók; izomfájdalmak; sokzületi fájdalmak; szokatlan jellegű fejfájás; nem pihentető alvás; terhelésre 24 órán túli rossz közérzet – legalább négy jelenlétét írja elő a diagnózishoz. Az alapellátásban 0,1–2,6% pont-pervalencia az előfordulása.

Okát kutatják. Feltételezték, hogy Epstein-Barr-vírusfertőzés, de ezt a virológiai és epidemiológiai vizsgálatok nem igazolták. Egyes vizsgálatok az immunrendszer érintettségére utalnak: a természetes killer-sejtek és különböző T-sejt csoportok száma és aktivitása megváltozik. Évek óta feltételezik, hogy a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely diszregulációja és hypocortisolaemia váltja ki vagy tartja fenn a CFS-t. Szemben a depresszióval, a CFS betegek HPA-aktivitása csökkent. A plazma cortisolszint a normál értékek között van, a cosyntropin és bovin corticotropin releasing hormonra adott válasz csökkent, a betegek 30%-kal kevesebb cortisolt választottak ki a 24 órás vizelettel, mint az egészségesek. A szerzők ebből a megfontolásból alacsony dózisú hydrocortison medikációval kettős vak terápiás kísérletet végeztek 1992 és 1996 között annak tisztázására, hogy óvatos hormon szupplementációval a CSF tünetek csökkenthetők-e.

A 638 CFS beteg közül 70 (56 nő és 14 férfi) felelt meg a szigorú bevételi feltételeknek. A betegségük hat héten belül kezdődött, a steroidkezelésnek nem volt ellenjavallata, nem álltak fenn olyan idült testi vagy lelki zavarok, melyek folyamatos vagy intermittáló medikációt igényeltek volna. Pszichiátriai diagnosztikai skálát használtak (Diagnostic Interview Schedule) korábbi vagy fennálló mentális betegség kizárására. A hydrocortison kezelés mellékhatásait is vizsgálták.

A páciens naponta egy jóléti (Wellness) skálán 100 és 0 között értékelte közérzetét, hetente a hangula-

tát (düh, szorongás, depresszió, fáradtság, energia). A depressziót Beck-féle önjellemző és Hamilton-féle véleményező skálákkal, pszichiátriai interjúval értékelték a vizsgálat előtt, három hetenként és a befejezéskor. A betegek fele került a placebocsoportba. A normál cortisolszint és a diurnális változás elérésre 12 héten át orálisan naponta reggel 13mg/m<sup>2</sup> (20–30 mg), délután 3 mg/m<sup>2</sup> (5 mg) hydrocortisont adagoltak. A kezelés előtt és befejezésekor a nyugalmi és a cosyntropin stimulált cortisolszintet mérték. A változást önjellemző panaszs- és tünetlisták Hamilton pszichiátriai véleményező skála pontértékeivel fejezték ki. A 35 fős placebós csoportból 19 (54%) a 30 fős terápiás csoportból 20 (66%) javulásról számolt be; a jóléti skála átlaga utóbbiaknál 6,3, szemben a kontrollcsoport 1,7 pontértékével. Az egyéb önjellemző kérdőíveken nem volt szignifikáns eltérés. A mellékhatások (étvágyfokozódás, súlygyarapodás, alvászavar) enyhék voltak. A reggeli plazma cortisolszint és a stimulált cortisol válasz a kezelés előtt mindkét csoportban hasonló volt. A hydrocortison-csoportban szignifikáns adrenalis szuppressziót tapasztaltak. 30 beteg közül 12-nél a kezelés végén cosyntropin tesztre szuboptimális választ mértek, a placebocsoportban senkinél sem. Ezt az adrenalis-insufficiencia veszélye miatt kockázatosnak tartják, gyakorlati használatát kizárják.

Az első ilyen terápiás kísérlet szerint a krónikus fáradtság tünetegyüttes alacsony hydrocortison kezeléssel javult. 6 mg prednisolonnak megfelelő adagot alkalmaztak. 20–40 mg hydrocortison napi elosztásban látszott biztonságosnak. A bazális és stimulált cortisolszint nem korrelált a tünetek súlyosságával és nem jelzi előre a klinikai javulást. A tüneti javulás nem mond ellent annak a feltevésnek, hogy a krónikus fáradtság szindróma a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely szuboptimális aktivitásával függ össze, de az egyszerű cortisol-szupplementáció nem elegendő. Lehetséges, hogy kedvezőbb eredmény származna különböző alacsony dózisok alkalmazásával, vagy a corticotropin-releasing hormon specifikus kiegészítésétől vagy a „release” gyógyszeres fokozásától.

Ozsváth Károly dr.

**Erőltetett izomedzés és neuroleptikus malignus szindróma.** Galton, E., Wildgoose, J., Donovan, W. M. és mtsai (Forensic Psychiatric Service, Butler Clinic, Longdon Hospital, Dawlish, UK): Lancet, 1998, 352, 1114.

A cikk egy 21 éves pszichiátriai osztályon első alkalommal hospitalizált férfi esetét ismerteti, melynek kapcsán érdekes differenciáldiagnosztikai probléma merült fel.

A férfi börtönbüntetését töltötte és ennek során jelentkezett paranoid pszichózisa. Anamnézise minden tekintetben negatív volt. Fizikális statusa szintén. Az állapot kezelése céljából haloperidol került beállításra, mely medicatiót néhány héten keresztül alkalmazták, majd később (1997 decemberében) pszichiátriai osztályra szállították át a beteget. A felvételnél elvégzett laborvizsgálatok emelkedett CK-koncentrációt mutattak (1600 IU/l), az egyéb vizsgálatok eredménye negatív volt. Tekintettel a magas CK-szintre, felmerült neuroleptikus malignus szindróma (NMS) lehetősége és ezért a neuroleptikum (NL) terápiát leállították. A későbbiekben felvett részletes anamnéziséből derült ki, hogy a beteg a börtönben rendszeresen végzett komoly szintű testedzést, ezért az osztályon arra kérték, hogy ezt átmenetileg szüneteltesse. A beteg a kérésnek eleget tett, s az elvégzett kontroll CK-vizsgálat értéke már a normál tartományban volt. A testezés ismételt megkezdése után újra rapidan emelkedett az enzimérték (4686 IU/l), NMS-re utaló tünet jelentkezése nélkül. A beteget rendszeresen kontrollálják azóta is, az utolsó ellenőrzés során (1998. augusztusában) a CK-értéke a normál tartományban volt.

A NMS-t láz, izomrigiditás és az autonóm működések instabilitása jellemzi, általában emelkedett CK-értékekkel társulva. Az állapot magas mortalitású.

A CK egy dimer struktúrájú enzim, melynek a vázizomzatban található CKMM típusú izoenzime az elsődleges tényező a fizikai terhelést követően CK-emelkedésben. Mind a szövetkárosodás és a CK-felszabadulás, mind pedig a hőtermelés tekintetében eltérés van a különböző fajta izommozgások között. Az ún. excentrikus típusúak jobban megváltoztatják a fenti paramétereket, mint az izomet-

riás mozgások. (Excentrikus típusú mozgás például a lejtőn lefelé történő futás, illetve fekvőtámasz során a test lefelé történő mozgatása – ilyen típusú gyakorlatokat végzett elsősorban a cikkben szereplő férfi.) A CK-felszabadulás általában a gyakorlatok végzése után 3–6 órával indul, a csúcserőterek pedig általában 18–24 h elteltével mérhetőek. Ezek az értékek nagyon magasak is lehetnek (!). A fentiek mellett azonban intramuscularis injekciók is okozhatnak CK-szint emelkedést, ezzel megzavarva az enzimértékek monitorozását NMS gyanú esetén.

A fent részletezett megfontolások ellenére a szérum CK monitorozása NMS gyanú esetén mindenképpen javasolt, a klinikusnak azonban figyelembe kell vennie a laborleletek értékelése során zavaró tényezők fennállásának lehetőségét is.

Zempléni Mónika dr.

## Neonatólógia

**A fénymennyiség csökkentése nem hatásos a retinopathia praematurorum megelőzésében.** Reynolds, J. D., Hardy, R. J., Kennedy, K. A. és a (LightROP) Cooperative Group mtsai (Dept. Ophthalmology, Children's Hospital of Buffalo, 219 Bryant St., Buffalo, NY 14222, USA): N. Engl. J. Med., 1998, 338, 1572.

Az ipari országokban a retinopathia praematurorum egyike a leggyakoribb gyermekkori vaksági okoknak. A retinopathia oka multifaktoriális, ezeknek a tényezőknek a tanulmányozása rendkívül fontos. Az egyik ilyen tényező – amelynek azonban a kóroktani szerepe kétséges – a kis betegek szemét érő fény mennyisége.

A referált közlemény multicentrikus, gondosan megtervezett, statisztikailag pontosan értékelhető vizsgálatról szóló beszámoló. Igen alacsony születési súlyú (1251 g alatt), rövid gesztációs idejű (31 hétnél kevesebb) koraszülötteket vettek be a születés után 24 órán belül a vizsgálatba, a szülők beleegyező nyilatkozata után.

A koraszülöttek részben a vizsgáló központokban, részben másutt születtek és randomizálva vettek részt normális és csökkentett ápolási

megvilágítási körülmények között. Az egyik csoportban a szembe jutó fényt a koraszülöttek szemére tett védőszemüveg segítségével csökkentették, amely a látható fényt 97%-kal, az ibolyántúli sugarakat pedig 100%-ban szűrte ki. A védőüveget a számított 31. gesztációs hét végéig vagy legalább 4 hétig viseltették. A védőszemüveget azonban eltávolították, ha a retinopathia miatt beavatkozásra került sor. A védőszemüveg eltávolítása után gondosan ellenőrzött vizsgálok sclera bedomborítással indirekt binocularis ophthalmoscop segítségével a szemfeneket, először 4 órával – 7 nappal a védőüveg eltávolítása után. Az első vizsgálat a kontrollcsoportban is ugyanezen időpontban történt. A vizsgálatokat ezután kéthetente végezték, amíg a szemfenék teljesen ereződött, vagy ha retinopathia volt észlelhető és az regrediált, a 44. posztconpcionális hétig. Ha a retinopathia megkívánta, a vizsgálatokat folytatták. A vizsgáló nem tudta, hogy a koraszülött a védőüveget viselő vagy nem viselő kontrollcsoportba tartozott-e. A retinopathiát a nemzeti közbeavatkozásnak megfelelően osztályozták.

Teljes szemészeti vizsgálat a koraszülöttek 6 hónapos korában történt. A statisztikai értékelés  $\chi^2$  módszerrel történt. 525 koraszülöttet vettek be a vizsgálatba, 188-at tudtak a védőszemüveges és 173-at a kontrollcsoportból értékelni. A védőszemüveg viselés medián értéke 28 nap volt (szélső értékek: 28–63 nap). A megvilágítás mértéke az arc közelében a védőszemüveges csoportban 399 lux (65 mérés), a kontrollcsoportban 447 lux (68 mérés) volt. Retinopathia a védőszemüveges csoportban 54%-ban, a kontrollcsoportban 58%-ban fordult elő. A küszöb alatti és küszöb retinopathia előfordulásában sem volt statisztikai különbség.

Az eredményekből a szerzők azt a következtetést vonták le, hogy a megvilágításnak, illetve a megvilágítás megvonásának nincsen szerepe a retinopathia fellépésében, illetve fejlődésében.

*Follmann Piroška dr.*

**Újszülöttek extracorporalis membrán-oxigenációs kezelésének költségei: brit tapasztalatok.** Roberts, T. E. és mtsai (Health Economics Faculty,

University of Birmingham, Birmingham, Egyesült Királyság): *BMJ*, 1998, 317, 911.

Az Egyesült Királyságban évente 100–200 érett újszülött hal meg légzési elégtelenség miatt. A két életmentő kezelés, a hagyományos lélegeztetés és az extracorporalis membrán-oxigenizáció (ECMO) eredményességét és legfontosabb költségösszetevőit elemezték a szerzők. 55 perinatalis intenzív centrum vett részt a vizsgálatban, ahonnan randomizálást követően kerültek az újszülöttek 5 speciális központba, ahol ECMO-t alkalmaztak. Az 1993 és 1995 között végzett tanulmány beválogatási kritériuma a 35. hétnél hosszabb gesztációs idő és a 2000 g-nál nagyobb születési súly volt súlyos légzési elégtelenséggel szövődve. (A leggyakoribb kóroki tényezők: meconium-aspiráció miatt kialakult perisztálós pulmonalis hipertensio, vesezületett rekeszsérv, perisztálós foetalis keringés, szepszis és idiopathiás respiratoricus dystress szindróma.) 93 újszülött került az ECMO csoportba, 92 pedig a lélegeztetettek közé.

Egyéves életkorban a két csoport túlélőinek száma között jelentős különbség volt: 63 (68%), ill. 38 (41%), továbbá károsodás nélkül érte el az egyéves életkort 45 (48%), ill. 27 (29%) csecsemő. Tehát az ECMO csoportban a súlyos vagy enyhe egészségkárosodottak száma nagyobb volt, mint a hagyományos módon kezelték között [17 (18%), ill. 10 (11%)]. Az első életévben végzett egészségügyi ellátás összehasonlításakor kiderült, hogy az ECMO alkalmazása az egy betegre eső összes kiadást megháromszorozza (21 000, ill. 7000 angol font). Azokra a betegekre vonatkoztatott költségek, akik egészségesen érték el az egyéves életkort az ECMO-nak tulajdonítható extra költségek betegenként 75 000 fontot tettek ki. Ha a túlélők nagyobb csoportjára (egészségesek és nyhe károsodásban szenvedők) vetítették az ECMO-val együtt járó teljes ráfordítást, akkor egy betegre számítható plusz kiadások 51 000 fontra rúgtak.

A szerzők összehasonlították ezeket a költségadatokat azokkal az eredményekkel, amelyeket egy korábbi, 1990-ben végzett tanulmányukban a surfactant alkalmazásakor kaptak: minden megmentett csecsemő keze-

lése további 18 600 font többletköltséget okozott (1994–1995-ös árat alkalmazva). A jelen tanulmány elvégzésének határozott célja az volt, hogy kiderüljön, vajon az ECMO elegendően hatékony eszköz-e az életminőséghez viszonyított életév-költség (cost per quality adjusted life year) tekintetében. A tanulmány eredményei azt bizonyítják, hogy az ECMO bevezetése olyan költségtöbblettel jár, amely miatt érdemes annak általános és jobban szervezett bevezetését megfontolni, de a végleges válasz megfogalmazása előtt hosszabb idejű követéses vizsgálat szükséges.

*Bogár Lajos dr.*

## Gerontológia és geriátria

**Endogén hormonok és a csípő és gerinctörések rizikója idős nőkben.** Cummings, S. R. és mtsai (Suite 600,74 New Montgomery St., San Francisco, CA 94143): *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 733.

Az Osteoporosis Fractures Study-ban az USA különböző területein lévő négy nagyvárosban, otthonukban élő 65 éves vagy idősebb 9704 nő vett részt. Kizárták a vizsgálatból – a csekély rizikó miatt – a négereket, azok kivételével a kétoldali csípőprotézisben részesülteket, és akik segítség nélkül nem képesek járni. A maximum 5,9 év követési idő alatt 332-ben csípőtáji, 389-ben csigolyatörés következett be. Közülük 133, ill. 138-at random soroltak a vizsgálati csoportba, 359-et választottak kontrollnak, de közülük 111 nem volt minden szempontból kiértékelve, pl. 81-ben a kiindulási gerincrtg. nem állt rendelkezésre. Előzetes terv szerint csak oestron meghatározást végeztek, oestradiol mérése csak 247 kontrollban, 89 csípőtöréses és 96 csigolyatörésben történt.

A csonttöréseket szenvedett nők átlagosan idősebbek, soványabbak voltak, a sarokcsonton mért sűrűség kisebb volt (mindhárom erősen szignifikáns). A szérum oestradiol a kontrollok 33%-ában volt 5 pg/ml-nél alacsonyabb (nem mérhető). Az életkor és testsúly szerint adaptálva az 5–9 pg/ml oestradiol konc. esetén a relatív rizikó mintegy 60%-kal volt alacsonyabb, mind az összes (317) csípőtöréses, mint a csigolyatöréses (282)



esetekben. Sajátságos, hogy az oestrolszint legalsó quintilisében kisebb rizikót találtak, mint a nagyobb értékek esetén. Ez lehet véletlen is, de szerepe lehet egy inaktív oestrol metabolit (2-hydroxy oestron) gátló hatásának.

A szexuálhormont kötő globulin (SHBG) megköti az oestradiolt, ezáltal csökkenti felhasználhatóságát. Az SHBG koncentrációval arányosan növekvőnek találták a csonttörés rizikóját, ami még nagyobb volt az összes eset kb. 1/4-ben, akikben az oestradiolszint is mérhetetlenül alacsony volt. A szabad testosteronszint legalsó quintilise a csípőtörés fokozott rizikóját jelentette, de a se-oestradiolhoz igazítva már nem volt szignifikáns.

Az 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>-vitamin serum koncentrációja alsó quintilisebe tartozó esetei a csípőtörés szignifikáns rizikóját mutatják, de a csigolyatörést nem. A calcaneus csont sűrűsége csak kissé mérsékelte az oestradiol és az SHBG koncentrációk rizikóra való hatását. Lényegtelennek találták az összefüggését a D-vitamin-szinttel és a csípőtöréssel. – A csípőtáji törés keletkezésében a testsúlynak is lehet szerepe.

A csípőtáji és csigolyatörést az oestradiolhiány manifesztációjának tartják. A substitúció olyan kis dózisban javasolják, amely csak a csontvesztést gátolja, de nem okoz endometrium hyperplasiát. Arra nincs elég adat, hogy a kis dózis elég-e idősebb nőkben is. Ugyanakkor párhuzamot észleltek az endogen oestrogenkoncentráció és az emlőrák rizikója között.

[Ref.: A cikk újabb adalék az oestrogenhiány és az osteoporoticus csonttörések kapcsolatához. Ismert, hogy az oestrogenek közül az oestradiol a hatásos, amint erre könyvemben (Geriatria) 1996-ban én is hivatkoztam. Arra én sem találtam adatot, hogy a II. típusban nagyon idős korban az oestrogen pótlás hatásos lenne. A carcinogen rizikót (endometrium, mamma) csökkentendő valóban indokolt a legkisebb, de még hatásos dózist választani. Arra vonatkozóan is vannak régebbi adatok, hogy az életkor és a soványság növeli az osteoporosis előfordulását, és a kisebb csontsűrűség a törés rizikóját.]

Az aránylag nagy kohortból kis számú személy került vizsgálatba sorolásra. De még velük is voltak prob-

lemák. *Kontrollként randomizált 12 csípőtáji és 14 csigolyatöréses beteget utólag kellett átsorolni a megfelelő csoportba. Négy kontroll pedig csípőtörést szenvedett mielőtt az alapvizsgálat befejeződött volna. A kontroll megszokott fogalma is csak a kor, testsúly, csontsűrűség viszonylatában érvényesül, a többi vizsgálati szempont és táblázat összevonja őket a már kiinduláskor csonttöröttel.*

A közleményt hét szerző jegyzi. Költségei sem lehetnek elhanyagolhatóak. Pl.: a fagyasztott szérumokat Minneapolisból vagy Oregonból is Baltimore-ba küldték vizsgálatra. Ugyanakkor nem állt rendelkezésükre dual photon absorptiometria, amivel a csigolyák oestoenzítása is mérhető.

*Összefoglalva: Az olvasó inkább csak részeredményekre, előző adatok megerősítésére számíthat.]*

Szabó Rezső dr.

## Terápiás kérdések

**Randomizált és placeboval kontrollált repaglinid terápiás vizsgálat a 2. típusú diabetes gyógykezelésében.** Goldberg, R. B. és mtsai (Univ. of Miami School of Med., Diabetes Res. Institute, 1450 North West 10th Ave., Miami, Fl 33136, USA): Diabetes Care, 1998, 21, 1897.

A sulfonylurea készítményektől eltérő per os antidiabeticum a *repaglinid*, amelyik a pancreas  $\beta$ -sejtjeinek stimulálásával hat, gyorsan felszívódó és kiürülő készítmény, felezési ideje 1 óránál rövidebb egészséges önkénteseken. Zömmel inaktív metabolitok formájában az epével választódik ki.

A szert 5 USA-beli intézetben próbálták ki multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban 99, 2. típusú cukorbetegben úgy, hogy a betegek többsége (66 beteg) repaglinidet és 33 beteg placebo-t kapott. Két hetes előperiódus után 6 hét alatt állapították meg a szer megfelelő adagját, ezt követte 12 hetes fenntartó kezelés. Az éhomi és a glucosylált hemoglobinszint mellett a plasma insulin és C-peptid-szintjét ellenőrizték rendszeresen, valamint a mellékhatásokat és a hypoglycaemiás epizódokat. A két csoportra osztott betegek klinikai adataikban hasonlóak voltak egymáshoz; feltűnt a magasabb testtömegindex:

30 ± 4,5, illetve 30,6 ± 5. A betegek diabetesének átlagos tartama 5,1–5,6 év volt, jelentős részük előzetesen sulfonylurea kezelésben részesült.

A repaglinid kezdő adagja 3 × 0,25 mg volt (15 perccel az étkezések előtt adva) és az éhomi vércukorszinttől függően ezt az adagot maximálisan 8 mg-ra emelték (a szer 0,25, 0,5, 1, 2, 4 és 8 mg-os adagban került forgalomba).

A repaglinid szignifikánsan csökkentette a HbA<sub>1c</sub>-szint értékét az utolsó vizitre (8,5-ről 7,8%-ra), ezzel szemben a placebo csoportban ugyanez az érték 8,1-ről 9,3%-ra emelkedett. Az átlagos éhomi plasma cukor, továbbá a postprandialis cukorszint placebo hatására szignifikánsan növekedett a repaglinidhez viszonyítva. Az éhomi és postprandialis insulin, valamint a C-peptid-szint az induláshoz viszonyítva a legutolsó vizit alkalmával a placeboval kezelték között szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a repaglinides csoportban. A repaglinid szedése során természetesen a nem kívánt hatások gyakrabban fordultak elő, mint a placeboval kezelték között, leggyakrabban (36% a hypoglycaemia), a többi mellékhatás (székszorulás, hasmenés, hányinger, hányás, vizeleti gyakoriság) is gyakoribb volt (2%), mint a placebo csoportban, de ezek miatt a repaglinidet nem kellett kihagyni. A placeboval kezelték között 45%, a repaglinid csoportból 15% nem tudta befejezni a vizsgálatot, a placebo csoportból 15 betegből 10, a repagliniddel kezelték közül 10-ből 3 hagyta abba a kezelést hatástalanság miatt. A szerzők a repagliniddel kapcsolatban azt emelik ki, hogy a szernek cukorháztartásra gyakorolt kedvező hatása és a glucose-szintet csökkentő effektusa különösen a postprandialis periódusban kifejezett.

Iványi János dr.

**Cabergolin.** Mönig, H., Krack, P. (I. Med. Klin. und Klin. f. Neurol. der Christian-Albrechts-Univ., Niemansweg 147, 24105 Kiel, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 1349.

Az emelkedett prolaktinszintet viszszaeszküztető bromocriptin mellett egyre gyűlnek az adatok a cabergolinról, amelyik Németországban Dostinex,

Cabaseril néven van forgalomban. A szer elsősorban tartós hatásánál fogva lett ismertté részben a patológiásan emelkedett prolaktinszint csökkentésében, részben pedig a Parkinson-kór kezelésében. Hatásmechanizmusa azonos a többi dopamin-agonistával, a prolaktin képző sejtek D<sub>2</sub>-receptorához kötődik és stimulálja ezen receptorokat. A Parkinson-kórban a dopamin-agonisták a strialis D<sub>2</sub>- és kisebb mértékben a D<sub>1</sub>-receptorokat stimulálják, ilyen módon javítják a betegek tremorát, rigorát és akinesisét.

A cabergolin szájon át adva gyorsan felszívódik a tápcsatornából, kb. 80%-a a májban metabolizálódik, fél-ideje 62–115 óra. Kb. 14%-a ürül ki változatlanul a veséken át. Összehasonlítva a cabergolint a bromocriptinnel, kevesebb mellékhatással rendelkezik (rossz közérzet, hányás, fejfájás, szédülés, orthostaticus hypotonia), s ezen mellékhatások dóziszfüggőek. A fáradtságérzés, hasi panaszok, szájszárazság, Raynaud-jelenség igen ritkán fordulnak elő. Terhes nőknél szerzett tapasztalatok szerint a cabergolinnak nincsen teratogen hatása. Tulajdonképpen ellenjavallatot az anyarozás alkaloidokkal szembeni túlérzékenység jelent, emellett beszűkült máj- és vesefunkció, ulcus ventriculi eseteiben nem célszerű adása, továbbá tilos egyéb antipszichotikus gyógyszerekkel együtt adni (olyan asszonyoknak sem, akiknek előzményében gyermekágyi psychosis fordult elő).

Adása során nemcsak a prolaktinszint normalizálása, hanem adenoma esetén ennek megkisebbedése és az esetleges látási panaszok csökkenése is megfigyelhető. A prolaktinszintet jóval hamarabb normalizálja, mint a bromocriptin, a cabergolin elhagyása után a prolaktinsuppressio jóval hosszabb ideig tart. Acromegalia kezelésére a cabergolin nem alkalmas. A Parkinson-kór L-Dopa kezelésével elért eredményeket a cabergolin meghosszabbítja.

Prolaktinoma eseteiben különböző cabergolin adagolási módok ismeretese, ezek a hetente 2 × 0,5 mg–0,2–3,5 mg/hét adag között váltakoznak, utóbbiak éveken át kb. 90%-ban hatásosak. A laktáció visszaszorítására általában 1 mg-ot használnak, ennek hatása az 50 órát nem haladja meg. Parkinson-kórban ugyancsak napon-ta egyszeri dózist adnak az L-Dopa

mellé, mégpedig 100 mg L-Dopa mellett 1 mg cabergolin az egyszeri dózis. A kór súlyosságának megfelelően az adagot fokozatosan lehet hetenként emelni 0,5 mg/napról a 3–4. héten 1 mg/nap adagra.

Iványi János dr.

## Képkalkotó eljárások

**Intraperitonealis elhelyezkedésű, de parenchymás szervekhez nem köthető képletek UH vezérelt biopsziája.** Gottlieb, R. H. és mtsai (Dept. of Radiology, University of Rochester, Medical Center, Rochester): AJR, 1998, 171, 697.

A perkután biopsziák UH, vagy CT vezérlésének kérdésében mindkét képkalkotó módszernek van előnye és hátránya. A szerzők az extraviscerális, intraperitonealis elváltozások UH vezérelt biopsziáinak terén szerzett tapasztalataikról számolnak be. 6 év alatt 52 betegnél végeztek szövetszövetmintavételt, 51 esetben transzabdominalisan és 1 betegnél transvaginalisan. Az eredmények értékelésénél figyelembe vették az elváltozások helyét, méreteit, UH megjelenési formáit, a biopsziák fajtáit, valamint a betegek klinikai adatait és a beavatkozások szövetszöveti diagnózisait. Technikailag valamennyi mintavételt sikeresnek minősítették. Az elváltozások bőrfelszíntől mért távolsága az UH-vizsgálatoknál kisebbnek bizonyult, mint a CT-vizsgálatok során (kompresszió miatt). A beavatkozások eredménye: 37 esetben pozitív, álpozitív eredmény nem volt, 10 betegnél negatív, de ebből 3 eset álnegatívnak bizonyult. Diagnózisra 2 mintavétel nem volt alkalmas. 43 betegnél a kezelést a biopsziás eredmény alapján határozták meg.

Puskás Tamás dr.

**A negatív eredmény értékelése a képkalkotó módszerekkel végzett hasi biopsziáknál.** Phillips, M. D. és mtsai (Dept.'s of Radiology and Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston): AJR, 1998, 171, 693.

A perkután biopsziák értékelésében a szenzitivitás, specificitás és a pontosság az elsődleges szempontok. Sok

esetben negatívnak véleményezik a diagnózisra nem alkalmas, pontosan nem értékelhető, illetve az atípusos sejteket tartalmazó mintavételeket is.

A betegek kezelésének meghatározásában lényeges elkülöníteni a diagnosztikailag nem értékelhető biopsziákat a malignus, vagy benignus eredményűektől. Pontos diagnózis hiányában vagy a beavatkozás megisméltése, vagy a beteg szoros klinikai nyomon követése a választandó eljárás.

A szerzők a negatívnak véleményezett biopsziák valós értékét vizsgálják az anamnézis, az elváltozás mérete, a biopsziás eszköz vastagsága és a citológiai klasszifikációk alapján.

A felmérésben 100 beteg szerepel, akiknél hasi szervekből szövetszövetminta-vétel történt, és annak eredményétől függetlenül, más vizsgálatokkal a pontos diagnózishoz jutottak. A biopsziákat normális, jóindulatú, nem diagnosztikus, illetve atípusos sejteket tartalmazó csoportokba osztották. Összességében a negatív eredmény 67%-nak bizonyult. A 3 cm átmérőnél nagyobb elváltozások esetében a biztosan negatívnak vélemezhető esetek száma magasabb volt. A normális, vagy jóindulatú véleménnyel értékelt eseteket 9,3%-ban álnegatívnak találták, még akkor is, ha a beteg anamnézisében tumoros megbetegedés nem szerepelt, és az elváltozás 3 cm-nél nagyobb volt. Az atípusos sejtek jelenléte esetén a negatív diagnózist 87%-ban álnegatívnak találták, amennyiben a betegnél az anamnézisben tumor szerepelt, és az elváltozás kis méretű volt.

Az eredmények alapján fokozott óvatosságra intenek a biopsziák negatív eredményének elfogadásában.

Puskás Tamás dr.

## A dohányzás ártalmait

**Az anya dohányzása és a dizygota ikerterhesség társulása közti kapcsolat feltételezése.** James, W. H. (The Galton Laboratory, 4 Stephenson Way, London NW1 2HE, Anglia): Hum. Reprod., 1997, 12, 1391.

Egyes szerzők beszámoltak a dohányzó nők szignifikánsan gyakoribb dizygota ikerterhességéről. Kimutat-

ták, hogy a dohányzók gyakrabban neurotikusok, gyakrabban változtatják munkahelyüket és a férjüket, kevésbé használnak fogamzásgátlókat, gyakrabban isznak kemény italt és kávé, míg a nem dohányzók inkább teát, tejet és bort isznak és a dohányzók menarchéja korábban van. Más szerzők azt találták, hogy a későbbi dohányzók már 10 éves korukban nagyfokú extroverziót, pszichotizmust, haragot, türelmetlenséget, rosszindulatot, tendenciát a dacra, agresszivitást mutatnak, nyugtalanul alszanak. Más szóval ezek már gyermekkorukban azonos személyiségi jellemvonásokat mutatnak, mint a felnőtt dohányzók. A korábbi menarche a későbbi nagyobb ösztrogénkoncentrációval társul. Továbbá a dizygota ikerterhesség is korai menarchéval társul. Ésszerűnek látszik a feltételezés, hogy az ösztrogénkoncentráció az összekötő lánc a dohányzás és a dizygota terhesség valószínűsége között. Így indirekt bizonyítékai vannak, hogy akik dohányoznak, azoknak magas az ösztrogénkoncentrációjuk. A gonadotropinok magas szintje dizygota ikerterhességeket okoz. A magas gonadotropinszint magas ösztrogénkoncentrációt vált ki. A magas ösztrogénkoncentráció dohányzásra készítet. Ily módon a dohányzás és a dizygota ikerterhesség összefüggésben vannak, mivel mindkettőt a magas gonadotropinkoncentráció okozza. A dohányzás egyébként csökkenti a gonadotropinkoncentrációt.

Jakobovits Antal dr.

## Szerzett immunefektus (AIDS)

**Dilatatív cardiomyopathia HIV-fertőzött betegekben.** (Szerkesztőségi közlemény.) Lipshultz, S. E. (University of Rochester Medical Center, Egyesült Államok): N. Engl. J. Med., 1998, 339, 1153.

A folyóirat legutóbbi számában *Barbaro és mtsai* ismertettek egy nagy prospektív tanulmányt a human immunodeficiencia vírussal (HIV) fertőzött felnőttek dilatatív cardiomyopathiájáról (DCM). A vizsgálat során megerősítették, hogy a DCM gyakori HIV-fertőzöttekben, és jelentős mértékű az immunológiai és gyulladásszerű eredetű szívbetegségben szenvedők

aránya is (*Barbaro, G. et al.: Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients.* N. Eng. J. Med., 1998, 339, 1093.). A cardiovascularis eltérések gyakoriságát egyéb adatok is alátámasztják ezeken a betegekben. A korai klinikai diagnózis nehéz, amelyhez társulhat az egyéb szervek diszfunkciójának a nem korrekt felismerése is. Amennyiben ezek az eltérések a korai szakban felismerhetők lennének, akkor a bal kamrai diszfunkció szűrésében, kezelésében és a terápiás stratégiában is alkalmazni lehetne.

Az ilyen betegek prognózisa rossz; az átlagos túlélés 101 nap szemben az ugyanilyen stádiumban lévő, de nem szívbeteg HIV-fertőzöttek 472 napos túlélésével. A HIV-fertőzött újszülötteket és gyermekeket érintő másik longitudinális prospektív vizsgálat során azt találták, hogy a bal kamrai roströvidülés mértéke független veszélyeztető és prediktív tényező volt az összmortalitás szempontjából életkor, testmagasság, CD4-sejtszám és progresszív neurológiai eltérések korigálása után, amely a kardiális funkció fontosságát emeli ki a HIV-fertőzöttek prognózisának megítélésékor.

A szubklinikus kardiális eltérések perzisztálnak, és gyakran progresszív jellegűek. Gyakori a bal kamra hypertrophia és a DCM ezen betegekben. A diszfunkció mértéke a kiindulási immunológiai deficittől függ inkább és nem a lefolyás idejétől, ami alapján elmondható, hogy a CD4-sejtszám nem használható marker a HIV-fertőzöttek bal kamra diszfunkciójának előrejelzésében. Minél hosszabb ideig élnek ezek a betegek, és minél előrehaladottabb a betegségük annál magasabb a kockázat kardiális szövődmények kialakulására.

Az I. típusú HIV (HIV-1) RNS és DNS található meg gyermekek myocarditisében, pericarditisében és AIDS betegségben. A fertőzött sejtek monocyták, myocyták, és endothel-sejtek lehetnek, de ezek definitív meghatározása nehéz. Az inficiálódott sejtek száma ugyanis kicsi, amely alapján feltételezik, hogy a vírus csak közvetett szerepet játszik a myocardium károsodás pathomechanizmusában. Nem eldöntött kérdés tehát, hogy a vírus önmaga, vagy a nyilvánvaló myocarditis a kiváltó tényező.

Az I. típusú HIV (HIV-1) RNS transzkripció kimutatható a kardiális eltérések nem mutató esetekben is, de a vírus vagy vírus fehérje jelenléte még nem bizonyítja azt, hogy a vírus önmaga az egyedüli aetiológiai tényező. A HIV-vektorok felhasználhatók az ex vivo cardiovascularis gén kezelésben, mivel a kardiális myocyták a HIV-1 típusának életciklusát támogatni képesek. Transzgenetikus egerekben, amelyek a provírus genomjának egy részét hordozzák sejtjeikben HIV-fertőzés nélkül, myocardium diszfunkció, arteritis és vasculitis jeleit tudták kimutatni néhány esetben. A polimeráz láncreakció (PCR) által történt vizsgálattal bizonyítottan HIV-negatív egereken kialakuló kardiális eltérések keringési faktorok vagy citokinek révén jöhetnek létre.

Az alapvizsgálatok eredményeinek hiányában több tényező szerepe is feltételezhető; így egyéb myocardiumot károsító vírusok koincidenziája, az antivirális kezelés mellékhatásai, táplálkozási tényezők, a vírusfehérjék adverz reakciói, apoptózis, béta-adrenerg stimulációval való interferencia kialakulása, számos celluláris gén transzkripciója során történő aktiválás stb. A CD4-receptor negatív sejtekbe történő vírus bejutás mechanizmusa sem ismert. A gyulladásszerű folyamatok etiológiai szerepe a cardiovascularis rendszer betegségeinek kialakulásában egyre jobban megerősödik, így a HIV-fertőzéshez társult kardiális betegségek mechanizmusának megértése ebből a szempontból is fontos tényező lehet.

A HIV-fertőzöttek kardiális elváltozásainak kialakulását egyéb vírusfertőzések (Epstein-Barr-vírus, cytomegalia és adenovírusok) elősegíthetik. Egyes szerzők PCR technikával 42%-ban tudtak ilyen típusú vírusfertőzöttséget kimutatni, ami az adenovírusok virulenciájának további bizonyítékát jelentik. A zidovudin kezelés sem nem javítja sem nem rontja a progresszív jellegű kardiális eltéréseket. A legújabban alkalmazott antivirális kezelések (két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor és egy proteáz inhibitor) fokozzák a myocardium károsodás veszélyét, és így módon kezelt betegek 60%-ában lipodisztrófia, inzulin-rezisztencia és magas koleszterin- és trigliceridszint alakul ki, amelyek 10-20%-ban sú-

lyosak lehetnek. Nem megalapozott azonban az a megállapítás, hogy az aktívabb retrovírus-ellenes kezelések az angina és a myocardium infarktus kockázatát emelik.

A táplálkozás és a rossz higiénés körülmények fontos tényezők a HIV-pozitív betegekben. A malnutrició hatása pontosan nem ismert, de a nyomlemek hiányos bevitelére és a cardiomyopathia közötti összefüggés ismert, és ismert az a tény is, hogy a Coxackie-vírus virulenciája a szívizomsejtekben szelén hiányában fokozódik. A HIV-fertőzöttek szerzett szívbetegséggel gyorsan növekvő betegcsoportot jelentenek, és az ilyen jellegű szívvelváltozások kihatásai is jelentősek, figyelembe véve azt, hogy az előrejelzések szerint 60–70 millió felnőtt válik HIV-fertőzötté 2000-re. A szűrés és a korai kezelés fontos tényező lesz, és a szív jelentős markere lehet a HIV-fertőzött betegek egészségének; ezáltal ha megállapítható, hogy a myocardium funkció csökken, fokozott figyelmet kell szentelni a betegek vizsgálatára, és kezelésére. Ezen komplikációk további elemzése a kardiotróp vírusok okozta myocardium károsodások immunpatológiai mechanizmusának megértéséhez visz bennünket közelebb, és ésszerűbb kezelési stratégiák alapjául szolgálhat, ami végül is a betegek jobb ellátását fogja eredményezni.

Orosz István dr.

## WHO tájékoztatás

**Brucellosis: egy világméretű népegészségügyi probléma.** Cosivi, O., Seimenis, A.; World Health, 1998, 51, 14.

Valamennyi zoonózis között, melynek népegészségügyi és gazdasági jelentősége van, a brucellosis a legelterjedtebb. Első klinikai leírása 1860-ra dátumozódik, kórokozóját pedig 1887-ben fedezték fel, amikor a brit hadsereg orvosa, David Bruce azonosította a baktériumot, amit azután róla neveztek el. Később, 1905-ben fertőzött kecskéket és tejuket azonosították, mint az emberi fertőzések forrását.

A brucellosis inkubációs ideje rendszerint egy-három hét, bár néha néhány hónap is lehet. A betegség

tünetei az enyhétől a súlyosig széles skálán mozognak, ritkán életveszélyesek is lehetnek. A kezdet lehet hirtelen vagy alattomos, és perzisztáló vagy intermittáló láz kísérheti. Az általános tünetek a többi egyéb lázas betegségben észleltekhöz hasonlóak, de brucellosisban a csontok és az izmok is érintettek, ami generalizált fájdalommal jár, valamint kimerültség és depresszió kíséri. A betegség lefolyásának időtartama hetekben, hónapokban mérhető. Laboratóriumi vizsgálat szükséges, hogy a diagnózist meg-erősítsük.

A brucellosis fertőzött, nem kezelt tejjel vagy tejtermékkel, vagy marhával, birkával, kecskével, disznóval, tevével, bölénnyel, vadon élő kérődző állatokkal és legújában fókával való közvetlen kontaktus révén terjed. Állati tetemek vagy abortumok szintén fertőzés forrásai lehetnek. Emberek milliói vannak kitéve a fertőzésnek világszerte, különösen azokban az országokban, ahol az állatok fertőzöttségét nem tartják kontroll alatt, a tej hőkezelése (mint a pasztörözés) nem rutinszerű eljárás, és az állattenyésztés higiénés követelményei alacsonyak.

A mediterrán térség országai erőfeszítéseket tettek, hogy az állatok fertőzését ellenőrzés alatt tartsák, de a brucellosis még jelen van a birkákban és a kecskékből, nagyszámú emberi fertőzést okozva. Ezekben az országokban a brucellosis évi előfordulási száma 1–78/100 000 lakos. Zárt endémiás területeken, ahol állategészségügyi intézkedéseket nem tesznek, 550/100 000 eset is előfordulhat.

Azonban nem az összes fertőzés kerül bejelentésre. Bár az emberi brucellosis bejelentésre kötelezett betegség sok országban, a valódi előfordulási arány egyes vélemények szerint 10–25-szöröse a bejelentett eseteknek. Nagyon gyakran a betegséget nem ismerik fel, vagy „ismeretlen eredetű láz” a diagnózis. Egy nemrégiben Szaúd-Arábiában végzett felmérés szerint a lakosság majdnem 20%-ának volt valamikor brucellosisa, és a fertőzés még aktív volt a vizsgáltak több mint 2%-ában. Hasonló képet nyertek a legtöbb országban, ahol a betegség endémiás az állatokban, és a foglalkozásuk miatt veszélyeztetett csoportokban (állatorvos, farmer, vágóhídi munkás) magasabb a prevalencia.

Az emberi megbetegedések megelőzhetőek az állatállomány fertőzöttségének csökkentésével, vagy ideális esetben megszüntetésével, valamint a fertőzött állatokkal való kontaktus, nyers tej vagy nyers tejből készült termékek fogyasztásának kerülésével. Hogy az állatállomány brucellosis fertőzöttségét megfelelő keretek között tartsuk, az állatállomány rendszeres szűrővizsgálata, a fertőzött állatok levágása, a fertőzés kockázatának kitett állatok oltása szükséges. Számos országban ez a program eredményes volt, ami az emberi megbetegedések számának jelentős csökkenéséhez vezetett. A tej és tejtermékek megfelelő hőkezelése elengedhetetlen az emberi fertőzések megelőzésében. Azonban a szociális és gazdasági kényszer megakadályozhatja ezen intézkedések széleskörű alkalmazását. Az emberek egészségügyi képzése elengedhetetlen bármilyen megelőzési program sikeréhez, és a népegészségügyi és állategészségügyi brucellosis programok szerves részét kell, hogy képezze.

Az antibiotikumok hatásosak a brucellosissal szemben, de csak akkor, ha egyidőben többet alkalmazunk több héten át. Antibiotikum rezisztens *Brucella* törzseket jelentettek, de klinikai jelentőségük még nem teljesen tisztázott. A brucellosis kezelésében általánosan használt antibiotikum, mint a rifampicin és a streptomycin a tuberculosis kezelésében ugyancsak használatos. Az antibiotikum rezisztens tuberculosis baktériumtörzsek növekvő előfordulása sürgeti, hogy a brucellosis kezelésében olyan alternatívákat találjunk, amelyeket a tbc kezelésében nem használunk.

A brucellosis a fejlődő országokban súlyos gazdasági károkat okoz. Spontán abortuszhoz, infertilitáshoz, a tej- és húshozam csökkenéséhez vezet, valamint korlátozásokat tesz szükségessé az állatok és állati termékek piacán. Ez rontja a gazdasági fejlődést, különösen a kisüzemi állattartók körében.

Az emberi és állati brucellosis esetek száma a világ sok részén nő, így a mediterrán vidékeken, Nyugat-Ázsiában, Afrika egyes részein, Kelet-Európában, Latin-Amerikában. A WHO különböző szervezetekkel való együttműködések segítségével erőfeszítéseket tesz a nemzeti, regionális

és világméretű brucellosis kontroll megvalósítása érdekében. Információs anyagokat szolgáltat az utazóknak, amely étkezési tanácsokat tartalmaz, valamint a tej és tejtermékek hőkezelését ajánlja. Napjainkban a WHO a brucellosis minden területre kiterjedő ellenőrzési programját dolgozza ki, valamint az állati és emberi oltóanyag kifejlesztésére irányuló kutatásokat támogatja.

*Fehér János dr.*

**A zoonózisok és az immunrendszer.**  
Robinson, A.; World Health, 1998, 51, 22.

Manapság sok ember él gyengült immunrendszerrel, a daganatellenes kezelések, vagy szervtranszplantáció után szükséges immunsuppresszív kezelés következtében. A probléma a közeljövőben növekedni fog, mert az idősök a lakosság egyre nagyobb részét teszik ki, közöttük pedig a daganatos betegségek előfordulása gyakoribb. Valamennyi immundeficiens ember számára ajánlatos a fertőzőforrások elkerülése. Kérdés azonban, hogy milyen mértékig. Meg kell-e válniuk kedvenc állatuktól – mint azt sokan ajánlják –, vagy foglalkozást kell-e változtatniuk, ha az potenciális fertőzési veszélyt jelent?

A barátok csak néhány órára tudják meglátogatni a beteg embert, kedvenc állata azonban tartósan vele lehet. Jószándékú barátok, egészségügyi személyzet, még az orvosok is gyakran ajánlják HIV fertőzötteknek vagy egyéb okból immundeficienciában szenvedőknek, hogy szabaduljanak meg házi kedvenceiktől, mivel potenciális betegségforrások. Azonban az utóbbi időben az USA-ban végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a HIV fertőzöttek állattartási szokásai csak kismértéken térnek el az átlagpopulációtól. Ez azt mutatja, hogy a tanácsokat általában nem fogadják meg, valószínűleg azért, mert a feltétel nélküli ragaszkodástól és a társaságtól, amit az állatok jelentenek, nehéz megválni. Amikor az ember beteg lesz, vagy képtelen dolgozni, ha a legjobb barátai elhagyják, a kedvenc állat nyújtotta pszichológiai haszon túlnő az esetleges fertőzési veszélyen. A felmerülő dilemma szempontjából fontos a reális veszélyek ismerete,

és hogy milyen intézkedésekkel lehet minimalizálni azokat.

A fő zoonózisok, melyek immundeficiens állapotokban fenyegetnek:

1. Belfertőzések, melyek életet veszélyeztető hasmenést okozhatnak: salmonellosis, campylobacteriosis, cryptosporidiosis. Ezek a fertőzések legvalószínűbben vízzel vagy fertőzött étellel terjednek. Alkalmilag azonban közvetlenül állattól is megkaphatók, különösen, ha annak hasmenése van.

2. Az egész szervezetet érintő szisztémás fertőzések. Toxoplasmosis, tuberculosis, cryptococcosis, Q-láz és macskakarmolási betegség példák erre, amik encephalitist és/vagy pneumoniát okozhatnak. A legtöbb kórokozó képes állati megbetegedéseket okozni, azonban a fertőzött állat gyakran teljesen egészségesnek mutatkozhat. Zoonózis gyakrabban fordul elő fiatal állatokban, zsúfolt körülmények között tartott (pl. kennelben) állatok körében, valamint a házból kijáró, és élelmüket részben vadászattal szerzők között.

A tbc baktériumok közül néhány képes emberi betegséget okozni, és a tuberculosis elég általános megbetegedés HIV fertőzöttek körében. Bár a madarak rendszerint avian típusú fertőzöttek, az emberek ezzel a törzssel inkább közvetlen környezetükből fertőződnek. A tuberculosis marin típusa alkalmanként megfertőzhet HIV-pozitívokat, rendszerint a kontaminált akváriumából. A bovin törzssel való fertőződés az ipari országokban már nem jelent valódi fertőzésveszélyt. A fejlődő országokban a helyzet problematikusabb: ahol mind a HIV mind a tuberculosis fertőzöttség magas, reális az esélye, hogy az ember a szarvasmarhától fertőződjön. Ahol a rendszeres pasztörözés nem gyakorlat, fontos, hogy a tejet fogyasztás előtt csírámentesítsék. Ez forralással érhető el. Végül fontos tudnunk, hogy a humán tuberculosis baktériumtörzs könnyen átvihető kutyára. Ha tehát egy kutyában ezt a betegséget diagnosztizálják, a közvetlen környezetben feltételezhető egy emberi fertőzőforrás.

Számos helyen a helyi szervezetek információkat és személyes közreműködést nyújtanak az immundeficienciában szenvedőknek. Önkéntesek felbecsülhetetlen segítséget adhatnak: kicserélik az almot, kitisztítják az akváriumot, megsétáltatják

a kutyát, segítenek a bolhairtásban a lakásban, gondoskodnak az állatról, ha gazdája kórházba kerül, és ha szükséges, elintézik az örökbeadást.

Összefoglalva, a kedvencként tartott állatok egészségünk és érzelmi kiegyensúlyozottságunk szempontjából jót tehetnek. Az immundeficienciában szenvedők számára ezek az előnyök még fontosabbak lehetnek. Ha betartjuk a józan ész diktálta szabályokat, nincs különösebb ok arra, hogy ezeket az előnyöket visszautasítsuk. A továbbiakban néhány tanács immundeficienciában szenvedők számára:

1. Mielőtt új állatot vesznek, lépjenek kapcsolatba és konzultáljanak állatorvossal. Jobb, ha a kóbor állatokat, valamint a kölyök kutyákat és macskákat, hüllőket és majmokat elkerüljük; ezek gyakrabban forrásai a fertőzésnek. Ivartalanított állatok biztonságosabbak, mert kevésbé kóborolnak el.

2. A háziállatoknak van saját immundeficiencia vírusuk; ez a felin leukaemia vírus. A macskákon például szűrővizsgálatot kell végezni, és ha az eredmény negatív, védőoltásban kell részesíteni örökbefogadás vagy vásárlás előtt. Egy negatív teszt azonban nem garancia arra, hogy az állat a későbbiekben nem fertőződik. A fertőzés elkerülésére tett intézkedések hosszú távon valószínűleg hatásosabbak.

3. A vásárlás után az állatokat tisztán és egészségesen kell tartani, mivel a beteg állat ürüleke, vizelete, nyála valószínűbben terjeszti betegséget.

4. Az állatokat gyárilag előállított vagy főtt étellel kell etetni. Nyers vagy nem megfelelően főtt húst vagy tojást, nem pasztörözött tejet ne kapjanak az állatok, és nem szabad megengedni, hogy az állat a WC-ből igyon.

5. Általános szabályként az állatot a lakáson belül kell tartani. Ha az udvaron van, pórázon, vagy pányván legyen.

6. Az állatokat parazitáktól (légy, bolha) mentesen, alvó- és etetőhelyüket tisztán kell tartani.

7. Az állatok karmát le kell vágni, hogy a karmolást elkerüljük. Szélsőséges esetben a karmok eltávolítása is szóba jön. Az állatok okozta sérüléseket azonnal elsősegélyben kell részesíteni és orvossal kell konzultálni.

8. Minden állattal való kontaktus után alaposan kezelt kell mosni, az

állat ürülékének vagy hányadékának, illetve toalettedényének takarításakor pedig eldobható kesztyűt kell használni. A *Toxoplasma gondii* a macska székletében 48 óra múlva válik fertőzőképesé, az almot tehát naponta kell cserélni. Hasonló rendszabályokat kell betartani, ha az immundeficiens személy állatállománnyal dolgozik. Különös óvatosság szükséges hasmenésben szenvedő (főleg ha az fiatal), vagy nemrégiben abortált állat esetében.

Fehér János dr.

#### Az El Nino és hatása az egészségre. WHO Press, 1998. november

Az utóbbi években egyre nagyobb érdeklődés fordul az El Nino (és egyéb szélsőséges időjárási jelenség), valamint az emberi egészség közötti kapcsolat felé. Számos tanulmány kimutatta, hogy a betegségek előfordulásában kifejezett változások lehetnek az El Ninóval kapcsolatos rendkívüli időjárási állapotokkal párhuzamosan.

Az El Nino a gyermek Jézus népszerű neve Latin-Amerika spanyol nyelvterületén. Ugyancsak leírták, mint az óceáni áramlásokban beálló változást Dél-Amerika nyugati partján, ami karácsony körül szokott előfordulni. Ez az anomália a tápanyagokban gazdag hideg víz mélyebb rétegekből való felbukkanásának eredménye a parttól távol, amit keletre irányuló meleg óceáni víz pótol (ami tápanyagokban szegény) az egyenlítő táji Csendes-óceánból. Az El Nino jelenség átlagosan 3–5 évente jelentkezik, mióta az időjárási feljegyzések a 19. század elejétől rendelkezésre állnak, és a halálat drámai csökkenésével áll kapcsolatban Dél-Amerika csendes-óceáni partvidékén.

Az El Nino jelenség kapcsolatban van a légnyomás változásával, amit „déli ingadozás” (Southern Oscillation, SO) néven ismerünk. Ez egy nagyarányú légnyomásváltozás a Csendes-óceán középső és nyugati része között. A nyomásváltozást a környező térségekben a szél, az óceáni áramlás, a tengerfelszín hőmérsékletének és a csapadéknak a változása (fluktuációja) kíséri. Az SO és az El Nino meleg vize ugyanannak az éghajlati jelenségnek a része, amit

ENSO (El Nino/Southern Oscillation) néven emlegetnek.

Az ENSO körülírt régiókban hatással van az éghajlatra: Délkelet-Ázsiában, Ausztrália egyes részein, Afrika egyes részein aszályt, Dél-Amerika száraz részein heves esőzéseket és áradásokat figyeltek meg az El Nino években, mialatt az indián nyári monszun néha gyengül és a telek Nyugat-Kanadában és Észak-Amerikában enyhébbé válnak. Általában a szárazság által előidézett katasztrófák kétszer gyakoribbak az El Nino évek alatt.

Természeti katasztrófák: az El Nino az esőzések drámai csökkenését vagy növekedését képes előidézni, ami közvetlenül természeti katasztrófához vezet, mint áradás vagy szárazság. Változnak az erős széllel járó jelenségek is, pl. gyakoribbak és erősebbek lehetnek. Ezek a hatások az ENSO jelenség helyétől távol is előfordulhatnak, és drámaibbá válhatnak bizonyos területeken. Ezek a katasztrófák direkt módon okozhatnak sérülést és halált, elpusztítják a termést és a tulajdont, éhínséghez és a fejlődés megtöretéséhez vezethetnek. A már sérült populációt még sérülékenyebbé teszik. A kutatások kimutatták, hogy a természeti katasztrófák által világszerte érintett emberek száma az El Nino évében és az azt követő évben nagyobb, mint az El Ninót megelőző évben.

Lehetőség az El Nino előrejelzésére: Az utóbbi években az El Nino jelentkezésének és erősségének megjelölhetősége sokat javult. Ezen új technika szerint 1950 és 1980 között 3 extrém periódus volt, 1984 óta pedig már négy nagy El Nino zajlott. A leghosszabb regisztrált El Nino 1990–1995-ig tartott. Az azonban nem bizonyított, hogy ez az előfordulás mintázatában nyilvánvalóan előállt változás globális felmelegedéssel lenne kapcsolatban.

Az El Nino (és egyéb időjárási jelenségek) kapcsolata az egészséggel: A tanulmányok növekvő sora fontos kapcsolatot mutatott ki az El Nino ciklus, az időjárási jelenségek és az emberi egészség között. Az El Nino jelenség alatt leggyakoribb, hogy a természeti katasztrófák sérüléseket okoznak, és megrövidítik az emberi életet. Azonban az El Nino és a hasonló időjárási zavarok az emberi egészséget főleg indirekt módon be-

folyásolják, a fertőző betegségek környezeti meghatározóiban előidézett változás által. Még a csapadékmenyiség és hőmérséklet csekély változása is mélyrehatóan befolyásolhatja számos fertőző betegség kórokozóinak, vektorainak és rezervoár fajainak túlélését. Ráadásul a közegészségügyi ellátás és az infrastruktúra természeti katasztrófák okozta megromlása szignifikáns módon növeli a víz és az élelmiszer által terjesztett betegségek előfordulását. Lehetetlen, hogy megbecsüljük, hány haláleset írható az El Nino számlájára, mivel gyakran a „normális” éghajlati viszonyok és időjárási variációk egészségügyi hatása sem pontosan ismert.

Az 1997–1998-as El Nino már szárazság okozta erdőtüzekhez vezetett Indonéziában, ami a légúti megbetegedések miatt jelentkezők számát nagymértékben megemelte. Hasonló tüzek fordultak elő az Amazonas vidéki esőerdőkben, ami mind a földművelésre, mind a bennszülött közösségekre nagy veszélyt jelent. Ezeket a tüzeket nagyrészt emberi tevékenység idézte elő, de a szezonális esőzések hiánya hozzájárult nagy területeken való szétterjedésükhöz, és a tüzek eddig szűz esőerdőket és szerves anyagban gazdag földet (tőzeg) érintettek. A szárazsággal kapcsolatos éhínség fordult elő Szudánban és a Fülöp-szigeteken. 1997–1998-ban az El Nino nagyon romboló áradásokat okozott Dél-Amerikában. Ecuador és Peru különösen érintett volt.

Fertőző betegségek: Komoly bizonyítékok vannak az időjárási variációk és a vektorok által terjesztett fertőző betegségek (pl. malária stb.) és a járványos hasmenéses betegségek (kolera, shigellosis) gyakoribb előfordulása között.

Ismeretes, hogy klimatikus tényezők, mint a hőmérséklet és páratartalom változása, képesek elősegíteni vagy megszakítani a vektorok emberre való betegségátvivő képességét. A malária és a Rift Vallery-láz az a két betegség, amelyről erre nézve konkrét bizonyítékok vannak. Kevésbé dokumentált, de ugyancsak érdekes az ENSO és a dengueláz közötti kapcsolat. Ez a túlnyomóan városi betegség szerte a világon jelen van a trópusokon, szúnyogok terjesztik, amik mesterséges víztárolókban tenyésznek. Így a klimatikus tényezők-

kel kapcsolatos rendszeres vízszolgáltatás megszakadása ugyancsak megváltoztatja a betegség átvitelének sajátosságait a háztartási víztárolási szokások megváltozása révén.

**Malária:** Az El Nino jelenség világszerte kapcsolatban van a maláriával, mivel az időjárás befolyásolja a szúnyogok csípési viselkedését, és így betegségátvivő képességét. Sok területen a malária előfordulása drámaian megemelkedik az El Nino idején jelentkező szélsőséges időjárási körülmények között. Nem csak a jelentkező esetek száma növekedik, hanem a betegség súlyossága is, mivel olyan csoportok is megbetegszenek, akik eddig maláriával nem találkoztak, tehát nincs immunitásuk.

*Fehér János dr.*

**A Creutzfeldt-Jakob-betegség új variánsa.** Zeiler, M., Hahn, D.; World Health, 1998, 51, 8.

A központi idegrendszert érintő betegségek egy csoportja számos állatfajban és az emberben is előfordul. Ezt az állapotot átvihető szivacsos encephalopathiának (transmissible spongiform encephalopathy, TSE) nevezik. Laboratóriumban állatból állatba átvihető, és az agyállomány szivacsos degenerációjával jár. Az emberben leggyakrabban előforduló formát Creutzfeldt-Jakob-betegségnek (CJD) nevezik. Egészen a legutóbbi időig úgy gondolták, hogy az emberi TSE az állatoktól függetlenül létezik, de most úgy tűnik, hogy az állati megbetegedések kórokozói átlépték a fajok közötti határt. Jelenleg nem ismerünk megbízható tesztet, ami a tünetek megjelenése előtt már utalhatna a betegségre, és nem létezik kezelési eljárás, ami az alapvető betegségfolyamatot megállítaná.

A szarvasmarhákat érintő TSE-ről (bovine spongiform encephalopathy, BSE) először 1986-ban számoltak be az Egyesült Királyságban, és azóta 170 000 eset fordult elő csak ebben az országban. Kisebb BSE előfordulási számot jelentettek a bennszülött szarvasmarhák körében Belgiumban, Franciaországban, Írországból, Luxemburgban, Hollandiában, Portugáliában és Svájcban. Ugyancsak eseteket jelentettek olyan országokból, amelyek az állatokat az Egyesült

Királyságból importálták (Kanada, Dánia, Falkland-szigetek).

Úgy gondolják, hogy a BSE-t azok az állatok okozzák, amelyeket scrapie (birkát érintő TSE) fertőzött birkák maradékával kiegészített tápon tartottak. 1980 körül az Egyesült Királyságban a táp előállítás folyamatában az oldószeres és hő alkalmazását csökkentették, ez vezethetett az átvihető ágens aktivitásának megmaradásához. 1989-ben az agy, gerincvelő és egyéb szarvasmarhából származó szervek – melyeket meghatározott szarvasmarha hulladék (specified bovine offals, SBO) néven emlegetnek, és potenciálisan veszélyesnek tartanak az emberre – élelmiszerek előállítására való használatát betiltották az Egyesült Királyságban. Egyéb Európai Unió országok, amelyekben BSE esetek fordultak elő, később megalapították a saját SBO listájukat, amelyek használatát tiltják az élelmiszerek előállításában.

A TSE ágens természetét illetően eltérőek a nézetek. Egyik teória szerint (prion teória) nagyrészt, ha nem teljesen, fehérje alkotja, ami képes önmaga megsokszorozására. A másik teória szerint az ágens vírushoz hasonlít, nukleinsavat tartalmaz, ami átviszi a genetikai információt. A 10 év alatt összegyűlt bizonyítékok a prion teóriát támogatják, de a TSE ágensnek van inkább vírusokra jellemző tulajdonsága is.

A CJD-nek négy formáját azonosították: sporadikus, familiáris, iatrogen és új variáns.

A sporadikus CJD, ami az esetek mintegy 85%-át teszi ki, rendszerint 50 és 75 év közötti egyéneket érint, és rapid, progresszív demencia jellemzi a végtagok rángatózó mozgásával, és az agyi elektromos tevékenység jellemző hullámmintázatával. A sporadikus CJD oka ismeretlen, és nincs bizonyíték bármely állat TSE állapotával való oki kapcsolatra.

A familiáris CJD az esetek 10–15%-át teszi ki, és egy génmutációhoz társuló örökletes betegség.

Az iatrogen CJD az esetek kevesebb mint 5%-áért felelős, fertőzött eszközökkel – mint agysebészeti műszerek –, véletlenszerűen kerül a betegbe a kórokozó ágens orvosi beavatkozás során.

Az új variáns CJD (nvCJD) egy új betegség, amit először 1996 márciusában jelentettek, és valószínűleg

BSE ágenssel való expozícióval van kapcsolatban. A többi CJD-től eltérően ez a forma fiatal embereket érint. Az átlagos életkor 27 év, szemben a többire jellemző 65 évvel; és a betegség általában hosszabb ideig tart, átlagosan 14 hónapig, míg a többi 4–5 hónapig. A beteg emberek agya a mikroszkóp alatt egy jellegzetes, de korábban nem látott szerkezetet mutat.

A betegek, akiknek nvCJD-ük van, a betegség korai szakaszában rendszerint pszichiátriai tünetekkel jelentkeznek, legáltalánosabban depresszióval, vagy kevésbé gyakran schizopreniaszerű pszichozissal. Tartósan fennálló és kellemetlen érzésvizsgálat, mint viszketés, égés az esetek mintegy felében előfordult a korai szakban. A neurológiai jelek, mint a bizonytalanság, akaratlan rángás vagy nyugtalanság a betegség előrehaladtával fejlődnek ki, és halála előtt a beteg mozgás- és beszédképtelenné válik. Fontos tudni, hogy a depresszió és az érzésvizsgálatok általánosan előforduló tünetek az átlagpopulációban, és rendszerint nincs mögöttük semmilyen súlyos betegség.

Az első nvCJD beteg 1994 januárjában betegedett meg. 1998 júniusára 28 beteget azonosítottak, közülük 27-et az Egyesült Királyságban, egyet Franciaországban. Az esetek nem koncentráltak az Egyesült Királyság egy bizonyos régiójára, továbbá foglalkozási, táplálkozási és korábbi egészségügyi anamnézisék sem szolgáltatottak meggyőző bizonyítékot arra, hogy ez a csoport nagyobb BSE ágens expozíciónak lett volna kitéve, mint a populáció többi tagja. Lehetséges rizikófaktort 10 esetben jelentettek: 9 beteg evett marhahúst vagy szarvasmarhából készült egyéb élelmiszert 1986 óta, de egyikről sem sikerült bizonyítani, hogy agyat evett volna. Az egyik beteg 1991 óta szigorú vegetáriánus volt.

A nvCJD-ben szenvedő betegek esetében a sporadikus CJD-re jellemző változás az agyi elektromos tevékenységben nem látható. A vér- és liquorvizsgálatok nem mutatnak eltérést. Négy esetben találtak MRI-vizsgálattal eltérést az agyban, és ez a vizsgálómódszer a jövőben segítséget jelenthet. Jelenleg a diagnózist csak az agy mikroszkópos vizsgálatával lehet megerősíteni. Jellegzetesen többszörös apró fehérjeaggregátumok lát-

hatók, melyeket margarétaszzerűen üregek vesznek körül. Az ez ideig vizsgált mind a 23 eset olyan genetikai sajátosságokat hordozott, ami csak a populáció 40%-ában mutatható ki.

A nvCJD és BSE esetek ugyanabban az országban, csaknem egyidőben jelentkeztek, ami felveti kapcsolatukat. Ezt erősíti meg, hogy BSE kórokozóval fertőzött majmok agyállományában a nvCJD-re jellemző el-

változásokat észleltek, és kimutatták, hogy a nvCJD egy molekuláris markerrel rendelkezik, ami megkülönbözteti az egyéb CJD formáktól, és ez hasonlít arra, amit számos egyéb fajba átoltott BSE esetén lehet látni.

A legutóbbi és erős bizonyíték azokból a tanulmányokból származik, amelynek során kimutatták, hogy a BSE és nvCJD átvitelének jellegzetességei egérben csaknem azono-

sak, és ez erősen sugallja, hogy a két állapotot ugyanazon tényező okozza.

A nvCJD legvalószínűbb oka a BSE ágenssel való fertőződés, feltehetően olyan élelmiszerral, amiben marha agy- vagy gerincvelő van. Jelenleg nincs elegendő információnk arról, hogy megalapozottan megjósolhassuk a nvCJD esetek jövőbeli számát.

Fehér János dr.

## HALOTTAINK

Név	Születési idő	Munkahely	Elhalálozás időpontja
<i>Dr. Arató Miklós Tamás</i>	1954	Haynal Imre Egészségtud. Egyetem I. Bel., egy. adjunktus	1998. 12. 18.
<i>Dr. Bakonyi Éva</i>	1946	Nyíregyháza, üzemorvos	1998. 11. 29.
<i>Dr. Erberling József</i>	1924	Bp. Péterfy Kh. RI. Rtg., szakorvos nyd.	1998. 10. 12.
<i>Dr. Gönczi Tibor</i>	1903	Haynal Imre Egészségtud. Egyetem, egy. docens nyd.	1998. 12. 13.
<i>Dr. Janovics Tibor</i>	1922	Szeged, Kh., rtg. adjunktus nyd.	1998. 10. 31.
<i>Dr. Kevey Miklós Endre</i>	1912	Pécs, Kh., szájsz. főorvos nyd.	1998. 09. 11.
<i>Dr. Kolos Ákos</i>	1933	Bp. Szent Imre Kh., nőgyógy. adjunktus nyd.	1997. 01. 19.
<i>Dr. Kónya Gyula</i>	1936	Hajdúbagos, házi orvos	1998. 08. 11.
<i>Dr. Kovács Kornélia</i>	1938	Bp. Jahn F. Kh. RI. Ideg., főorvos	1998. 09. 09.
<i>Dr. Kovács Lajos</i>	1932	Szombathely, Bőr-Nemibet. Gond., vez. fő. nyd.	1998. 12. 09.
<i>Dr. Lajta Béla</i>	1913	Bp. Péterfy Kh. RI., fogorvos nyd.	1998. 10. 07.
<i>Dr. Lendvai Béla</i>	1953	MH Központi Honvédkórház, fogászat adjunktus	1998. 10. 24.
<i>Dr. Miklós Katalin</i>	1944	Bp. Szt. Margit Kh., ortopéd. oszt. főorvos	1998. 09. 03.
<i>Dr. Nagy Tamás</i>	1935	Jász-Nagykun-Szolnok m. ÁNTSZ oszt. vez. fő. nyd.	1998. 11. 24.
<i>Dr. Papp Zoltán</i>	1925	Pécs, MÁV főorvos nyd.	1998. 10. 31.
<i>Dr. Oláh József</i>	1937	Salgótarján, M. Kh. Rtg., oszt. főorvos	1998. 12. 13.
<i>Dr. Sobel Mátyás</i>	1942	Bp. Nemzetbirt. Hiv. Szül.-Nőgyógy., szako.	1998. 09. 12.
<i>Dr. Székely József Alajos</i>	1928	POTE Szülészeti Klin., egyetemi tanár	1998. 09. 23.
<i>Dr. Szinay Gyula</i>	1920	SOTE Kórbonctani Int., egyetemi tanár nyd.	1998. 09. 30.
<i>Dr. Végh László</i>	1949	Gyöngyösorosi, házi orvos	1998. 11. 07.

Emlékezzünk kegyelettel rájuk, hivatásukat hűségesen és becsülettel teljesítő kollégáinkra.



## BESZÁMOLÓK

### Számítástechnika és kibernetikai módszerek alkalmazása az orvostudományban és a biológiában

1998. november 12–14., Veszprém

A Neumann János Számítógéptudományi Társaság Orvosbiológiai Szakosztályának hagyományos, kétévenként megrendezésre kerülő XXI. Kollokviumára az idén, 1998. november 12–14. között másodízben a Veszprémi Egyetemen került sor. A helyszín kiválasztása elismerése annak a ténynek, hogy az Egyetem a Műszaki Informatika Szak keretén belül az országban elsőként teremtette meg az egyetemi szintű graduális orvosi informatika oktatását és indította el ezen a területen a PhD képzést.

A Kollokviumon több új példamutató törekvés is megnyilvánult a színvonal emelése érdekében. Új kezdeményezés volt, hogy vezető külföldi kutatókat hívtak meg, valamint, hogy az egyes szekciók bevezető előadásait a téma hazai vezető kutatói tartották. Szintén új kezdeményezésnek számít az oktató jellegű előadások, az ún. tutoriálok beindítása neves hazai kutatók bevonásával, valamint a tradicionális tematika bővítése az önálló epidemiológiai szekció megrendezésével.

A Kollokvium előadásaiban két fő szakmai vonal érvényesült: a kép- és jelfeldolgozás és modellezés, valamint az egészségügy szélesebb területeit érintő egészségügyi informatikai vonal.

Az első napon került sor a hagyományos Kalmár előadásra, amelyet dr. Simon László (Simmelweis OTE Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet) tartott „Számítástechnika a neurobiológiában” címmel. A neurobiológia-számítástechnika történeti fejlődésének áttekintése után a laboratórium eredményei kerültek ismertetésre. A laboratórium fő profilja az állatkísérletes egyensúlyi kutatás. Ennek a munkának nagy hagyományai vannak az intézet életében (Hőgyes, Szentágothai munkássága). Az eredmények három területet öleltek fel: 1. Sensomotoros adaptáció állatkísérletes modellje; 2. Az adaptáció kisagyi alapjelenségeinek számítógépes vizsgálata; 3. Testtartási és mozgásszabályozási tesztek. Kalmár előadását a

külföldi kutatók előadásai követték: Computerassisted detection of ovarian follicles based on ultrasound images (prof. Damjan Zazula és mtsai, University of Maribor), Computerised electrocardiography as a heuristics tool in left ventricular hypertrophy diagnostics (prof. Ljuba Bacharova és mtsai, Bratislava) European projects in medical informatics (prof. Rolf Engelbrecht, GSF München).

Az első nap plenáris előadásainak záró részében a hazai kórházi információs rendszerszállítók közül az ÁSZSZ Informatikai Rt., a HospNet Kft., a Polymed Kft., valamint az SMS Magyarország munkatársai adtak tájékoztatást rendszereikről.

A második nap tudományos szekciói:

Képfeldolgozási I–II.

Egészségügyi informatika I–II.

Intelligens mérőrendszerek, jelfeldolgozási technikák,

Modellezés I.

Tutoriálok.

Poszter szekció.

A harmadik napi szekciók:

Epidemiológia.

Modellezés II.

A Kollokvium ideje alatt került sor a szakosztályi ülésre is, amelyen újválasztották az elnökséget. Az elnöki posztról lekészönt prof. dr. Naszlady Attila helyére prof. dr. Kozmann Györgyöt (Veszprémi Egyetem) választotta meg a közgyűlés elnöknek. Újjáválasztották az elnökséget is. Az új elnökség tagjai a következők:

dr. Deutch Tibor (Simmelweis OTE Informatikai Központ); dr. Dinya Elek (EGIS Gyógyszergyár Rt.); prof. dr. Györi István (Veszprémi Egyetem); prof. dr. Hantos Zoltán (SZOTE); dr. Jávor András (Szanitáriusz Bt.); prof. dr. Naszlady Attila; dr. Puskás Zsolt (Föv. Szt. János Kórház); dr. Surján György (HIETE).

A rendezvényen ismét meghirdetésre került a fiatal kutatók versenye. Az idén a következők részesültek elismerésben:

I. díj: Lóránt Zsolt (Innomed Medical Rt.): Patkányokon elhelyezett marker-elrendezések felismerése.

II. díj: Szentmarjay Tibor (Veszprémi Egyetem): Magyar nyelvű BLISS program a kommunikációban hátrányos helyzetűek megsegítésére.

Dinya Elek dr.

### Hírek a Magyar Orvostörténelmi Társaság életéből

A Magyar Orvostörténelmi Társaság Orvosi Numizmatikai Szakosztálya hagyományainak megfelelően 1998-ban is két ülést tartott megszokott helyén, a Semmelweis Orvostörténelmi Múzeum patinás tanácstermében.

Az április 4-én megtartott tavaszi összejövetel első előadója Rayman János pécsi vegyész-mérnök, numizmatikus volt, aki egy nagyon érdekes és csak kevéssé feldolgozott témáról, a múlt században létrejött hadastyán egyletek történetéről számolt be. Sok képpel illusztrált előadásában nemcsak a pécsi és baranyai hadastyán egyletek és betegsegélyzők szép érmeiről, hanem saját levéltári kutatásai alapján rekonstruált egyenruháikról, zászlóikról is láthatott ábrákat a hallgatóság.

Ezt követően Lampé László és Szállási Árpád „Medicina in nummis Debreceniensis” címmel megjelent reprezentatív kötetét ismerhették meg a résztvevők, melyben a szerzők teljességre törekvően dolgozták fel a civis város orvosi vonatkozású érmeit, értékes opussal gyarapítva a numizmatikai szakirodalmat.

Végezetül Soltra Elemér pécsi festő- és éremművész, főiskolai tanárral beszélgettek a jelenlévők, aki 20 éve kezdte el mintázni a „Velük egy korban éltem” című éremsorozatát, amely már közel 300 darabot számlál. A nemzetközi művészeti és tudományos élet óriásai – pl. Picasso, Einstein, A. Schweitzer – mellett sok neves magyar kortárs is található a rangos névsorban, mint pl. Szentgyörgyi Albert, Radnóti Miklós, Fülel János, Medgyessy Ferenc orvos-szobrász, Csontváry Tivadar a zseniális gyógyszerész-festő, hogy csak néhányat említsünk közülük. Az érme – elsősorban az orvosi témájúak – egy része az ülés alkalmából rendezett kamarakiállításán nemcsak látható, de „tapintható”, azaz kézbe vehető volt, hiszen a műfaj méretei és anyaga ezt lehetővé teszik.

Az őszi ülésre 1998. november 14-én került sor, melyen elsőként Jakó János nyíregyházi főorvos mutatta be az újabb Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei orvosi érmeiket, sok érdekes és újszerű orvostörténelmi ismerettel is gyarapítva a népes hallgatóság ismereteit. A gazdagon illusztrált előadás-

ban hangsúlyos szerepet kaptak a Korányi és Jósa orvosdinasztiák, melyek mellett az Eisert Árpád érme kapcsán a magyarországi szívsebészet első sikeres próbálkozásairól is megemlékezett az előadó.

A második előadást *Vizkelety Tibor* professzor és *Váradai István* főorvosok közösen tartották Hetés György színművész-szobrász orvosi érmeiről. Külön kitértek az alkotó unicumnak számító „karikatúra” érmeire, melyek magukon viselik ennek a műfajnak minden ismérvét, azaz eltúlozva mutatják be az ábrázolt személy karakterisztikus vonásait. Többek között ilyen stílusú portrét láthattunk Antall Józsefről és Németh Lászlóról, míg a hagyományosan mintázott érmeiken sok korábbi és mai neves magyar orvos képmása volt megtekinthető az alkalmi kamarakiállításán. Sajnos betegsége miatt az előadók által „zenialis amatőr”-nek aposztrafált Hetés György személyesen nem lehetett jelen, így a családot felesége képviselte.

Az előadások után kerültek bemutatásra *Zalai Károly* professzor (Semmelweis OTE) „Gyógyszerészeti numizmatika” és *Eiben Ottó* professzor (Eötvös Loránd TE) „Antropológia és humánbiológia a képzőművészetben” c. könyvei, melyek újabb értékes darabjai a „medicina in nummis” témakör szakirodalmának.

*Süle Tamás dr.*

#### Finnországi tanulmányút

1998. szept. 5–21.

A kéthetes tanulmányút egy Helsinki melletti, kisvárosi kórház patológiai osztályán, kevés közérdeklődésre számot tartó hozadékkal kecsegtetett. Ennek a lehetőségét inkább a fogadó kolléga tanácsára a munkatervbe iktatott intéztlátogatások ígérték a turkui és a tamperei egyetemi patológiai intézetekben, illetve a Nemzeti Rákregiszterben. A valóság azonban, amint az lenni szokott, végül is rácsfolt a várakozásokra, pontosabban túltett rajtuk. A tervezettnél jóval gazdagabb, és nemvárt tapasztalatokkal térhettem vissza, amelyek, úgy hiszem, nemcsak a patológustársadalom (bár ez sem lenne kevés), de az orvosok szélesebb közössége számára is szolgálhat tanulságokkal.

Az eredeti terv szerint a Helsinki elővárosának tekinthető Vantaa 300 ágyas kórháza patológiai osztályának munkájával, közelebbről pedig az ott összegyűlt nemzetközi hírvé májpatológiai anyaggal kívántam megismerkedni. A három orvossal működő osztály vezetőjének, a magyar származású Judit Makinennek ugyanis ez a fő érdeklődési területe. Az osztálya országos konzultációs központ (mint a mi pécsi Lymphoma Centrumunk), de a tudása, tevékenysége a határokon túl is ismert, és elismert. Pécsi kongresszusukon annak idején a magyar patológusok is izelítőt kaphattak tudományos tevékenységéből, egy kitűnő referátum erejéig. Az érkezésem közvelenül egy meglehetősen hosszadalmas, munkás, de igen eredményesen zárult időszak utáni hétre esett. A laboratóriumot Finnországban másodikként akkreditálta az EU, és hozzá kell tenni, egyelőre az egész közösségben sem sok társa akad, amelyek vállalták és kiállták volna a megmérettetést az igazán kemény követelményrendszer normái szerint.

Ehhez képest tévedés azt hinni, hogy maga a kórház, vagy legalább a patológia, lépten-nyomon a csúcstechnológiáról, mérhetetlen bőségről árulkodó szuperintézmény lenne. Akár a felszereltségét, akár az ellátottságát tekintjük, sokkal inkább a szükséges és valóban korszerű eszközök lehető legtakarékosabb és leg-racionálisabb alkalmazása a jellemző. Erre serkent egyébként az is, hogy az osztály a kórházon belül önálló pénzügyi-gazdálkodási egységként működik miközben az egészségügy helyzete, ha a mienkével nem is vethető össze, amott sem valami rózsás.

Az akkreditációs procedúra történetét végighallgatva, majd látva az eredményét, álljon itt néhány az általam legfontosabbnak tartott momentumok közül. Maga a folyamat, a felkészüléssel együtt három esztendőig tartott, majdnemhogy egybeesett egy nem teljesen nulláról induló, de újonnan szerveződő patológiai osztály létesítésével. Az EU követelményrendszere (két vaskos kötet) csupán az általános laboratóriumi működtetési elvárásokat, feltételeket határozza meg tetelesen. Ezt az adott, egyedi viszonyoknak megfelelően kell megtölteni sajátos szakmai tartalommal. A munka első és legfontosabb fázisa tehát lényegében elméleti jel-

legű: a konkrét labor tevékenységének, működésének, kapcsolatrendszerének, az egyes feladatoknak, munkafolyamatoknak, és a külső és belső felelősségi viszonyoknak a lehető legapróbb részletekre is kiterjedő feltérképezése, valamennyi tényező pontos és egyértelmű definiálása. Az így meghatározott részlemekhez kell rendelni azután a tényleges technikai, szervezési, képzési feltételrendszert. A valóban gyakorlati munka csak ezután kezdődhetett, a feltételek teljesítéséhez hiányzó eszközrendszer kialakításával és előteremtésével. A végeredmény láttán nem kellett sok fantázia elképzelni, micsoda erőfeszítéseket – úgy szakmai, gazdasági, szervezési, mint emberi-pszichés befektetés terén – igényelhetett a tényleges megvalósítás. Az átlagosnál talán kisebb helyiségek már az építészeti kialakítása, majd a berendezése is olyan, hogy a teljes munkafolyamat, szinte az ajtóban állva áttekinthető és végigkövethető. A különböző funkciókat ellátó munkahelyek egyszerre felelnek meg az optimális munkaláncba illeszkedés, és a feladatvégrehajtás (annak szakmai-technológiai, munka- és vagyonvédelmi, higiénés) igényeinek, s mindez megfelelően dokumentálva is van. A dokumentációnak része az adott terület műszereinek dossziéja, beleértve a gyártmányismertetőt, a karbantartás, javítások stb. valamennyi adatát is. A vegyszerraktár leginkább jól szervezett könyvtárra emlékeztet, ahol a naprakész kartotékrendszerből nemcsak a készlet összetétele, de a felhasználás dinamikája, a lejáratási idők az esetleges minőségi problémák stb. is kiolvashatók. Mindehhez hozzátartozik a teljesítmény mennyiségi és minőségi követelményeinek, a felelős személyeknek, a (külső és belső) ellenőrzés módszereinek és kivitelezésének a részletekbe menő, pontos definiálása, az ellenőrzés eredményeinek dokumentálásával. Óriási segítség mindebben a számítógépes leletkészítés, -kezelés és adatfeldolgozás, amire a helyi igényekhez adaptált programot használnak. Külön szerencse, hogy alkalmam nyílt a szintén frissen akkreditált tamperei egyetemi intézet megtekintésére – így az összehasonlításra is –, ahol némileg más jellegű, és volumínózusabb intézményben valósították meg a korszerű minőségbiztosítás és -ellenőrzés feltételeit. A részletes beszám-

moló célja voltaképpen demisztifikálás. Hazai viszonyaink között ugyanis mindmáig a konferenciáknál, a bizottságosdinál tartunk, míg a valódi – lényegében a munkatevékenység tervszerű átgondolásán, módszeres megszervezésén alapuló – minőségbiztosítás és -ellenőrzés nemigen jutott túl a lokális, egyéni kezdeményezések szintjén, s alig van nyoma a törekvésnek az egymással és a TB-finanszírozás követelményeivel való összehangolásukra.

Egészen más jellegű, ám nem kevésbé impresszionáló élményt jelentett megismerkedni a Nemzeti Rákregiszterrel, és ezen keresztül a Ráktársaság történetével, tevékenységével. Hasonlóan a többi skandináv országhoz, ez a szervezet nem tudós társaságot, hanem egy nemzeti ügy érdekében szövetkezett legkülönbélebb szakmai és laikus kezdeményezések és csoportosulások jól összefogott és koordinált, önállóan gazdálkodó társadalmi szervezetét jelenti. A története 6 évtizedre nyúlik vissza. A kezdetektől fogva nem a belterjes szakmai, hanem többoldalú, célorientált megközelítés jellemezte. Az alapítók között éppúgy volt jogász, közgazdász, politikus, pedagógus, mint onkológus kutató vagy gyakorló orvos. Létrehozták mindazokat a működési egységeket, megteremtették azokat a kapcsolatrendszereket, amelyek az átfogó és hatékony rákellenes küzdelemben nélkülözhetetlenek. Így vált a szervezet centrális intézményévé a Nemzeti Rákregiszter, amely kidolgozta és bevezette a megbízható adatszolgáltatás módszertanát, és példaértékű epidemiológiai vizsgálatait azóta is a mindenkor stratégia legfőbb tudományos alapjául, és indokálul szolgálják. A Társaság, alapít-

ványi önálló gazdálkodása és széleskörű befolyása révén valóságos nagyhatalom; szinte – és ez ellen, vendéglátóm, *Lily Teppo*, a Regiszter igazgatója sem tiltakozott – állam az államban. Sok esetben egészségpolitikai intézkedések, tudományos kutatás, oktatási, szociális programok, célorientált médiatevékenység kezdeményezője, vagy támogatója; közben tartja és folyamatosan fejleszti a lakossági szűrővizsgálatokat, az ismeretterjesztést. Fontos eszköz mindehhez – a kiváló politikai és média-kapcsolatok mellett – a kiterjedt önálló, professzionális szinten űzött publikációs tevékenység, amely a felvilágosításon, tanácsadáson túl rendszeres tájékoztatást nyújt a tevékenységükről úgy a szakmai mind a laikus nyilvánosságuknak.

Ha szabad ilyen rövid ottartózkodás alapján általánosítani, ebben a munkatílusban, megközelítési módszerben, mint cseppben a tenger, ott tükröződik az a különös, közép-európai ember számára teljesen szokatlan mentalitás, amit szinte minden téren tapasztaltam. A készséges és önzetlen elfogadása mindannak, ami a közös ügy jobbítását segíheti. Bizalom, türelmes és tevékeny segítőkészség, jószándékú kíváncsiság – kirekesztés és okatlan vetélkedés, presztízséltő hatalami harcok helyett. Mindez talán nem is csodálható egy olyan országban, ahol a közlekedésre használt kerékpárját ma is lakat nélkül hagyja a parkolóban vagy a fal mellé támasztva a fővárosi, de a vidéki lakos is. Ahol a nemzeti büszkeség, és a rokonnépekkel való barátság jegyében magyarul, észtül vagy lettül tanulni, tudni, és kapcsolatot tartani, legalább olyan természetes (vidéken is), mint nálunk a spanyol, a francia

vagy az olasz nyelvvel-kultúrával ismerkedni. Fővárosi csatangolásaim során, s ez a kontinensen szinte páratlan, rendőrrel, biztonsági emberrel nem találkoztam. Az utcán járva nemigen látni kirívó gazdagság jeleit, ahogyan hiányoznak a régi korok emlékei (a hagyományosan fából építkező települések sorsa ez), de kevés kivétellel, a metropoliszokra jellemző, hivalkodóan monumentális építészeti megoldások is. Kellemes élményt jelentett a városközponti diáklklubban rendezett afro-zenei és művészeti fesztivál, ahol fekete afrikaiak, fehér északiak és vegyes családok vigadtak egész hétvégén. Nem settenkedtek a közelben beretvált koponyájú suhancok, talán nem is ismerik ezt a nyomasztó fenyegetést, hiszen jele sem volt fokozott védelemnek. Emberléptékű otthona ez a főváros (lakossága 500 ezer) jókedvű, barátságos embereknek, akik utcán, kávéházban, parkokban élvezték önfeledten az utolsó napsütéses, langyos őszi napokat. Ám hogy az állapotok mégsem teljesen idilliek, arról árulkodtak a város szívében estefelé és hajnalban gyülekező lepusztult alkoholista csavargók.

A tanulmányutat a két ország Művelődési Minisztériumának csereegyezménye tette lehetővé. A kissé hosszadalmas és bürokratikusnak tűnő előkészületek után kellemes meglepetés volt végül is a magyar és a finn ügyintézés igazán mindenre kiterjedő gondossága, szívéllyessége, aminek oroszánrésze volt a kellemes benyomásokban; az emberi kapcsolatokban éppúgy, mint szakmai téren várakozáson felül gazdag tapasztalatokban.

Gábor Zsuzsa dr.

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

# Sinecod®

S I N E C O D E I N O  
Butamiratum dihydrogen-citricum

TABLETTA, CSEPP, SZIRUP




*Már két hónapos kortól!*

➤ Kízó,  
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.

## HÍREK

### Meghívó

A Szent János Kórház Tudományos Bizottsága 1999. február 25-én, 14 órai kezdettel tudományos ülést szervez.

Helye: A kórház nagy előadó terme, Bp. II., Diósárok u. 1.

Téma: Sztteroidkezelés a kórházi gyakorlatban

Üléselelnök: *Dr. Révai Tamás*

Moderátor: *Dr. Egyed Katalin*

Program:

1. *Dr. Fazekas János*: Hitek és tévhitek a parenterális sztteroidterápiában
  2. *Prof. dr. Lipcsey Attila*: A sztteroidok jelentősége a neurológiában
  3. *Dr. Lukács Judit*: Az inhalatiós és systemás sztteroidok helye a pulmonológiában
  4. *Dr. Pongó Éva*: Sztteroidkezelés az intenzív terápiában
  5. *Dr. Székely György*: Gastroenterológiai alkalmazás különös tekintettel a mellékhatásokra
  6. *Dr. Szabó Iván*: A lokális és szisztémás sztteroidkezelés helye a fül-orr-gégészeti gyakorlatban
  7. *Dr. Révai Tamás*: Sztteroidok jelentősége a nephrologiai betegek kezelésében
  8. *Dr. Hável János*: A sztteroidterápia az idegsebészetben
- Diszkusszió

**Manuális medicina iránt érdeklődő orvosok, gyógytornászok szimpóziuma**  
Budapest, 1999. április 23-24.

Rendező:

Holisztikus Medicina Alapítvány

Társrendező:

Magyar Honvédség Központi Honvédkórház Reumatológiai Osztálya

A szimpózium védnökei:

*Dr. Bálint Géza* Reumatológiai Szakmai Kollégium elnöke

*Prof. dr. Vízkelety Tibor* Ortopédiai Szakmai Kollégium elnöke

Manuálterápiás Társaság

A szimpózium elnöke:

*Dr. Ormos Gábor*

A szimpózium alelnöke:

*Rigó Andrea*

A szimpózium szervezője:

*Szilágyi Iván*

*Dr. Nyitrai Tamás*

Holisztikus Medicina Alapítvány

H-1245 Budapest, Pf. 1145

Fax/Tel.: (1) 329-2093

Fő témák:

Különböző iskolák bemutatása

Diagnosztikai lehetőségek

A manuális medicina helye a preventcióban

A manuális medicina helye a gyógyításban

A manuális medicina helye a rehabilitációban

A manuális medicina kontraindikációi

**B. D. Fotó Bt.** az alábbi szolgáltatásokat ajánlja fel:

- röntgenképről dia, papírkép készítés;
- diáról dia másolás, fekete-papírkép készítés;
- számítógépes grafika diára;
- kisebb tárgyfotók;
- rendezvény fotók;
- műtéti és beteg fotók.

Érdeklődni lehet: Botta Dénes, orvosi fényképész. Tel.: 227-2295, munkaidőben: 355-3611.

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvosi rendszer egyben. Az összes TB és finanszírozott OEP jelentést elkészíti (50 000,- Ft).

Kérje ingyenes, postai demoverziókat. (1) 256-70-76, (20) 9-686-373, (1) 418-02-70, (20) 9-524-536.

### Meghívó

**„PET: jelen és jövő. Ötéves a pozitron emissziós tomográfia Magyarországon”** tudományos ülés

1999. február 11., csütörtök.

Magyar Tudományos Akadémia, Nagyterem (Budapest V., Roosevelt tér 9.).

**Program**

*Bevezetés, Nemzetközi trendek*

Üléselelnökök: *Nyáry István*

*és Friedrich Péter*

9.30 Megnyitó

*Gógl Árpád*, egészségügyi miniszter

*Hámori József*, kulturális miniszter

*Vizi E. Szilveszter*, az MTA alelnöke

9.55 PET: Past, present, and future  
*Balázs, Gulyás*, Karolinska Institute, Stockholm

10.15 Investigating the developing brain with PET. PET in pediatric neurology

*Harry Chugani*, Children's Hospital, Michigan, Detroit

10.50 Coffee

11.10 PET in drug development

*Christer Halldin*, Karolinska Institute, Stockholm

11.45 PET in psychiatry research

*Lars Farde*, Karolinska Institute, Stockholm

12.20 A cultural effect on brain function in reading. PET in language research

*Eraldo Paulesu*, Hospital San Raffaele, University of Milano

13.00 Állófogadás

*A PET Magyarországon: múlt és jövő*

Üléselelnökök: *Méhes Károly*

*és Pásztor Emil*

14.00 PET: Adminisztratív és pénzügyi szempontok  
*Füzesi István*, Egészségügyi Minisztérium

14.10 A DOTE PET Központ öt éve  
*Trón Lajos*, DOTE PET Centrum, Debrecen

Korreferens: *Szilvási István*, HIETE, Budapest

14.30 A Szeged-Debrecen PET együttműködés

*Pávics László*, SZAOTE, Szeged

Korreferens: *Csernay László*, SZAOTE, Szeged

14.50 Kávészünet

15.10 PET az onkológiai diagnosztikában

*Ésik Olga*, OOSI, Budapest

Korreferens: *Makó Ernő*, SOTE, Budapest:

15.30 PET az intrakranialis diagnosztikában

*Borbély Katalin*, OITI, Budapest

Korreferens: *Dóczy Tamás*, POTE, Pécs

15.50 PET a cerebrovascularis megbetegedések diagnosztikájában

*Csiba László*, DOTE, Debrecen

Korreferens: *Nagy Zoltán*, OPNI, Budapest

16.10 Zárszó

A tudományos ülés a Magyar Tudományos Akadémia Biológiai és Orvostudományi Osztályainak rendezvényeként, a Magyar PET Alapítvány, a Tempus S-JEP-11126/96 project, a Richter Gedeon Gyógyszergyár és a GE Medical Systems támogatásával kerül megrendezésre.

Az előadások nyelve angol és magyar. Az ülés anyaga a Magyar Tudomány különszámaként fog 1999-ben megjelenni.

Orvosi rendelőnek eladó Budapesten, 63 nm-es, a Rákóczi útra néző, első emeleti lakás. A lakás összkomfortos, telefonos, két bejárattal rendelkezik. Érdeklődni lehet a 06-30/961-95-91 telefonszámon.



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 hormonartalmú 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 fogamzóképeség 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 fájdalomtalanabbá 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

# ÚJ MÓDSZER A FOGAMZÁS- GÁTLÁSBAN

**Nagyon megbízható  
kontraceptív  
hatás**

**Használata kényelmes:  
„Helyezd fel és  
felejtse el!”**

**Jobb közérzet:  
a havi vérzés rövidebb  
fájdalmatlanabb,  
kevesebb vér-  
vesztéssel jár**



**Mirena®**

a 21. század fogamzásgátlása

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A Svábhegyi Állami Gyermekgyógyintézet főigazgató főorvosa (Budapest XII., Mártonhegyi út 6.) pályázatot hirdet a *Fejldésneurológiai Osztályra 1 fő gyermekgyógyász szakorvosi állás* betöltésére, azonnali belépéssel. Bérezés a közalkalmazotti törvényben foglaltak szerint. Jelentkezés a Fejldésneurológiai Osztályon dr. Katona Ferenc osztályvezető főorvosnál. Előzetes bejelentkezés a 395-4922/181-es telefonszámon.

Belgyógyász, ált. orvostan, házi orvos szakorvosokat keres részmunkaidőbe az ország egész területéről, székesfehérvári magánügyleti szolgálat. Exkluzív munkakör – teljesítményarányos bérezés. Szakmai önéletrajzzal mellékelte fényképes jelentkezéseket várunk az „Inspekció” 6701 Szeged, Pf. 2422 címre.

A MÁV Központi Rendelőintézet (Budapest VI. ker., Podmaniczky utca 109.) állást hirdet az alábbi munkakörök betöltésére. Pályázatokat a MÁV Központi Rendelőintézet III. emeleti titkárságára kérjük eljuttatni. *Fül-orr-gége Szakrendelő: vezető főorvos*

– feltétel: szakirányú képesítés,  
10 éves szakorvosi gyakorlat.

Csatolandó:

- szakmai önéletrajz,
- végzettséget igazoló okmányok másolata,
- vezetői elképzelés,
- erkölcsi bizonyítvány.

Előny: idegen nyelvtudás, fül-orr-gégészeti határterületekben jártasság (radiológia, laser stb.).

Bérezés: Kjt. szerint.

MÁV utazási kedvezmény.

*Onkológiai Szakrendelő: vezető főorvos*

Feltétel: szakirányú képesítés.

Csatolandó:

- szakmai önéletrajz,
- végzettséget igazoló okmányok másolata,
- vezetői elképzelés,
- erkölcsi bizonyítvány.

Bérezés: Kjt. szerint.

MÁV utazási kedvezmény.

Az Országos Mentőszolgálat Pest Megyei Mentőszervezete pályázatot hirdet *felnőtt orvosi ügyeleti feladatokat* ellátására *Pilisvörösvár és Gödöllő* térségében. Betölthető fő- és mellékállásban is.

Bérezés: Kjt. alapján, megegyezés szerint.

Benyújtás: OMSZ Pest Megye

1055 Bp., Markó u. 22. Dr. Márta

A Heves Megyei Önkormányzat Speciális Gyermekotthona igazgató főorvosa pályázatot hirdet *intézeti gyermekgyógyász szakorvosi állásra*, a csecsemőotthoni és eu.-i gyermekotthoni részleg orvosi ellátására.

Bérezés: Kjt. szerint.

Szolgálati lakás biztosítható.

Cím: Eger, Szalapart u. 84. 3300.

Telefon: 06-36-427-455.

Dr. Diósszilágyi Sámuel Kórház-Rendelőintézet igazgató főorvosa (6900 Makó, Kórház u. 2.) pályázatot hirdet a *Kontrolling Csoportba kontroller* részére.

Pályázati feltételek:

- általános orvosi diploma,
- kontrolling ismeretek,
- vagy kötelezettség ezek elsajátítására.

Csatolandó:

- szakmai önéletrajz,
- orvosi diploma,
- 1 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
- OONY, MOK tagsági igazolvány másolata.

Bérezés: megegyezés szerint.

Határidő: a megjelenéstől számított 30 nap.

Érdeklődés és benyújtás: Dr. Takáts István igazgató főorvos.

Tel.: 62/210-117.

Dr. Diósszilágyi Sámuel Kórház-Rendelőintézet igazgató főorvosa (6900 Makó, Kórház u. 2.) pályázatot hirdet a *Radiológiai Osztályra szakorvos* részére.

Pályázati feltételek:

- általános orvosi diploma,
- radiológiai szakvizsga,
- vagy szakvizsga előtt álló is.

Csatolandó:

- szakmai önéletrajz;
- orvosi diploma, szakvizsga oklevél másolata;
- 1 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány;
- OONY, MOK tagsági igazolvány másolata.

Bérezés: megegyezés szerint.

Határidő: a megjelenéstől számított 30 nap.

Érdeklődés és benyújtás: Dr. Takáts István igazgató főorvos.

Tel.: 62/210-117.

Dr. Diósszilágyi Sámuel Kórház-Rendelőintézet igazgató főorvosa (6900 Makó, Kórház u. 2.) pályázatot hirdet a *Radiológiai Osztályra osztályvezető főorvosi állás* betöltésére.

Pályázati feltételek:

- általános orvosi diploma,
- szakirányú szakvizsga,
- 10 éves gyakorlat  
előny: ultrahangos és mammographiás gyakorlat.

Csatolandó:

- részletes szakmai önéletrajz;
- orvosi diploma, szakvizsga oklevél másolata;
- 1 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
- OONY, MOK tagsági igazolvány másolata;
- vezetői koncepció.

Bérezés: megegyezés szerint.

Határidő: a megjelenéstől számított 30 nap.

Érdeklődés és benyújtás: Dr. Takáts István igazgató főorvos.

Tel.: 62/210-117.

Dr. Diósszilágyi Sámuel Kórház-Rendelőintézet igazgató főorvosa (6900 Makó, Kórház u. 2.) pályázatot hirdet a *Fül-Orr-Gégészeti Osztályra osztályvezető főorvosi állás* betöltésére.

Pályázati feltételek:

- általános orvosi diploma,
- szakirányú szakvizsga,
- 10 éves szakmai gyakorlat  
előny: eu. finanszírozási ismeretek.

Csatolandó:

- részletes szakmai önéletrajz;
- orvosi diploma, szakvizsga oklevél másolata;
- 1 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
- OONY, MOK tagsági igazolvány másolata;
- vezetői koncepció.

Bérezés: Kjt. alapján, megegyezés szerint.

Határidő: a megjelenéstől számított 15 nap.

Érdeklődés és benyújtás: Dr. Takáts István igazgató főorvos.

Tel.: 62/210-117.

**A Büntetés-végrehajtás Központi Kórház** főigazgató főorvosa (Tököl, Ráckevei út 6.) pályázatot hirdet az intézet *Tüdőgyógyászati, Belgyógyászati Osztályán megüresedett orvosi állásra, valamint szülésznői és felnőtt szakápolói munkakör betöltésére.*

A meghirdetett beosztások pályakezdeőkkel is betölthetők.

Bérezés megegyezés szerint.

Budapestről kijárással is megoldható. Személyes informálódás:

(06) 24/489-714 489-700/223 telefonon.

**A Parád-fürdői Állami Kórház** főigazgató főorvosa pályázatot hirdet *egy fő belgyógyász-gasztroenterológus szakorvos* vagy *gasztroenterológiai jártasságú, szakvizsgára készülő belgyógyász szakorvos és egy fő szülés-nőgyógyász szakorvos* részére, a kórház szakirányú Rehabilitációs Osztályaira. Illetmény a Kjt. szerint, szolgálati férőhely megegyezés tárgyát képezheti. A pályázatokat a Parád-fürdői Állami Kórház főigazgató főorvosához kell közvetlenül benyújtani a szükséges mellékletekkel.

Cím: 3244 Parád-fürdő, Kossuth u. 221.

A Balatontól 13 km-re fekvő **Marcali város** 285 ágyas kórházának igazgató főorvosa pályázatot tett közzé az Egészségügyi Közlöny 1998. évi 8. számában az 58 ágyas *Sebészeti Osztály* és 38 ágyas *Szülészet-Nőgyógyászati Osztály osztályvezető főorvosi munkaköreinek* betöltésére 1999. május 1-től.

A Sebészeti Osztályon belül 20 ággyal traumatológiai részleg működik, az osztályhoz kapcsolódóan szakambulanciák nyújtanak járóbetegellátási szolgáltatást.

A Szülészet-Nőgyógyászati Osztályon korszerűen kialakított szülészobába, az osztályhoz kapcsoltan szakambulanciák működnek.

A kórházi ellátási terület lakóinak száma 60 ezer fő.

Az osztályvezető főorvosoktól a sebészeti, szülészet-nőgyógyászati szol-

gáltatást igénybevevők magas szintű ellátásának biztosítását, szakmaspecifikus tevékenység továbbfejlesztését várja a kórház.

Mindkét osztályon 1 fő szakorvos felvételére is van lehetőség.

Az osztályvezető főorvosok részére szolgálati lakások kertvárosi környezetben biztosítottak.

Minden tisztelt érdeklődőnek készséggel ad felvilágosítást:

dr. Borsos Sándor kórházigazgató főorvos a 85/311-311 telefonon.

**A Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** (1041 Budapest, Nyár utca 103.) járóbetegellátási orvos igazgatója pályázatot hirdet az alábbi állások betöltésére:

- *IV. kerületi Szakrendelő Szemészeti Szakrendelés: 1 fő szemész szakorvosi állás.*

Szakorvos vagy közvetlenül szakvizsga előtt állók jelentkezését várjuk.

Jelentkezés: Dr. Takáts Ágnes szemész főorvos.

Telefon: 3694-777/1658 m.

Cím: Budapest IV., Görgey Artúr út 30. V. emelet.

- *IV. kerületi Szakrendelő Foglalkozás-egészségügyi Szakrendelés: 1 fő belgyógyász szakorvosi állás.*

Belgyógyász szakvizsgával és foglalkozás-egészségügyi gyakorlattal rendelkezők jelentkezését várjuk.

Jelentkezés: Dr. Óvári Zita főorvos.

Telefon: 3694-777/1651 m.

Cím: Budapest IV., Görgey Artúr út 30. V. emelet.

- *Mentálhigiénés Gondozó: 1 fő pszichiáter szakorvosi állás.*

Szakorvos jelentkezését várjuk.

Jelentkezés: Dr. Szabó Péter gondozó intézet vezető főorvos

Telefon: 3690-606.

Címe: Budapest IV., Nyár utca 42-44.

**A Pest Megyei Önkormányzat Szent Rókus Kórház és Intézményei** főigazgatója pályázatot hirdet *orvosi állásra a Pathologiai Osztályra.*

Feltétel: szakvizsga előtt álló, vagy szakvizsgával rendelkező pathologus részére.

Illetmény: Kjt. szerint.

Az állás azonnal betölthető, a hirdetés megjelenésétől számítva 3 héten belül fogadjuk a pályázatokat.

Jelentkezés: Pathologiai Osztály, tel.: 235-6642, cím: 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 2.

**Jászládány Nagyközség Képviselő-testülete** pályázatot hirdet Jászládány Nagyközség *III. sz. háziorvosi állás* betöltésére.

Pályázati feltételek:

- orvostudományi egyetemi végzettség,

- háziorvosi szakvizsga,

- erkölcsi feddhetetlenség.

Pályázathoz csatolni kell szakmai önéletrajzot, diploma és szakvizsga másolatot, erkölcsi bizonyítványt.

Bérezés a Kjt. szerint.

Szükség esetén szolgálati lakást biztosítunk, az álláshely a pályázat elbírálása után azonnal betölthető.

Bővebb felvilágosítás:

Jászládány Nagyközség Polgármesterénél, Hősök tere 6. Tel.: 06-57-454-001.

A pályázat benyújtásának határideje: az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenéstől számított 30 nap.

**A Balatonfüred Városi Szakorvosi Rendelőintézet** igazgató főorvosa (8230 Balatonfüred, Csárda u. 1.) pályázatot hirdet *röntgen szakorvosi állás* betöltésére.

A pályázat elnyerésénél előnyt élvez az ultrahangos szakképesítéssel, ill. gyakorlattal rendelkező.

Lakást adni nem tudunk. Az állás azonnal betölthető.

Jelentkezés és érdeklődés az Intézet címén és a 87/342-403 telefonon dr. Ács Károly igazgató főorvosnál.

**A Fővárosi Szent László Kórház** (1097 Budapest, Gyáli út 5-7.) főigazgatója pályázatot hirdet a kórház *Központi Anaesthesiologiai és Intenzív Betegellátó Osztályán orvosi állás* betöltésére.

Pályázati feltétel: orvosi diploma, MOK tagság, magyar állampolgárság. Anaesthesiologia-intenzív terapia szakvizsgával rendelkező vagy szakvizsgához közel álló, illetve pályakezdő orvosok jelentkezését várjuk. Kiemelt bérezés + kollektív szerződés szerinti pótlékok.

A pályázatokat a 113/1992. (VII. 14.) Korm. rendelet 5. § (1) bekezdése alapján a megjelenést követő 15 napon belül a kórház orvos igazgatójához kell benyújtani.



# P Á L Y Á Z A T I F E L H Í V Á S

Az **EGIS és Magyar Pszichiátriai Társaság pályázatot hirdet „Szorongás és szorongásos zavarok” témakörben.**

A pályázaton – pszichiáter szakorvosokon kívül – minden orvos részt vehet. A pályamunka lehet saját vizsgálat, esetismertetés és irodalmi összefoglalás egyaránt. A terjedelem maximum 10 gépelt oldal lehet. A pályázat jelíges. A pályamunkákat - jelíggel ellátva – a Magyar Pszichiátriai Társaság titkárságára kell beküldeni (1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 116.). Kérjük, hogy a szerző nevét, címét és beosztását egy lezárt borítékban mellékelje, amelyen tüntesse fel a jelíget.

A pályamunkákat a Magyar Pszichiátriai Társaság bírálja el.

**A beadási határidő: 1999. április 30. Eredményhirdetés: 1999. június 15.**

I. díj: 100 000 Ft

II. díj: 75 000 Ft

III. díj: 50 000 Ft



**EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.**

*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*

## OH-QUIZ

A LXXXII. sorozat megoldásai:

1 : D, 2 : B, 3 : A, 4 : D, 5 : E, 6 : D, 7 : E, 8 : B, 9 : D, 10 : D

*Indoklások:*

LXXXII/1. D. A *Streptococcus faecalis* a normális bélflorában található. Purulens abdominalis infekciót okozó hatása vitatott. Epeúti vagy húgyúti fertőzés okozhat *S. f. bacteriaemiát*. Endocarditisre is kell gondolni ilyenkor. A bőr, a szájüreg, a felső-légutak betegségét ritkán okozza.

LXXXII/2. B. Eosinophil gastroenteritis nem reagál antibiotikumokra, míg a felsorolt többi állapotban elképzelhető javulás.

LXXXII/3. A. A krónikus toxoplasmosis igazolásában a Sabin Feldman-teszt hasznos lehet.

LXXXII/4. D. Adenin arabinosid csontvelő ártalmat, neurológiai komplikációkat okozhat, ma az említett infekciók egyikében sem alkalmazzák. (Az acyclovir kizsírította a gyakorlatban.)

LXXXII/5. E Az orális candidiasis látszólag egészséges egyéneknél a HIV infekció korai manifesztációja lehet.

LXXXII/6. D. A clindamycin nem okoz myelosuppressziót, ritkán folsavhiányos cytopeniát eredményez.

LXXXII/7. E. A mononucleosis acalculusos cholecystitist nem okoz.

LXXXII/8. B. A *Staphylococcus epidermidis* a műbillentyű beültetés utáni endocarditis oka lehet.

LXXXII/9. D. Oesophagus ruptura és vérzés lehet komplikációja az oesophagus candidiasisnak, bár ez nem gyakran fordul elő.

LXXXII/10. D. A lymphocutan sporotrichosis gyógyszere a telített kálium-jodid oldat és nem az amphotericin B.

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

- LXXXIII/1. Mononucleosis infectiosa érvényes állítás:  
 A. az EBV-antitest pozitív egyének a vírus tartós hordozói  
 B. seropositív egyéneknél EBV re-expositio után a betegség tünetei alakulnak ki  
 C. az akut infekció csak ritkán aszimptomatikus  
 D. az EBV-fertőzés gyakoribb a fejlett országokban mint a harmadik világban
- LXXXIII/2. Az AIDS gyógyszereként megismert Zidovudin (AZT)-re érvényes:  
 A. gyakori mellékhatása az anaemia  
 B. hepatist okozhat  
 C. herpes vírus ellen is hatásos  
 D. AZT kezeltekben igen ritkán fordul elő Pneumocystis carini infekció
- LXXXIII/3. Primer tuberculosisra érvényes állítás, KIVÉVE:  
 A. legtöbbször aszimptomatikus  
 B. sokszor radiológiailag nem detektálható  
 C. pleuralis izzadmány formájában is jelentkezhet  
 D. sohasem jár üregképződéssel  
 E. súlyossága az életkorral összefüggést mutat
- LXXXIII/4. Az INH-terápiára érvényes állítás:  
 A. az INH baktericid a mycobacteriumra  
 B. peripheriás neuropathiát okoz gyakran a gyors acetilálóknál  
 C. pyridoxinnal nem védhető ki az INH okozta neuropathia  
 D. tünetmentes, enyhe GPT emelkedés az INH megvonását igényli
- LXXXIII/5. Legionella fertőzésre jellemző:  
 A. a kórokozó mesterséges táptalajon is tenyészthető  
 B. rendszerint emberről emberre terjed  
 C. a L. pneumophila az egyetlen L. species, amely pathogen  
 D. az 1970-es évek előtt a kórokozó nem okozott emberi betegséget
- LXXXIII/6. Az aspirációs pneumoniára érvényes állítás:  
 A. ha a köpet nem purulens, a betegnek valószínűleg nincs aspirációs pneumoniája  
 B. a köpet leoltása aerob és anaerob bakteriumokra mindig biztos támpontot ad a kórokozó azonosítására  
 C. az abscessus képződés jól felismerhető következménye az aspirációs pneumoniának  
 D. a corticosteroid kezelés egyértelműen javítja a prognózist
- LXXXIII/7. Poliomyelitisre jellemző, KIVÉVE:  
 A. Észak-Amerikában már nem fordul elő polio fertőzés  
 B. az ember az egyedüli ismert természetes vírusgazda polio esetén  
 C. a tünetmentes fertőzés gyakoribb mint a bénulással járó  
 D. az orális polio-vaccina humoralis és intestinalis immunitást indukál
- LXXXIII/8. Herpes zosterre érvényes, KIVÉVE:  
 A. a vírus azonos a varicella kórokozójával  
 B. varicella expositio után zoster fejlődhet ki  
 C. varicella fejlődhet ki zoster expositiót követően  
 D. a bőrlaesiók a kezdeti tünetek után 5–10 nap múlva pörkösödnek
- LXXXIII/9. Lyme-kór érvényes állítás, KIVÉVE:  
 A. az erythema chronicum migrans igen jellegzetes manifesztációja, de nem mindig észlelhető  
 B. a betegség kullancs csípéssel terjedhet  
 C. a kórokozó gram-negatív pálcá, amelyet még nem azonosítottak  
 D. terápiája lehet doxycyclin vagy ceftriaxon
- LXXXIII/10. A Clostridium difficile okozta betegségekre jellemző, KIVÉVE:  
 A. a klinikai manifesztációk enyhe hasmenéstől a lázzal, hasi fájdalommal járó, életet fenyegető, súlyos véres diarriaig változhatnak  
 B. diagnosztikai teszt lehet a székletben lévő cytopathogen toxin kimutatása szövetkultúrában  
 C. a Clostridium-indukálta hasmenés ritkán társul más antibiotikum használatához, mint a clindamycin  
 D. Vancomycin kivétel a metronidazol és a bacitracin is szóba jöhet

A megfejtések beküldési határideje 1999. február 15.

(A megfejtések levelezőlapra 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.

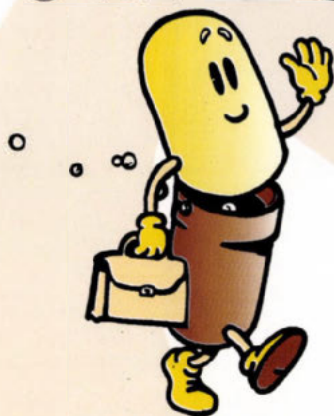
# Új idők

# Új **Kreon**<sup>®</sup>



- változatlanul kedvező áron
- nagyobb hatóanyag - tartalom
- kis kapszula - könnyű lenyelni

## **Kreon**<sup>®</sup> **10000**



Nélkülözhetetlen társ  
az emésztésben

*Bővebb információért, kérjük, szíveskedjék társaságunkhoz fordulni!*

SOLVAY PHARMA KFT.  
1119 Budapest, Etele út 59-61.  
Tel : 203-4289, 203-4297, 203-4305  
Fax : 203-4322



**SOLVAY  
PHARMA** Kft.

# Dynalgic

- influenzát, megfázást kísérő rossz közérzet, láz
- fejfájás, fogfájás, menstruációs és egyéb fájdalmak

**centrálisan**  
az inger vezetését  
blokkoló

**perifériásan**  
a fájdalom kémiai  
ingerképződését  
gátló

**megerősített**  
hatású fájdalom-  
csillapító tablettá

20 db



## acetilszalícilsav • kodein • koffein

Felnőtteknek naponta 1-4 (legfeljebb 6 tabl.-ig). Gyermekeknek 12-15 év között naponta egy vagy két tablettá. 12 év alatti gyermekeknek nem adható! A tablettát egy nagy pohár vízzel kell bevenni. 12 mg kodein foszfát, 45,8 mg koffein, 500 mg acetilszalícilsav tablettánként. Csak vényre adható ki.



Laboratoire BRIDE - France

Bővebb információk:  
PDP Pharma Kft. Tel.: 213-2072 Fax: 201-8502

# Orvosi Hetilap

295 Ft

7

99

## Gamma-kés idegsebészet

Várady Péter dr., Dheerendra Prasad dr., Nyáry István dr.,  
Vajda János dr., Ladislau Steiner dr.

331

## EPIDEMIOLOGIAI TANULMÁNYOK

### Csigolyamagasságok reprezentatív populációs vizsgálat során nyert hazai normálértékei

Kiss Csaba dr., Szilágyi Marianne dr., Dieter Felsenberg dr.,  
Terence W. O'Neill dr., Alan Silman dr., Poór Gyula dr.

347

## GENETIKAI TANULMÁNYOK

### Molekuláris genetikai módszerekkel igazolt ret-protoonkogén mutáció magyar MEN2A család esetében

Igaz Péter dr., Rác Károly dr., Tóth Miklós dr., Cserepes Éva dr., Ésik Olga dr.,  
Kiss Róbert dr., Perner Ferenc dr., Gláz Edit dr., Tulassay Zsolt dr.

355

## RITKA KÖRKÉPEK

### Retroperitonealis malignus fibrosus histiocytoma

Csata Sándor dr., Sterlik Gábor dr., Hazslinszky Péter dr., Répássy Dénes dr.

359

## FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

365

## LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

383

## MEGJELENT

385

## HÍREK

388

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

390



Springer



Markusovszky Alapítvány



# NITROMMIT



EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.  
További információ beszerezhető:  
Termékosztály  
1101 Budapest, Salgótarjáni u. 20.  
Telefon: 260-2282

## TERMÉKCSALÁD

- tapasz
- aeroszol
- retard tableta
- szublingvális tableta



...helyes irány a  
nitrát terápiában

# Hungarian Medical Journal

February 14., 1999. Volume 140. No. 7.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

## Gamma Knife neurosurgery

Várady, P., Prasad, D., Nyáry, I., Vajda, J.,  
Steiner, L.

331

## EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

### Normal Hungarian vertebral heights in a representative population survey

Kiss, Cs., Szilágyi, M., Felsenberg, D.,  
O'Neill, T. W., Silman, A., Poór, Gy.

347

## GENETIC STUDIES

### Ret protooncogen mutation, verified by molecular genetic methods in a Hungarian MEN2A family

Igaz, P., Rácz, K., Tóth, M., Cserepes, É., Ésik, O.,  
Kiss, R., Perner, F., Gláz, E., Tulassay, Zs.

355

## RARITIES

### Retroperitoneal malignant fibrous histiocytoma

Csata, S., Sterlik, G., Hazslinszky, P., Répássy, D.

359

## FROM THE LITERATURE

365

## LETTERS TO THE EDITOR

383

## PUBLISHED PAPERS

385

## NEWS

388

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 7. szám – 1999. február 14.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by  
MARKUSOVSKY 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 Gézané 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 Sóttonyi 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.

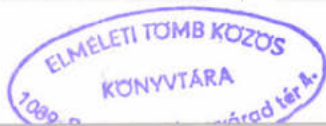
A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója  
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.

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. 5448

Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002



# NOVYNETTE®



## A NOVYNETTE

*alacsony ösztrogénnel kombinált  
dezagesztrel tartalmú filmtabletta.*

## A NOVYNETTE

*fogamzásgátló tabletták a német  
Grünenthal GmbH és a Richter Gedeon Rt.  
terméke, mely megfelel az Európai Unió  
előírásainak.*

## A NOVYNETTE

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



*„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



# Gamma-kés idegsebészet

Várady Péter dr., Dheerendra Prasad dr.<sup>1</sup>, Nyáry István dr., Vajda János dr. és Ladislau Steiner dr.<sup>1</sup>

Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest (főigazgató: Nyáry István dr.)

Lars Leksell Center for Gamma Surgery, Department of Neurosurgery, University of Virginia, Charlottesville, USA (igazgató: Ladislau Steiner dr., tanszékvezető: John A. Jane dr.)<sup>1</sup>

A gamma-kés (gamma knife) sugársebészet idegsebészeti módszer, amely intracranialis kórképek széles körének gyógyítására alkalmas. A sugársebészet koponyaúri elváltozások sztereotaktikus módon célzott irradációját jelenti egyszeri, nagy dózisu, ép koponyán át bocsátott, nagy pontossággal fókuszált ionizáló sugárzás alkalmazásával. A sugárhatás – agytumrok, agyi funkcionális kórképek esetén – a céltér fogat sejtjeinek necrosisát okozza, máskor – mint érmalformatiók elzáródásának indukálásakor vagy epilepsziák kezelésénél látjuk – gyógyító hatású biológiai változásokat képes létrehozni a célzott szövetekben a környező ép agyállomány megkímélésével. A gamma-kés idegsebészet indikációs tere az intracranialis kórképek jelentős részét foglalja magába, úgy mint agyi érmalformatiók, hypophysis adenomák, craniopharyngeomák, meningeomák, vestibularis schwannomák, gliomák, metasztatikus tumorok eseteit és funkcionális idegsebészeti kórképek, mint trigeminus neuralgiák, extrapyramidalis mozgászavarok, fájdalom-szindrómák és pszichiátriai zavarok kezelését. A gamma-kés klinikai hatása késői, hónapok után válik értékelhetővé a követéses vizsgálatok során. Alkalmazhatóságát a céltér fogat szövettani jellege, mérete és lokalizációja befolyásolja. A gamma-kés kellően válogatott esetekben a nyílt idegsebészeti beavatkozásoknak a beteg számára enyhébb megterhelést jelentő alternatívájává fejlődött, lehetővé téve a nyílt műtéti úton nem, vagy csak nagy kockázat árán operálható betegek eredményes, alacsony morbiditással járó, mortalitás nélküli idegsebészeti kezelését. A szerzők közleményükben a gamma-kés idegsebészet elvi és gyakorlati alapjait, indikációs körét és klinikai eredményeit ismertetik. Az adatok a Ladislau Steiner által vezetett Lars Leksell Gamma Sebészeti Központ (Lars Leksell Center for Gamma Surgery, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA) klinikai gyakorlatán és eredményein alapulnak.

*Kulcsszavak:* gamma-kés, idegsebészet, sugársebészet, arteriovenosus malformatiók, agytumrok, funkcionális agyi kórképek

**Gamma Knife neurosurgery.** Gamma Knife radiosurgery is a neurosurgical technique dedicated to treat a wide spectrum of intracranial pathologies. Radiosurgery is a method employing a single fraction of high dose ionizing radiation beams focused on the stereotactically defined intracranial target volume through the intact skull. This precise irradiation of intracranial volumes can necrotize the targeted cell mass – as in treatments of tumors and functional syndromes – or may induce certain biological effects in the target tissue – as in treatments of AVM's and epilepsy – without imposing a significant risk on the neighboring intact neural tissues. The clinical application of Gamma Knife includes a wide range of neurosurgical indications, such as treatments of arteriovenous malformations, pituitary adenomas, craniopharyngiomas, meningiomas, vestibular schwannomas, gliomas, metastatic tumors, as well as functional neurosurgical syndromes, such as trigeminal neuralgia, extrapyramidal dysfunctions, epilepsy, pain- and psychiatric syndromes. The clinical effect of irradiation is not immediate, it becomes detectable on follow up studies after a few months. The application of the technique is determined by the histological type, size and location of the pathology. Gamma Knife has evolved to become an established alternative to opened cranial surgery in certain cases with low morbidity and no mortality, offering a safe neurosurgical treatment for inoperable as well as operable lesions that carry significantly high surgical risk. In our review we present the technical and radiobiological principles, clinical indications, limitations and outcome results of this method. Our data are based on the practice and results of the Lars Leksell Center for Gamma Surgery, Department of Neurosurgery, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA (Director: Ladislau Steiner dr.).

*Key words:* Gamma Knife, neurosurgery, radiosurgery, arteriovenous malformations, brain tumors, functional neurological syndromes

A sugársebészet idegsebészeti eljárás, amely intracranialis térfogat célzott irradációját jelenti egyszeri, nagy dózisu, ép koponyán át bocsátott, sztereotaktikusan fókuszált ionizáló sugárzás alkalmazásával.

A módszer koncepcióját Lars Leksell, svéd idegsebész 1951-ben teremtette meg. Leksell az idegsebészet ezen kezdeti, nagy mortalitású műtéti beavatkozásokkal járó időszakában arra törekedett, hogy kevésbé invazív,

atraumatikus módszert fejlesszen ki intracranialis elváltozások kezelésére. Elképzelése szerint „a sebészeti eszközt alkalmassá kell tenni a feladatához, ám ha a tevékenység célja az emberi agy, az eszköz sosem lehet eléggé kifinomult”. Figyelme így a sztereotaxia módszere felé fordult, amelyet Clarke és Horsley dolgozott ki, majd Spiegel és Wycis 1947-ben vezetett a klinikai gyakorlatba (15).

Leksell saját sztereotaxiás rendszert dolgozott ki, majd Borje Larsson biofizikus segítségével a gamma-kés kifejlesztésével megteremtette a sugársebészet elveit és klinikai alkalmazását. Tevékenysége során több ionizáló sugárforrást kipróbált (ortovoltos röntgenkészülék, ciklotron, módosított lineáris akcelarátor), ám ezeket fizikai jellemzőik, komplikált használatuk és nehézkes működtetésük miatt elvetette, és a nagy pontosságú, megbízható működésű gamma-kés mellett döntött. Innovatív tevékenysége a sugársebészet megteremtése mellett az idegsebészet egyéb területeire is kiterjedt, nevéhez fűződik többek között az általánosan használatos sebészi eszköz, a Leksell-rongeur tervezése, a neurofiziológiában pedig a gamma-efferens motoneuron rendszer leírása.

Leksell elképzelése 1968-ban vált klinikai gyakorlattá, amikor az első gamma-kés sugársebészeti központ a stockholmi Karolinska Intézetben a vezetése alatt megkezdte működését. A módszert Leksell eredetileg funkcionális idegsebészeti beavatkozásokra – trigeminus neuralgia, fájdalom-szindrómák, thalamotomia, pallidotomia, callosotomia –, tehát sztereotaktikusan meghatározott agyi területek és idegpályák gyógyító célú roncsolására fejlesztette ki. A gyakorlati alkalmazás során azonban bizonyossá vált, hogy az eljárás arteriovenosus malformatiók és agytumrok kezelésében is eredményes.

A gamma-kés a szakma kezdeti fenntartásai és a nagy beteganyagban csak éveket követően igazolható eredményessége miatt csak az utóbbi évtizedben nyert egyértelmű és széles körű szakmai elismerést. Jelenleg 89 gamma-kés központ működik világszerte, ahol ezzel az eszközzel mintegy 80 ezer beteg műtétjét végezték el.

A „Gamma Knife” kifejezés a készüléket egyedülként gyártó svéd Elekta cég védett márkanéve, amely ugyanakkor az eljárás szinonimájává is vált, magyar megfelelőjeként a „gamma-kés” használata ajánlható.

A sugársebészet a gamma-kés (GK) módszere mellett két további irányban fejlődött. Az 1950-es években fejlesztették ki a szinkrociklotronnal gyorsított proton-, illetve héliumion nehézszeccse-technikát, amelynek kedvező fizikai tulajdonságai a sugárenergiát térben jól szabályozhatóan, éles dóziseséssel leadó Bragg-csúcs képzésén alapulnak. Rendkívül költséges volta miatt ez a módszer nem vált elterjedté. A fejlődés másik vonalát a sugárterápiában már alkalmazott lineáris akcelarátor cranialis sztereotaxiás továbbfejlesztése jelentette, amely széles körben használatos sugársebészeti eljárás lett.

## Módszer

### Sugarbiológiai hatások

Míg a konvencionális frakcionált sugárkezeléseknél a kóros és ép szövetek eltérő sugárérzékenységen alapul a mindkettőt érő sugárzás terápiás hatása, a sugársebészetben a kóros terület térfogatát pontosan magába foglaló, ép agyi struktúrára nem kiterjedő, egyszeri, nagy dózisu sugárhatás a cél. Az egyetlen kezelés során alkalmazott sugárdózis biológiai hatása mintegy 2,5–3-szorosa a konvencionális sugárterápia során részletekben adott összsugármennyiségnek.

A tumorok relatív sugárérzékenysége sejtjeik nagyobb mennyiségű aktív replikációs állományából és az ép sejtek-nél gyengébb sugárkárosodás-javítási képességükből adódik.

Az ionizáló sugárzás valószínűleg két fő irányból befolyásolja a sejtek túlélési képességét: egyrészt az osztódáshoz és az alapvető sejtanyaganyagokhoz nélkülözhetetlen nukleinsavláncok szerkezeti dezintegrálás útján, másrészt pedig a kóros terület ereinek intimproliferáció okozta elzáródása révén, a laesio vérellátásának gátlásával.

A GK a radioterápiával és az egyéb sugársebészeti eljárásokkal ellentétben inhomogén sugárdózis-eloszlást alkalmaz. A sugártérfogat középpontjába maximális dózis (hot spot) kerül, melynek a gömbalakú határain mérhető marginális dózis (minimális dózis) a maximális érték meghatározott törtrésze (izodózis százalék). A rosszabb vérellátású tumorrészek központi állománya inaktívabb, gyakran necroticus, cystás, melyre a sugárzás biológiai hatása csekélyebb. Az inhomogenitás előnye, hogy a maximális dózis a tumor centrumába kerül, amely az ép struktúrák károsodásának kockázata nélkül képes legyőzni ezen terület rosszabb vérellátás miatti nagyobb sugárrezisztenciáját. A maximális hatás a szomszédos sejterületekre is áttérjed, mivel az adott sugárhatás azon sejtpopulációban erősebb, amelynek környezete nagyobb sugárdózist szenvedett el.

A környező agyállomány sugárvédelmét az erősen fókuszált sugárzásnak a céltérfogat határain meredeken csökkenő dózisa biztosítja. Az ép területekre jutó minimális sugárhatás pontosan meghatározható, ismert érték, melyet a kezelés során határozunk meg. Az ép agyi struktúrák sugárhatással szembeni integritását sugárérzékenységük szabja meg. A különböző agyi képletek (agyidegek, fehérállomány, szürkeállomány, basalis ganglionok, agytörzs) sugártoleranciája más és más, értéke tapasztalati úton ismert, ám különböző tényezők által befolyásoltan (pl. kompresszió, vascularis zavar, előzetes sugárkezelés, oedema, egyéni variációk) széles határok között változó lehet. Ezen sugárérzékenységi tényezők ismerete alapvető a sugársebészeti beavatkozások során.

A sztereotaxiás sugársebészet intracranialis térbeli struktúrák igen pontosan behatárolt necrosisát képes kiváltani – ahogyan funkcionális körképek, vagy tumorok kezelés esetén látható –, máskor subnecroticus sugármennyiségek alkalmazásával, a célszövetek gyógyító hatású biológiai változásait hozza létre, ahogy pl. vascularis malformatiók luminalis obliterációjánál vagy epilepsziás körképek GK kezelésénél történik.

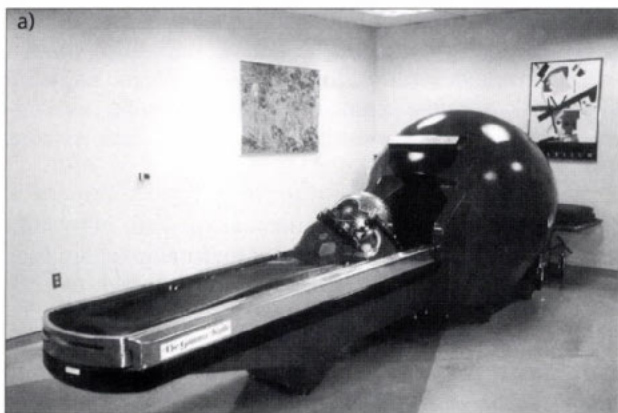
### A gamma-kés

A gamma-kés (Gamma Knife, Elekta Instruments, Stockholm, Svédország) idegsebészeti eszköz, amelyben 201 darab  $\gamma$ -sugárzást kibocsátó  $^{60}\text{Co}$ -izotóp sugárforrás kerül elhelyezésre. Az izotóppforrások fél élettideje 5,26 év, a feltöltéskor mérhető 6000 Curie  $\pm 10\%$  teljes sugáraktivitás ezen időszak végére feleződik, a GK így a hosszabb kezelési idők miatt – bár ennek káros biológiai hatása nem ismert – 7–10 évenként az izotóppforrások cseréjére szorul. A jelenlegi GK típusa a modell B, amely az előző modell U-tól főleg a sugárforrás cseréjének technikájában és a kollimátorsisak fekvési szögében különbözik (1. ábra).

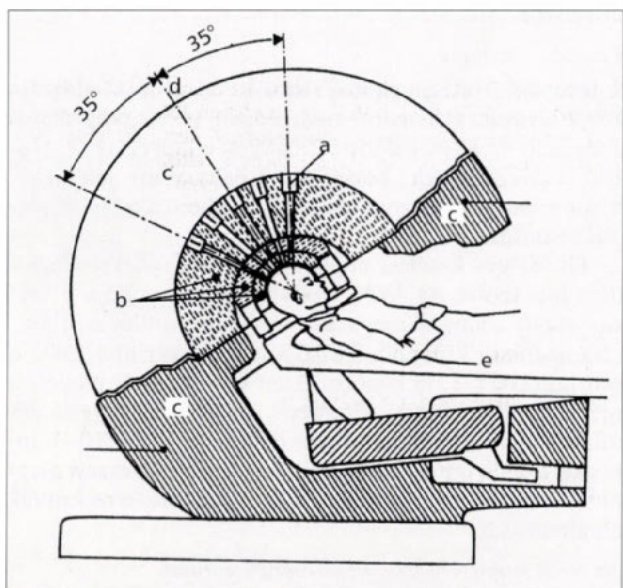
A 201 sugárforrás a központi testben félgömbfelszín mentén helyezkedik el. A folyamatosan kibocsátott ionizáló  $\gamma$ -sugarak a 201 sugárforrásból többszörösen fókuszáló kollimátorcsatornákon át haladnak a kollimátorsisak középpontjában lévő sugárcentrum (unit center point, UCP) felé. A sugárnyalábok ebben a pontban kereszteződnek, és az egyenként nem jelentős biológiai hatású sugárenergiajuk itt összegződik (2. ábra).

A sugárnyaláb vastagságát a végső fókuszeállítását végző wolfram ötvözetből készült kollimátorsisak kollimátorsatorna mérete határozza meg, amely 4 csatornaátmérővel áll rendelkezésre: 4 mm, 8 mm, 14 mm, 18 mm. A  $\gamma$ -emisszió így a sugárcentrumban a végső kollimátorsatorna átmérőjétől függő méretűre fókuszált, közel gömb alakú izodózis-térfogatot hoz létre. A négy adott kollimátor által létrehozott izodózis-térfogat mérete sorrendben 0,07 cm<sup>3</sup>, 0,5 m<sup>3</sup>, 3 cm<sup>3</sup>, 6 cm<sup>3</sup>.

Az egyéb sugársebészeti eljárásokkal szemben a GK-ben nincsenek mozgó alkatrészek, a sugárdózis célbajuttatása statikus, így pontossága egyedülállóan nagy. A GK a sztereotaxiánál meghatározott intracranialis célpontot a sugárcentrummal (UCP) 0,3 mm-es pontossággal képes egyeztetni.



1. ábra: A gamma-kés. a) A gamma-kés U (Lars Leksell Center for Gamma Surgery, University of Virginia, Charlottesville, USA) és b) B modellje. Gyártó: Elekta Instruments, Stockholm, Svédország



2. ábra: A gamma-kés felépítése. A 201 kobaltizotóp sugárforrás (a) a központi testben (c) félgömbfelszín mentén egyenletes elosztásban kerül elhelyezésre. A 201 pontból folyamatosan emittált  $\gamma$ -sugarak a kollimátorokban (b) lévő többszörös fókuszáló csatornákon át haladnak a sugárcentrum felé, ahol sugárhatásuk összegződik. A beteg hidraulikus irányítású ágyon (e) fekszik, a koponyához erősített sztereotaxiás keret az ágyhoz rögzített wolfram kollimátorsisakhoz mozgásmentesen, megfelelő térkoordináták beállításával kapcsolódik

## A gamma-kés műtét

### Műtéti előkészítés

A University of Virginia Lars Leksell Center of Gamma Surgery gyakorlatában a beteg a beavatkozás előtti napon kerül idegsebészeti osztályos felvételre, ekkor történnek meg a preoperatív klinikai- és laboratóriumi vizsgálatok. A betegek a kezelés idejére szteroid- és – supratentorialis laesio esetén – antiepileptikus protektív gyógyszeres kezelésben részesülnek. Amennyiben a beteg nem kapott előzetes antiepileptikus kezelést, a gyógyszer felhígított adagolása a másnapi kezelés idejére terápiás vérszintet biztosít.

### A sztereotaxiás keret felhelyezése

A GK kezelés a következő nap az idegsebészeti műtőben kezdődik, ahol a sztereotaxiás keret koponyához erősítése steril műtéti körülmények között történik. A műtétet intravénás rövid hatású anesztetikum használatával altatásban végzik, a fej kerettel csatlakozó pontjait pedig helyi érzéstelenítéssel látjuk el a GK kezelés teljes fájdalommentességének érdekében. Gyermekkori eseteknél és nem megfelelő kooperációval járó állapotokban a teljes beavatkozást általános intratracheális narkózisban végezhetjük.

### Sztereotaxiás képalkotó eljárások, műtéti tervezés

A GK kezeléshez szükséges sztereotaxiás képalkotó eljárások (angiográfia, MRI, CT) elvégzése után az elkészült képek alapján végezzük el a GK műtét számítógépes tervezését. Ennek során nagy teljesítményű számítógép (Hewlett Packard, Palo Alto, California, USA) és Leksell Gammaplan (Elekta Instruments, Stockholm, Svédország) számítógépes program segítségével háromdimenziós sztereotaxiás térpont elemzéssel a fókuszált (kollimált) izodózis-térfogatot (sugárdózisterek) a céltérfogatra helyezjük. A tervezés eredményeként az egyes gömbszerű sugárdózisterek háromdimenziós számítógépes dózisszösszesítésével létrehozott közös izodózis-térfogata a céltérfogatra pontosan illeszkedik. A legpontosabb térbeli konformáció kisebb kollimátorok és többszörös izocentrumok alkalmazásával tervezhető meg, így a céltérfogat irradiációja pontosabban illeszkedik, ugyanakkor a többszörös maximális dózis (hot spot) egyszerre több pontról biztosítja a nagyerejű sugárhatást.

A kezelési sugárdózis a kórkép szövettani jellegétől, lokalizációjától, a közeli ép struktúrák sugárérzékenységétől, esetleges előzetes sugárkezelés dózismennyiségétől függően kerül meghatározásra. Mivel a GK fókuszált sugárdózisa az 50%-os marginális mennyiségnél mutatja a legmeredekebb csökkenést, gyakran ezt a relatív izodózisértéket helyezzük a céltérfogat külső határára (marginális dózis), mely érték a laesio lokalizációjától és szövettani jellegétől függően változtatható. A közeli sugárérzékeny képletek (pl. n. opticus) védelmét szolgálja a „shielding” módszer, amely az ezeket érintő sugárnyalábokat a kezeléskor az adott kollimátorsisak-csatornák elzárásával (plugging) zárja ki. A számítógépes tervezés végeredményeként a GK kezelés lépéseit, sztereotaxiás koordinátáit, időtartamait és egyéb fizikai jellemzőit dokumentálható formában kapjuk meg (8).

### A gamma-kés műtét

Ezt követően kerül sor a beteg GK műtétjére, amely a tervezés során meghatározott számú, térkoordinátájú és időtartamú célpont(ok) besugárzásának (single shot) vagy besugárzásainak (multiple shots) sorozatából áll. A beteg a GK gördülőágyán fekszik, a fején lévő sztereotaxiás keretet a kollimátorhoz illesztjük. A keret megfelelő – a tervezés során meghatározott – X, Y és Z értékeinek beállításánál a kollimátorsisak sugárközpontját (UCP) az adott kezelési lépés térkoordinátáival egyeztetjük. A térbeli pontosság biztosítása és tévedés kizárása érdekében két megfigyelő egymástól függetlenül ellenőrzi, végül egyeztetni a beállított sztereotaxiás értékeket.

A GK kezelés indításakor az irányító egység felől távirányítással működő hidraulikus gördülőágy a beteget fokozatosan a központi egységbe helyezi. A sugárkezelés akkor indul meg, amikor az ágy végső helyzetébe illeszkedik, ekkor a kollimátor sugáráteresztő járatai a központi testben közös tengelybe kerülnek a sugárforrás többszörös fókuszáló csatornáit

val, így a sugárforrások és a beteg céltérfogata között nyílt, sugáráteresztő csatorna jön létre.

A GK-ben a beteg a műtét alatt folyamatos videomegfigyelés és – szükség esetén – monitorozás alatt áll (keringési, légzési paraméterek stb.), és mikrofóнок is biztosítják a kétirányú kommunikációt. Bármely akut történés, vagy a beteg kérése esetén a kezelés megszakítható, később újraindítható.

A beállított idő elteltével a kezelés végét a sugárcsatornák elzárása jelenti a gördülőágy-kollimátor együttes sugártengelyből való elmozdításával, a betegágy központi testből való hidraulikus kivonásával. A sugárforrások terét a kezelés végeztével lezáródó sugárvédő acélajtó izolálja a GK kültértől, így a GK környezetének sugárterhelése a többszörös kollimátorcsatornák alkalmazása és a beépített többszintű sugárvédelem miatt a legszigorúbb sugárvédelmi előírásoknak is megfelel.

Ezen lépések ismétlésével, a sztereotaxiás koordináták izocentrumonkénti átállításával a szabálytalan céltérfogat minden eleme besugárzásra kerül a meghatározott sugárdózisokkal, melyek összege határozza meg az össz sugárdózist. Miután minden izocentrum kezelése megtörtént, a beteget a GK-ből kibocsátjuk, a sztereotaxiás keretet le vesszük, a fejre steril fedőkötés kerül.

### Posztoperatív szak

A műtétet követően a beteget kórházi megfigyelés alatt tartjuk, hazabocsátására másnap reggel kerül sor a szteroid kezelés posztoperatív 24 órán át történő fenntartása mellett. Anti-epileptikus terápiát csak előzetesen fennálló epilepsia betegség esetén szükséges a műtét után is folytatni.

### Betegkövetés

A GK műtétet követően minden beteg kezelési adatai számítógépes adatbázisba kerülnek. Neuroradiológiai vizsgálatokkal követjük a műtét eredményességét, bíráljuk el az esetleges komplikációkat, döntünk további kezelés, egyéb beavatkozás szükségességéről, illetve állapítjuk meg a teljes gyógyulást. A betegkövetéshez benignus folyamatok esetén 6 hónaponkénti, malignus betegségnél 1–3 havonta végzett MRI (kontraindikáció esetén CT) végzése szükséges. Objektív és egységes véleményezés céljából a kontrollképeket a beavatkozást végző idegsebész neuroradiológussal együttesen bírálja el, és az elemzést pontos térfogatmeghatározás egészíti ki. A térfogatmérések során minden 7% alatti térfogatcsökkenést metodológiai hibaszázaléknak veszünk, ezen eredményeket nem tekintjük statisztikailag értékelhető méretváltozásnak (17).

## Indikációk és eredmények

### Indikációs alapelvek

Bár az intracranialis elváltozások idegsebészeti eltávolítása azonnali eredménnyel jár, a mélyállományi, agy-alapi és agytörzsi területeken végzett műtétek morbiditása és mortalitása jelentős és egyes kórképek teljes, végleges eltávolítása gyakran nem lehetséges. A gamma-kés hatás a késői, ám a módszer alacsony morbiditási mutatói, 0% mortalitása és a beteg számára enyhébb megterhelést jelentő jellege miatt válogatott esetekben hatásos idegsebészeti alternatívát jelent. A sebészileg biztonságosan, a GK-énél jobb eredménnyel megoldható kórképeknél csak műtéti kontraindikáció esetén, tehát a beteg belgyógyászati állapota vagy a műtéti beleegyezés hiánya miatt kerül sor sugársebészeti ellátásra.

A GK alkalmazhatóságát a céltérfogat szövettani jellege, mérete és lokalizációja befolyásolja. Az ideális sugársebészeti céltérfogat környezetétől élesen elhatárolt, kisméretű, gömb- vagy elliptoid alakzatú és nem infiltratív természetű. A GK kis és közepes méretű agyállományi, C2 szintig érően cranialis és craniobasalis kórképek sugársebészeti kezelésére alkalmas. A 35 mm-nél na-

gyobb átmérőjű célpontok kezelésének eredményessége a térfogategységre jutó kisebb adható sugárdózis miatt a méret növekedésével párhuzamosan csökken. Nagyobb térfogatok kezelése azonos dózissal nagyobb szövődémenyveszéllyel, alacsonyabb dózis használata viszont gyengébb eredményességgel jár.

Az idegsebészeti beavatkozás a beteg számára a legmegfelelőbb gyógyulási alternatívát kell, hogy biztosítsa, így az indikációs elemzés során alapvetően fontos az egyéb idegsebészeti kezelési lehetőségek és ezek eredményeinek alapos ismerete. Az adott esetben alkalmazható kezelési módszerek esetenkénti kockázat-előny arányának összehasonlítása teszi lehetővé a beteg számára a legmegfelelőbb terápiás módszer megválasztását. Mindezen megfontolások és a kezelési lehetőségek alapos ismertetése után a beteg döntése alapján kell az idegsebészeti indikációt meghatározunk.

## Cerebrovascularis malformációk

### Arteriovenosus malformációk

#### Természetes kórlefolyás

Az agyi arteriovenosus malformációkat (AVM-kat) az ép artériás és a vénás rendszert közvetlenül összekötő kóros erek halmaza alkotja. Az AVM-k rupturája agyvérzést okoz, az agyi véráramlás be- és kimenő oldalának ezen kóros összeköttetése pedig hemodinamikai zavarokat hozhat létre. A természetes kórlefolyás vizsgálatai alapján az agyi AVM-k vérzésének esélye évente 2–5% közötti. Az AVM vérzések eseti mortalitása 29%, súlyos neurológiai állapottal járó morbiditása 23%, vérzett AVM-k újabb vérzésének esélye az első két évben kétszeresére növekszik (1, 2, 5).

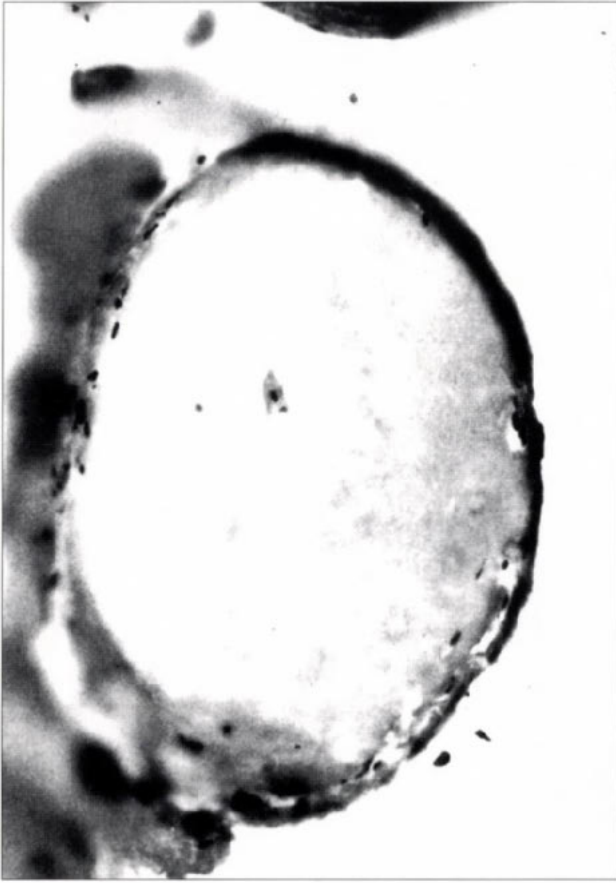
#### Kezelési stratégia

A terápiás stratégia elemzésekor az adott AVM előzetes kórlefolyását, a fennálló neurológiai és belgyógyászati állapotot, az AVM jellemzőit (méret, elhelyezkedés, tápláló és elvezető erek), kórlefolyást, haematoma jelenlétét, hemodinamikai viszonyokat kell a véleményezésnél alapul vennünk.

Elsődleges kezelési alternatívaként a sebészi eltávolítás jön szóba. Az AVM teljes műtéti resectiója a vérzésveszély azonnali megszűnésével jár, a műtét morbiditása azonban különböző közlemények szerint 1–28%, a mortalitása 1–13% közötti. Ezen eredmények mellett a mélyállományi vagy eloquens területi elhelyezkedés miatt nagyobb kockázattal operálható (Spetzler III–V. fokozat) esetek tették szükségessé más idegsebészeti megoldások, így a sugársebészet és az embolisációs technikák alkalmazását.

#### Az AVM sugársebészeti kezelésének alapjai

Az AVM-k  $\gamma$ -sugárzás hatására kialakuló intimaproliferációját *Harvey Cushing* 1928-ban írta le. A konvencionális sugárterápia azonban a csalódást keltő kezdeti eredmények alapján nem vált hasznosíthatóvá. Az első sugársebészeti AVM műtétet *Steiner* végezte el 1970-ben, a stockholmi Karolinska Intézet GK központjában. Azóta több tízezer beteg GK kezelésére került sor világszerte és a módszer hatásosnak és biztonságosnak bizonyult agyi AVM-k végleges gyógyítására.



3. ábra: A gamma-kés műtét histológiai hatásai AVM-ra. Hematoxin-eozin festett szövettani metszet gamma-kés műtét hatására obliterálódott AVM nidusából. Hialinizált, acelluláris hegszöveti matrix zárja el a kóros erek lumenét

A sugársebészet az AVM intimális sejtjeinek proliferációja által a kóros erek fokozatos elzáródását indukálja. A szövettani elváltozások endothelialis sérülés jeleivel kezdődnek, majd a subendothelialis réteg sejtjeinek proliferációja következik kifejezett kollagénfelhalmozással és érkeresztmetszet-csökkenéssel, végül a lumen hegesezés és hyalinos degeneráció útján elzáródik (3. ábra).

Terápiás dózismennyiségek a kóros erek halmazára szelektív hatást fejtenek ki. Az ép erek sugárrezisztenciája nagyságrendekkel nagyobb a malformatio kóros ereinek ellenállásánál, így az ép erek szűkülete igen ritka szövődménye a sugársebészetnek.

Az obliterációs folyamat beteljesedése GK kezelést követően 6 hónap–3 év közötti időszakot igényel. Az AVM teljes elzáródásáig eltelt ezen időszakban, amíg a kóros érszakaszok a keringésben részt vesznek, a vérzésveszély elvileg azonos marad a nem kezelt AVM-kéval. Ugyanakkor *Karlsson* közleménye szerint a  $\gamma$ -irradiáció utáni hat hónapot követően statisztikailag szignifikáns mértékben csökken a vérzés veszélye, ami a kezdődő obliterációs folyamat védő hatása mellett szól (7).

#### Gamma-kés kezelés

Az agyi AVM-k GK kezelése során a céltérfogatot képező nidus nagy pontosságú háromdimenziós leképezésére a sztereotaxiás gyors lapfilmváltós analóg angiográfiát és sztereotaxiás MRI-t együttesen használjuk. A digitális

szubtrakciós angiográfia jelenleg térbeli torzítása miatt nem alkalmas a kezelések tervezéséhez, bár a komplex malformatiók és a gyors keringési viszonyok elemzéséhez egyes esetekben segítséget ad.

Az AVM-k sugársebészetet követő obliterációja dózisfüggő, nagyobb sugárdózis nagyobb eséllyel, rövidebb idő alatt okoz AVM elzáródást. A legmegfelelőbb, ugyanakkor biztonságos obliterációs arányt a tapasztalatok szerint a 25 Gy közüli marginális dózis alkalmazása mutatja. Ezen dózis alkalmazhatóságát azonban az AVM lokalizációja és mérete módosíthatja.

GK sugársebészeti kezelés után hat havonkénti MRI-vizsgálattal követjük a nidus változásait és az esetleges szövődmények jelentkezését. Amennyiben az MRI a nidus elzáródására utal, kontroll angiográfiát végzünk. Az angiogramokon az AVM totális obliterációját a nidus teljes eltűnése és a keringési viszonyok normalizálódása jelzi (4. ábra). Részleges obliterációt jelent a nidus egy részének telődése, míg subtotalis az AVM obliterációja, ha a nidus teljesen eltűnt, de egy korán telődő véna kóros érösszeköttetés, arteriovenosus shunt fennmaradására utal.

#### Beteganyag

*Steiner* gyakorlatában 1970 óta 2018 AVM eset kezelése szerepel. A betegek kora 3 és 76 év közötti volt, 186 beteg volt 14 év alatti. Az AVM-ók elhelyezkedése 73%-ban mélyállományi vagy eloquens területi volt: 20%-ban a basalis ganglionok, 16%-ban a kamrarendszer és a corpus callosum, 11%-ban az agytörzs és 4% a cerebellum régiójában. A kezelt AVM-ók térfogata általában 8 cm<sup>3</sup> alatti volt.

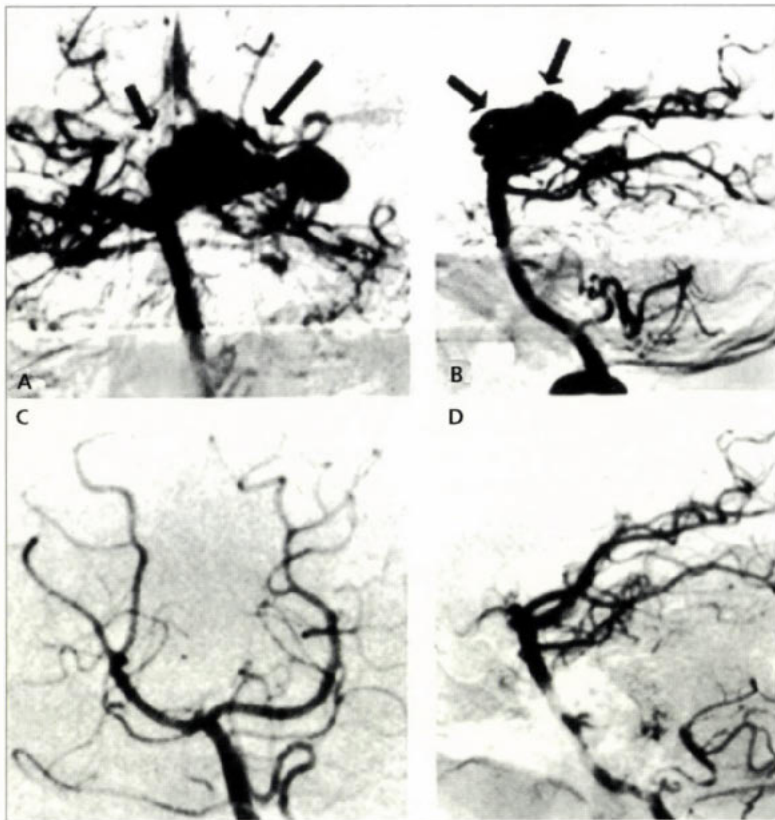
#### Eredmények

A University of Virginia Lars Leksell Center for Gamma Knife Surgery (UVA-GK) 1127 kezelt AVM anyagában két éves angiográfiás követés 503 beteg esetében áll rendelkezésünkre, amelyekből 403 (80%) mutat totális obliterációt. A kezelések 3,1%-os morbiditással jártak. A két éves obliterációs folyamat során a betegek 2,3%-ában vértett az AVM, amely 0,9%-os mortalitást okozott. Amennyiben az AVM nem záródott el 3 év után, ismételt kezelést végeztünk. Ezen második beavatkozások későbbi obliterációs aránya a primer kezelésekhöz hasonlóan két év után 79%-os volt.

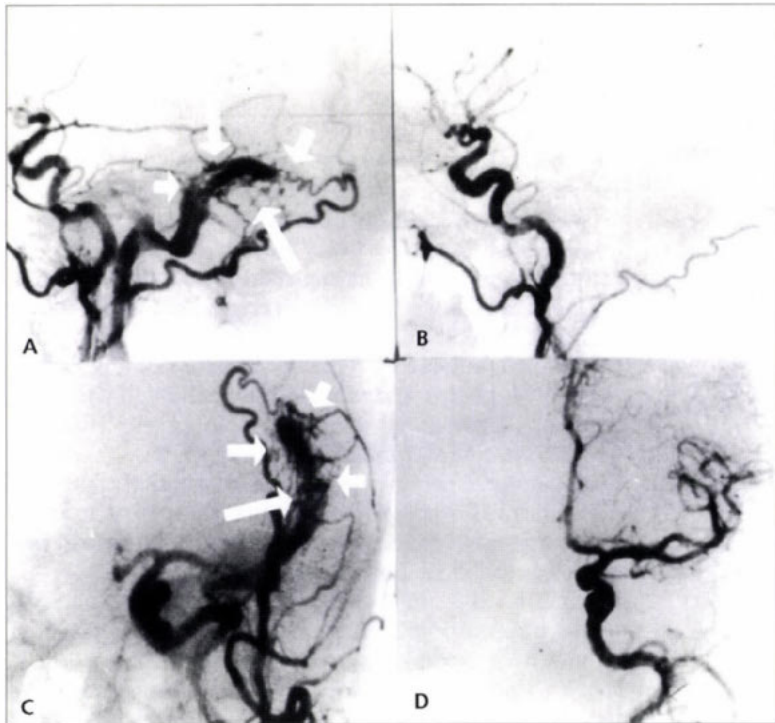
Az anyagunkban szereplő, szubtotális obliteráción átesett AVM-s betegek további kezelés nélküli mintegy 900 beteg-kockázati-évnnyi követése során egyetlen esetben sem történt AVM ruptura miatti agyvérzés. Annak ellenére, hogy az AVM-k részleges telődése elvileg a vérzés esélyének változatlanságára utalna, ez az adat mellett szól, hogy a GK műtét utáni szubtotális obliteráció már biztonságosabb állapotnak tekinthető.

Agyi AVM-k sugársebészeti kezelését követő igazolt totális obliterációja után az AVM rekanalizációját, újratelődését vagy újravérzését egyetlen esetben sem közölték, a sugársebészet utáni AVM elzáródás végleges állapot.

A betegek hosszú távú követése során az epilepsziás tünetek 86%-ban javultak, 62%-ban szűntek meg, a fejfájások 66%-ban megszűntek, további 9%-ban javultak, a fokális neurológiai tünetek 57%-ban megszűntek vagy javultak.



4. ábra: Agyi AVM GK kezelése. A bal oldali vertebralis angiogram anteroposterior (A) és lateralis (B) felvételein mesencephalis AVM telődik. A 24 hónappal a gamma-kés kezelés után végzett kontroll angiográfia azonos beállítású (C és D) képei az AVM teljes elzáródását igazolták. A kezelés után neurológiai kiesési tünet nem jelentkezett



5. ábra: Duralis vascularis malformatio GK kezelése. A bal oldali arteria carotis angiogramokon az arteria carotis externa által táplált tentorialis duralis AVM látható az anteroposterior (A) és lateralis (C) felvételeken. A gamma-kés kezelés után két évvel végzett kontroll hasonló beállítású (B, D) képein a malformatio nem telődik, a keringés normalizálódott

## Duralis malfomatiók

A duralis fistulák részben vagy teljesen a durával összefüggésben álló, nidussal rendelkező vascularis malfomatiók, és mint ilyenek, GK sebészettel kezelhetők. Charlottesville-ben 63 eset kezelését végeztük. Kezelési eredményeik az agyi AVM-khez hasonlóak (5. ábra).

## Cavernoma

A cavernomák agyi vascularis malfomatiók, természetes körlefolysuk adatai szerint évi 0,25–0,7%-os a vérzésveszélyük (3, 14). Kis méretű, jól körülhatárolt laesiók, gyakran többszörösek, mélyállományi és agytörzsi területeken jelentkezhetnek, így kezelésükben a sugársebészeti megoldás értelemszerűen adódott. Tizenhat betegünk kezelése után 4 betegben a caverna mérete csökkent, 12 esetben változatlan maradt, 1 esetben (6%) újra vérzett. Hat beteg (37,5%) szenvedett el sugárhatás okozta állományi szövődményt neurológiai tünetekkel, mely 4 esetben végleges maradt.

Tapasztalataink alapján a cavernomák sugársebészeti kezelése nem hozta meg a várt eredményeket, a cavernomák nem reagáltak megfelelő arányban a kezelésre és az irradiáció elfogadhatatlanul magas szövődményarányjal járt. Ennek alapján a cavernomák GK irradiációját jelenleg nem tartjuk indikálhatónak.

## A vena cerebri magna Galeni malfomatiói

A vena cerebri magna Galeni tágulatát általában közepvonali, e vena felé draináló kongenitális, fistulosus vagy plexiform AVM-k okozzák. A nagyfokú arteriovenosus shuntáramlás csecsemőkorban szívelégtelenséget, gyermekkorban, ill. későbbi életkorban obstruktív hydrocephalust, agyi ischaemiát, vénás áramlási zavarokat és agyvérzést okozhatnak.

Ezen komplex malfomatiók kezelése általában embolisációval történik, de válogatott eseteken, vagy embolisációval kombináltan a GK sebészet is hasznosítható a kóros erek fokozatos elzárásához és ennek révén a másodlagosan tágult vena Galeni áramlási viszonyainak és méretének lassú, biztonságos normalizálásához. Hat kezelt betegünk közül (életkor 4–72 év) 2-ben az AVM totálisan, 3-ban csak részlegesen záródott el csökkent vena Galeni-mérettel, míg 1 eset (16%) nem reagált a GK kezelésre.

## Carotideo-cavernosus fistula

Az arteria carotis interna vagy externa és a sinus cavernosus fistulosus vagy plexiform összeköttetése hozza létre ezen kórképeket, melyek gyakran sürgős beavatkozást tesznek szükségessé. Kezelésükben az embolisáció az elsődleges szerep. Ha ezen beavatkozásokkal nem lehetséges, vagy nem sürgető a megoldás, a GK sebészet eredményes kezelési alternatíva. Nyolc kezelt betegünk közül 6 hosszú távú követése során 5 fistula totális elzáródását észleltük.

## Agyi daganatok

### Hypophysis-adenoma

#### Háttér

A hypophysis-adenomák célzott sugárkezelését az 50-es évek eleje óta végzik nehézzéscske-gyorsító berendezésekkel. Eredményeik alapján kezdte el *Leksell* a betegek

GK irradiációját. Az UVA-GK 220 beteg GK műtétjét végezte el hypophysis-adenoma miatt.

#### Indikáció

A hypophysis-adenomák kezelési alternatívái között a gyógyszeres kezelés, a sebészi eltávolítás és a sugársebészeti műtét szerepel. A gyógyszeres kezelés bizonyos tumortípusok (főként prolactinoma, részben növekedési hormont termelő tumor) esetén megoldást jelenthet, bár a legtöbb esetben transzphenoidalis vagy transcranialis sebészi eltávolítás szükséges.

A GK sugársebészet fő alkalmazási területe a hypophysis-adenoma sebészi eltávolítását követő kiújult vagy rezidualis tumor ellátása. Az első lépésként végzett műtét célja a lehető legteljesebb tumoreltávolítás, a szövettani diagnózis biztosítása, az opticus idegek dekompressziója és a tumor eltávolítása az opticus rendszer környezetéből a későbbi sugársebészeti beavatkozás nagyobb biztonsága érdekében. Sebészi kontraindikáció esetén a GK kezelés elsődlegesen végezhető.

#### Az agyidegek sugártoleranciája

Az agyidegek sugártoleranciája alapvetően befolyásolja a hypophysis-tumorok és egyéb agyi bázistumorok sugársebészetének lehetőségeit. Nincsenek egyértelmű, bizonyított adataink a sugártolerancia mértékére vonatkozóan, amelyet az idegek kompressziója, kifizetettsége, körbefogottsága, vérellátási zavara tovább befolyásol.

A tapasztalatok szerint a leginkább radioszenzitív struktúrák az opticus és vestibulocochlearis idegek, míg a sinus cavernosus agyidegei (III., IV., V., VI.) a facialis ideg és az alsó agyidegek magasabb sugárdózist is tolerálnak. Az opticus ideget gyakorlatunk szerint biztonsággal csak 8 Gy alatti dózis érheti, míg a cavernosus agyidegek toleranciája eléri a 20 Gy-es nagyagrendet.

A látóapparátus sugárérzékenysége miatt ideális esetben a céltér fogat 3–5 mm-nyi távolságban kell, hogy legyen az opticus idegtől és a chiasmától. A GK kezelése során a konformális izodózis tervezés mellett a „shielding”-technika alkalmazása védi meg a környező ép struktúrákat, agyidegeket a sugárhatástól, lehetővé téve terápiás dózismennyiségek használatát a sellaris-parasellaris régióban is.

Tekintettel a sugárdózisok kumulatív voltára, előzetes konvencionális sugárkezelés jelentősen csökkenti a GK kezelés során ezen radioszenzitív régióba leadható sugárdózis mennyiségét és ezzel a GK eredményességét. A radioszenzitív idegstruktúrákat érintő bázistumoroknál előzetes sugárkezelés esetén alacsony, szubterápiás marginális dózist kell alkalmaznunk az esetleges komplikációk elkerülésére. Bár a tumorok így is jól reagálnak, hosszú távon a tumorkiújulás lehetősége elvileg nem kizárható. A probléma megoldását a jövőben a tumor radioszenzitivitását fokozó szerek vagy a radioszenzitív idegi struktúrák védelmét kifejtő radioprotektív anyagok kifejlesztése jelentheti.

#### A GK műtét

Az UVA-GK 220 hypophysis-adenoma esete egy vagy több transzphenoidalis vagy transcranialis eltávolítás után került GK műtetre 182 esetben, sebészi eltávolítás és frakcionált sugárkezelés után 35 betegnél és radioterápia

után 3 esetben. A kezelt tumorok infiltratív és a sinus cavernosusba terjedő macroadenomák voltak, melyek többnyire mikroidegsebészeti eltávolítás után kerültek GK műtétre. Térfogatuk 0,9 és 32 cm<sup>3</sup> (átlag 11 cm<sup>3</sup>), a maximális sugárdózis 6 és 60 Gy között változott (átlagosan 35 Gy), a tumor térfogatát általában a 30%-os izodózis konfiguráció vette körül. A marginális dózis 3 és 28 Gy (átlagosan 15 Gy) volt. Tekintettel az irreguláris, nonszferikus térfogatokra, minden kezelésnél többszörös izocentrumot használtunk. Az opticus és hypothalamicus területek védelmére a „shielding”-technikát alkalmaztuk. Hormontermelő adenoma esetén a GK utáni betegkövetés során a képpalkotó eljárások végzése mellett az adott hormon vérszintjét is rendszeresen megvizsgáljuk, amely érzékeny indikátora a tumor állapotának és a kezelés eredményességének.

#### *Hormont nem termelő hypophysis-adenomák*

Tapasztalataink szerint a nem szekretáló adenomák viszonylag alacsony sugárdózisra is kedvezően reagáltak, így a nagyobb méretű tumorok GK műtétje is jó eredményű lehet. Az UVA-GK esetei 70%-ban reagáltak térfogatcsökkenéssel a GK műtétre.

#### *Növekedési hormont termelő hypophysis-adenoma*

A növekedési hormont termelő hypophysis-adenomák jellegzetessége az invazív hajlam, amely különösen a sinus cavernosust érinti, így ezen csoport mikroidegsebészeti kezelése különösen nehéz. Konvencionális sugárkezeléssel késleltethető a tumorkiújulás, azonban csak a hypophysis-elégtelenség magas kockázata árán. Emellett nemcsak a tumor-reziduum növekedése, hanem a hormonális aktivitás megszüntetése is a cél, így minimális méretű tumor-reziduumok is klinikai problémát jelentenek. A GK műtét a tumor irradiációja során korai endokrin eredménnyel jár.

Az UVA-GK által kezelt GH-termelő adenoma esetei 86%-ban reagáltak méretcsökkenéssel. A növekedési hormon szintek az esetek 43%-ában normalizálódtak, 57%-ban változatlan szinten maradtak és egyetlen esetben sem fokozódtak a GK műtét után.

#### *ACTH termelő hypophysis-adenoma*

A Cushing-szindrómát okozó ACTH termelő hypophysistumorok gyakran microadenomaként jelentkeznek. A kis méretű tumorok sztereotaxiás lokalizációját és GK kezelését az MRI technika fejlődése tette lehetővé.

A UVA-GK által kezelt ACTH-termelő adenoma esetei 68%-ban reagáltak méretcsökkenéssel, a hormonszintek az esetek 57%-ában normalizálódtak, 37%-ban változatlan szinten maradtak és 6%-ban a beavatkozás ellenére tovább emelkedtek.

#### *Prolactintermelő hypophysis-adenoma*

Az igen jó eredménnyel járó gyógyszeres és mikroidegsebészeti lehetőségek miatt a prolactinomák GK kezelése azon ritkább esetekre korlátozódott, amelyeknél az invazív, agresszív tumor az előbbi terápiás beavatkozásokra nem reagált.

Az UVA-GK által kezelt prolactintermelő adenoma esetei 72%-ban reagáltak méretcsökkenéssel, a prolaktin hormonszintek az esetek 44%-ában normalizálódtak, 56%-ban változatlan szinten maradtak és egyetlen esetben sem fokozódtak GK műtét után.

## **Craniopharyngeoma**

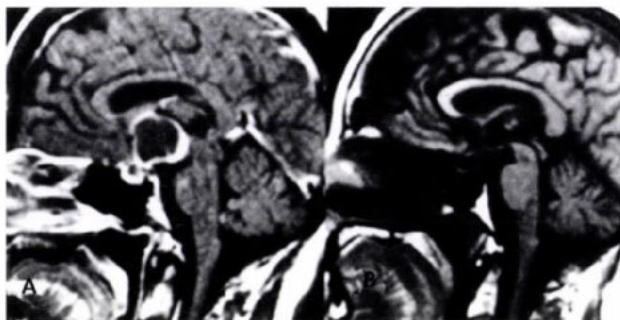
### *Háttér*

A craniopharyngeomák szövettanilag jóindulatú, epithelialis eredetű, főleg a suprasellaris régióban jelentkező tumorok, amelyek gyakran rosszindulatú biológiai viselkedést mutatnak, hajlamosak a környező életfontosságú vascularis és neuralis struktúrákkal intenzív összenövésre, ezért teljes sebészeti eltávolításuk gyakran igen nehéz, a műtét utáni recidívák gyakoriak. Mintegy 60%-ban – szolid komponenssel együttesen vagy anélkül – cystás állományúak (18).

### *Indikáció*

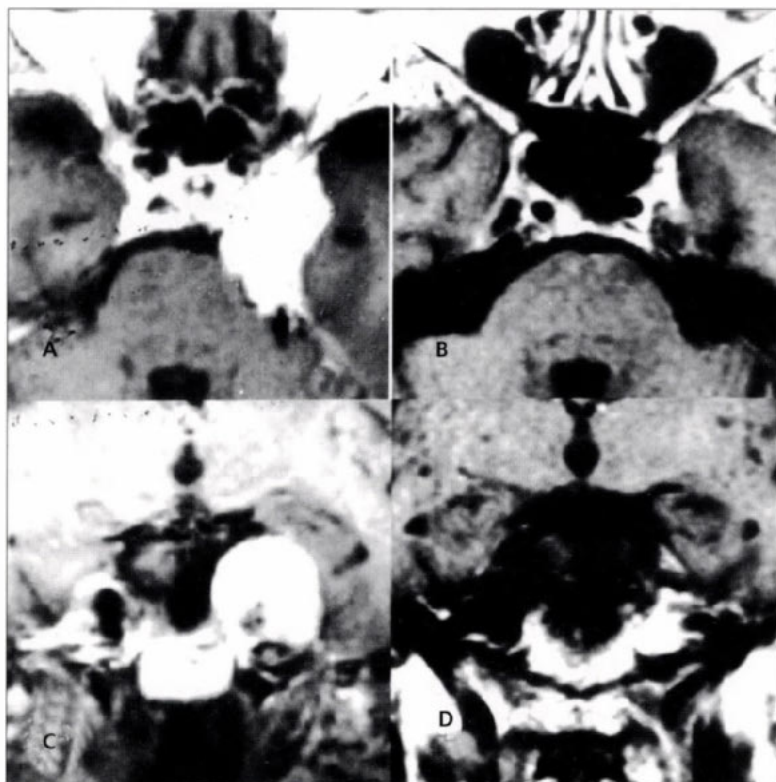
A craniopharyngeomák kezelése igen komplex idegsebészeti probléma. Teljes sebészeti eltávolításuk adja a legjobb eredményt, ez azonban számos esetben nem, vagy csak komoly endokrin, látóidegi és hypothalamicus területeket érintő kockázat árán végezhető el. A megfelelő eltávolítás mértéke és a tumorkiújulás megelőzése és kezelése hosszú idő óta élénk vita tárgya az idegsebészetben. A teljes sebészeti tumoreltávolítás az irodalom adatai szerint 30–97% között lehetséges, és még ezen esetekben is 10–50%-os a tumorkiújulási arány. A kezelési alternatívák sokszínűsége a probléma komplexitását jelzi: teljes eltávolítás, részleges eltávolítás posztoperatív sugárkezeléssel, GK sugársebészet, craniopharyngeomás cysták izotópfeltöltése, cystadrainálási eljárások és kemoterápiás módszerek jönnek szóba (18).

A posztoperatív konvencionális sugárkezelés a tumorkiújulási arányt szignifikánsan csökkenti, azonban a sugárérzékeny környezet miatt a szövődmények aránya magas (6). Ezért merült fel a sugársebészet kezelési alternatívaként. A sugárzás csak élő sejtekre fejt ki terápiás hatást, ezért craniopharyngeomák esetében a szolid tumorrészek gyógyításában van jelentős szerepe, míg a cystás részek ellátásában nem. A cystás craniopharyngeomák intracavitális irradiációját sztereotaxiás úton cystába juttatott izotópokkal *Leksell* kezdte el 1949-ben. Az azóta széles körben elterjedt módszer sikeres hosszú távú cystaméret-csökkenéssel az esetek 80%-ában jár (6. ábra).



**6. ábra:** Craniopharyngeoma GK kezelése. A sagittális T1 súlyozott gadolinium kontrasztanyaggal készült kezelés előtti MRI-felvételen cystás craniopharyngeoma látható, amelynek cystás területébe <sup>90</sup>Y-izotóp beültetést, a szolid részének pedig gamma-kés kezelést végeztük (A). A két évvel későbbi azonos beállítású kontroll MRI-felvételen tumor-reziduum nem látható (B)





7. ábra: Meningeoma GK kezelése. T1 súlyozott, gadolinium kontrasztanyaggal készült MRI-vizsgálat axialis (A) és coronalis (C) felvétele bal oldali sinus cavernosus meningeomát igazolt. A GK műtét után 23 hónappal készült azonos beállítású MRI képeken (B, D) egy igen kis kontrasztanyag-halmozódó rész látható a tumor területén

Mindezek alapján az UVA-GK gyakorlata szerint a craniopharyngeomák szolid területeit GK irradációval, a cystás részt pedig sztereotaxiás izotópbeültetéssel kezeljük. Az elsődleges szerep a sebészi eltávolítás. A szolid tumorok eltávolítása utáni reziduális tumor esetén GK sebészet követi a transcranialis műtétet. Ezenműen cystás tumorokat gyermekkori esetekben sebészi eltávolítással, vagy izotópbeültetéssel kezeljük, az ilyen tumoroknál felnőttkori esetekben az izotópbeültetés az elsődleges szerep. Vegyes tumorok esetén kombinált kezelés javasolt, amelynél a cystás részt izotópbeültetéssel, a szolid részt GK sebészeti beavatkozással látjuk el.

#### Eredmények

Az UVA-GK 31 beteget kezelt craniopharyngeomával. A 9 hosszan követett esetről az alkalmazott maximális dózis 20 és 50 Gy közötti volt (átlagosan 34,2 Gy), a szolid tumort a 30–50% izodózis vonal határolta, a marginális sugárdózis 9 és 16,7 Gy (átlagosan 13 Gy) volt. Hasonlóan a hypophysistumoroknál alkalmazott technikához, ezen kezeléseknél is „shielding”-technikát alkalmaztunk a környező sugárérzékeny struktúrák védelmére. Kilenc esetből ötben csökkent a szolid tumortömeg mérete, 2 esetben nem volt változás, 1 esetben tovább növekedett, és egy esetben a szolid tumor jelentős méretcsökkenése a cystás komponens jelentős növekedésével járt, amely visusromlás miatt mikrosebészeti műtétet tett szükségessé. A GK irradáció vizuális és endokrin rendszeri szövődémmel egyetlen esetben sem járt (11).

## Meningeoma

### Indikáció

A meningeomák az agyat körülvevő agyhártyák arachnoid rétegéből kiinduló, szövettanilag jóindulatú, lassan növekvő tumorok. Kezelésükben az elsődleges teljes sebészi eltávolítás adja a legjobb eredményeket, amelyet azonban számos esetben nem lehetséges elvégezni.

A frakcionált sugárkezelés a meningeomák növekedését gátolja, a tumorkiújulást késlelteti. Ebből következik, hogy a sugársebészet alkalmas meningeomák kezelésére, ám elkerüli a frakcionált sugárterápia ép struktúrák besugárzása miatt fellépő szövődeményeit.

A sugársebészeti műtétre kerülő esetek a részlegesen eltávolított reziduális vagy recidív tumorok, a biztonságos sebészi eltávolításra alkalmatlan esetek, mint pl. az agy alapon kúszó, agyalapi idegeket magába foglaló, életfontosságú struktúrák közvetlen közelében lévő (pl. cavernosus, parasellaris, petroclivalis, tentorialis) bázis-meningeomák, falx meningeomák, kiterjedt duraterületeket infiltráló és multiplex esetek (meningeomatosis). Ugyanakkor belgyógyászati kontraindikáció, magas kor miatt is elsődleges alternatíva lehet a sugársebészeti kezelés.

### Eredmények

Az UVA-GK központban meningeoma miatt kezelt 206 beteg közül 64 elsődleges GK kezelést kapott, 142 előzetes mikrosebészeti műtét után került irradációra (7. ábra). A maximális dózis 151 beteg 1–6 év közötti követési adatainak elemzése során 16 és 65 Gy (átlag



8. ábra: Vestibularis schwannoma GK kezelése. T1 súlyozott, gadolínium kontrasztanyaggal készült axialis MRI-vizsgálat jobb oldali vestibularis schwannomát ábrázol (A). A 12 hónappal a GK kezelés után (B) készült vizsgálaton a tumor centralis necrosis, a 20 hónapos kontroll MRI-n a tumor jelentős méretcsökkentése látható (C)

37,5 Gy), a marginális dózis 9 és 36 Gy közötti (átlag 14,5 Gy) volt. A kezelt tumorok térfogata 1 és 32 cm<sup>3</sup> közötti volt. A tumorok térfogata 94 esetben (63%) csökkent, 40 esetben (26%) nem változott és 17 esetben (11%) növekedett. A térfogatcsökkenés mértéke több, mint 75% 4 esetben, 50–75% közötti 14 esetben, 25–50% közötti 33 esetben és 15–25% közötti 43 esetben volt.

#### Vestibularis schwannoma (acusticus neurinoma)

##### Indikáció

A vestibularis schwannomák a nervus vestibulocochlearis vestibularis rostcsoportjának Schwann-sejtjeiből kiinduló, lassan növekvő, szövettanilag jóindulatú daganatai, amelyek progresszív halláscsökkenést, fülzúgást, egyensúlyzavarokat, további növekedés esetén pedig egyéb súlyos agyideg- és agytörzsi tüneteket okozhatnak. GK kezelésüket Lars Leksell kezdte meg 1969-ben. Azóta több ezer vestibularis és egyéb agyidegi schwannoma eset GK műtétje bizonyította a módszer eredményességét.

Idegsebészeti kezelésüknel a vélemények két álláspont, a mikrosebészet elsődlegessége és a sugársebészet főszerepe között oszlanak meg. A legjobb idegsebészeti műtéti eredményei jelenleg jobb, mint a sugársebészet kínálta esélyek. Ha az átlagos műtéti eredményeket tekintjük, a GK sebészet kerül első helyre az összehasonlításban (17). Amennyiben tehát a sugársebészet helyét az irodalomban fellelhető legjobb mikrosebészeti – a világ csak néhány idegsebészeti központjában elérhető – eredmények figyelembevételével határozzuk meg, akkor főleg a recidív és a műtéti kontraindikációt képező esetek sugársebészeti indikációja egyértelmű. A GK helyét ezért ezen tumorok kezelésében a mikrosebészet és a sugársebészet jövőbeli fejlődése dönti el. A GK fő indikációs területe az időskori, térszűkítéssel nem, vagy alig járó és a műtét utáni reziduális vagy recurrens schwannomák esetei.

##### Eredmények

Az UVA-GK 150 kezelt vestibularis schwannoma eseténél a maximális dózis 18–70 Gy közötti (átlagosan 34 Gy) a marginális dózis pedig 7–18 Gy (átlagosan 14 Gy) volt. Hosszú távú követési adatok 145 esetben állnak rendelkezésünkre. Elsődleges GK kezelést 92 esetben, transcr-

nialis műtét utáni reziduum kezelését 54 esetben, egy esetben ismételt kezelést végeztünk. A kezelt tumorok mérete 0,5 és 13,3 cm<sup>3</sup> közötti volt. A vestibularis schwannomák GK műtéteinél a tumorméret 102 esetben csökkent (> 15% csökkenés, 70%), változatlan maradt 33 esetben (23%) és fokozódott 10 esetben (7%). A méretcsökkenés 75% feletti 14 esetben (13,7%), 50–75% közötti 16 esetben (15,7%), 25–50% közötti 31 esetben (30,4%) és 15–25% közötti 41 esetben (40,2%) volt (8. ábra).

Szövődményként két betegnél jelentkeztek átmeneti trigeminalis tünetek és két esetben alakult ki perifériás facialis paresis, amely mindkét esetben átmeneti volt, néhány hét után meggyógyult. A hallásfunkciók a 62 enyhétől közepes halláscsökkenéssel járó esetet vizsgálva 5 betegnél romlottak, a többi 57 esetben változatlanul maradtak.

Noren anyagában (10) több, mint 400 vestibularis schwannomás beteg követése során a GK kezelt tumorok méretcsökkenése 1 év után 32%-ban, 2 év után 40%-ban, 4 év után 64%-ban és 10 év után 91%-ban jelentkezett. A tumorok 6%-os kiújulási arányt mutattak, mely általában 2–3 évvel a GK műtét után, minden esetben 5 éven belül jelentkezett. Anyagában a neurofibromatosis (NF) 2-es típusú (bilateralis vestibularis schwannoma) tumorok kevésbé reagáltak a GK kezelésekre, és ebben a csoportban 10 év utáni recidívák is előfordultak. Ennek alapján az NF-2 betegek egész életen át történő radiológiai követése ajánlott.

#### Haemangioblastoma

##### Indikáció

A haemangioblastomák vagy murális nodulusként cystát termelő tumorként, máskor egyenműen szolid formában jelentkezhetnek. A szolid haemangioblastomák, mint erősen vascularisált tumorok jól reagálnak a GK kezelésre, míg a cystás rész térszűkítő hatás esetén sebészi eljárást tesz szükségessé. Haemangioblastomák kezelésénél stereotaxiás MRI mellett angiográfia is szükséges a GK műtét tervezéséhez.

##### Eredmények

Az UVA-GK anyagában 11 haemangioblastoma esete szerepel, melyek közül 4 von Hippel Lindau-szindróma részeként jelentkezett. A szolid tumorrészek GK keze-

lését végeztük, a maximális dózis 28–60 Gy közötti, a marginális dózis (minden esetben a 30%-os izodózis határon) 11–20 Gy volt. Tíz esetben áll rendelkezésünkre hosszú távú, átlagosan 27 hónapos követés. A szolid tumor mérete 7 esetben csökkent, a többi 3 esetben nem volt térfogatváltozás. A szolid haemangioblastomák kezelésében elért jó eredmények mellett azonban a tumoros cysták nem reagáltak a szolid tumor irradiációjára, egyes esetekben az előzőeknél fokozottabb mértékben folytatták növekedésüket, amely sebészi beavatkozást tett szükségessé

## Chordoma

### Indikáció

A chordomák szövettanilag jóindulatú tumorok, azonban lokálisan agresszív jellegük miatt radikális sebészi eltávolítás után is magas a kiújulási hajlamuk. Sugársebészeti kezelésük nehézségét a tumorok koponyaalapot infiltráló természete, az életfontosságú sugárérzékeny struktúrák közelsége, tumor általi körbefogottsága jelenti.

### Eredmények

Anyagunkban 7 beteg kezelése szerepel, a maximális dózisok 28–50 Gy, a marginális dózisok 12–15 Gy közöttiek voltak. A tumorok két esetben mutattak jelentős méretcsökkenést, 5 betegnél a tumortérfogat változatlan maradt.

## Chondroma, chondrosarcoma

Ezen ritkább tumorokat 4–4 esetben kezeltük központunkban, egyes esetekben kifejezetten jó regresszióval járó eredménnyel, a kis esetszám azonban nem teszi lehetővé a GK sebészet helyének meghatározását ezen tumorok kezelésében.

## Gliomák

A gliális tumorok mind hisztológiailag, mind biológiai viselkedésükben igen sokszínűek. A gliomák a GK irradiációra is igen változóan reagálnak. Mivel ezen tumorok infiltratív jellegűek, a képpalkotó eljárásokkal láthatóvá tehető tumorrészek mellett a távolabbi agyállomány is gyakran tartalmaz tumorsejteket, így a fokális irradiációt jelentő sugársebészet lehetőségei korlátozottak a gliomák kezelésében. Általában a benignusabb (low grade) gliomák jól reagálnak a GK irradiációra, ám a malignus (high grade) gliomák fokális kezelése csak korlátozottan eredményesek.

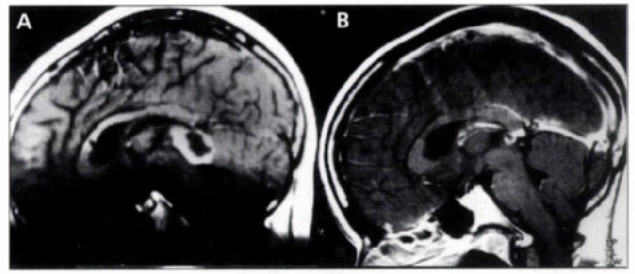
## Pilocytás astrocytoma (astrocytoma grade I.)

### Indikáció

A grade I. astrocytomák jobban körülhatárolt, transcranialisan sok esetben teljes mértékben eltávolítható gliális tumorok. Gliosissal övezett határuk teszi alkalmassá a GK sebészetet is gyógyításukra.

### Eredmények

Anyagunkban 15 pilocytás astrocytoma és egy subependymalis óriássejtes astrocytoma GK műtété szerepel. A tumorok mind mélyállományiak voltak, 0,7–11,33 cm<sup>3</sup> közötti (átlagosan 3,3 cm<sup>3</sup>) mérettel. Az átlagos maximális dózis 32,7 Gy, marginális dózis 13,3 Gy volt, a tumorokat a 30–50% közötti izodózis vonal határolta.



9. ábra: Gyermekkori pilocytás astrocytoma GK kezelése.

A T1 súlyozott, gadolínium kontrasztanyaggal készült sagittális MRI-vizsgálat tectalis pilocytás astrocytomát mutat, a szövettani eredményt biopszia igazolta (A). A GK kezelés után 5 évvel a kontrollvizsgálat (B) a tumor területén egy kicsiny kontrasztanyag-halmozó területet igazolt

A betegkövetés során a tumor 1 esetben eltűnt (6,7%), mérete 8 esetben csökkent (53,3%) és 6 betegnél (40%) tovább növekedett. A tumor méretcsökkenése 15–25%-os 1 esetben, 26–50%-os 2 esetben, 51–90%-os 3 esetben és 91–100%-os két esetben volt. Cystás esetekben a szolid tumor irradiációját végeztük. Két esetben a tumoros cysta GK kezelés után növekedett, az egyik betegnél a szolid rész zsugorodása ellenére (9. ábra).

## Astrocytoma grade II.

### Indikáció

E glioma csoport kezelése továbbra is vitatott. A sebészi eltávolítás után radiológiai követés, illetve sugárkezelés merül fel a kiújulás, malignizálódás megelőzésére. Konvencionális frakcionált sugárkezelésnél az alacsony, illetve magas sugárdózis alkalmazása nem eldöntött kérdés. A tumor mérete és lokalizációja alapján válogatott esetekben sugársebészeti megoldás jön szóba.

### Eredmények

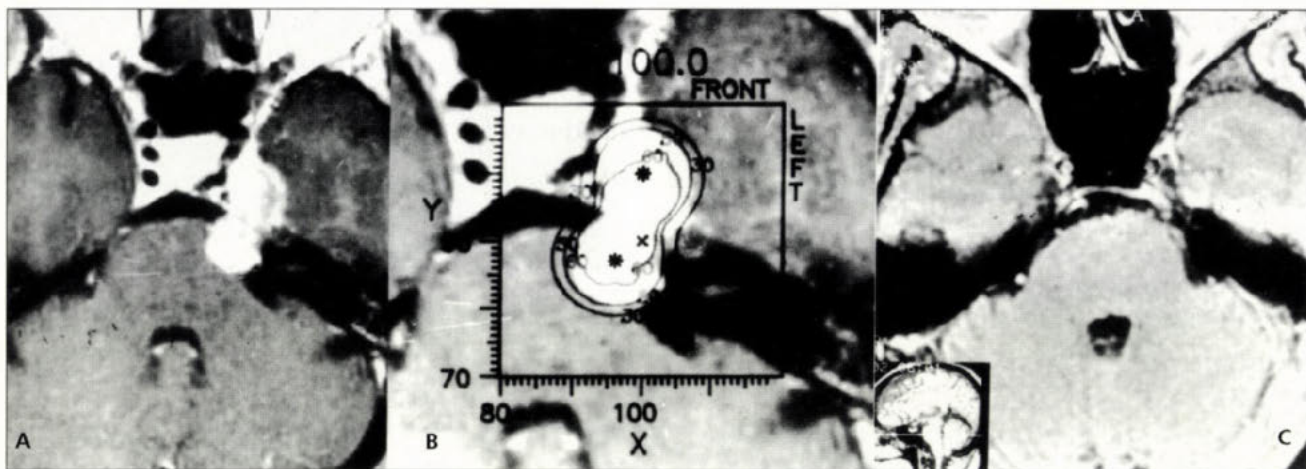
Gyakorlatunkban 17 ilyen eset került GK kezelésre, a 0,7–9,74 cm<sup>3</sup> közötti (átlag 3,8 cm<sup>3</sup>) méretű tumorok átlagos maximális sugárdózisa 36,2 Gy, a minimális 13,5 Gy volt, a tumorokat a 30–50% közötti izodózis vonal határolta.

A betegkövetés során a tumor 3 esetben (17,6%) eltűnt, mérete 7 esetben (41,1%) csökkent, változatlan maradt 2 beteg esetében (12,5%) és 5 esetben (31,3%) tovább növekedett. A tumor tehát eltűnt vagy mérete csökkent a 17-ből 10 esetben (58,8%). A tumor méretcsökkenése 15–25%-os 1 esetben, 26–50%-os 1 esetben, 51–90%-os 4 esetben és 91–100%-os 4 esetben volt.

## Malignus astrocytomák, glioblastomák (grade III.–IV.)

### Indikáció

Az anaplasticus astrocytomák, egyéb malignus gliomák (grade III.), és a glioblastomák (grade IV.) sugársebészeti kezelése nem változtatott jelentősen ezen rossz prognózisú tumorok kezelésének eredményein. Bár a GK kezelésre méretcsökkenéssel, sőt eltűnéssel jól reagálnak, mégis szabályszerű a tumorkiújulás. A sugársebészet szerepe a malignus gliomák kezelésében főleg a sugárterápia hatását fokozó „boosting” kezelés, amelynek során a tumor halmozó részei kapnak további, fókuszált



**10. ábra:** Metasztázis GK kezelése. A T1 súlyozott, gadolinium kontrasztanyaggal készült sagittális MRI-vizsgálat bal oldali sinus cavernosus-piramis-csúcs felől a pontocerebellaris területre terjedő emlőcarcinoma metasztázist mutat, melyet biopszia igazolt (A). A B ábrán a gamma-kés kezelés tervezése során alkalmazott izodózisgörbék láthatók, a tumort az 50%-os izodózisgörbe konformálisan övezi. A hat hónapos azonos beállítású MRI-n a tumor nem ábrázolódik (C)

irradiációt. A malignus, infiltratív természetű gliomák gyógyításának problémáját a sugársebészet nem oldotta meg, ezen kezelés palliatív, túlélést meghosszabító hatású.

#### Eredmények

A kezelt 42 betegünk között 27 anaplasticus astrocytoma és 15 glioblastoma eset volt. Betegeink túlélése 2–58 hónap (átlagosan 26 hónap), median túlélése 14 hónap volt. Betegeink 5 éves túlélése 25%-os.

Az UVA-GK eseteinek feldolgozása során a malignus gliomák kezelésében szerepet játszó idegsebészeti módszerek – a sebészi eltávolítás, a sugárterápia és a GK sebészet – különböző kombinációinak összehasonlításánál a legjobb túlélést az a betegcsoport mutatja, amelyben tumorresectiót sugárterápia, majd GK „boosting” kezelés követte.

#### Pinealis tumorok

##### Indikáció

A pinealis és a quadrogeminalis terület tumorai kis méret és demarkált határok esetén jól kezelhetők GK sebészettel. A kezelés indikációjához sztereotaxiás biopszia szükséges lehet. A pinealis régió benignus tumorai jól reagálnak GK irradiációra, míg a malignus tumoroknál konvencionális sugárterápia végzés is szóba jön. Ha a malignus tumor jellemzői megfelelőek, GK kezelés végzhető, ugyanis eredményei a frakcionált sugárterápiához hasonlóan jók, ugyanakkor jóval kevesebb szövődémmel és csupán egyszeri kezeléssel jár a beavatkozás (16).

##### Eredmények

Anyagunkban 14 beteg direkt és 5 beteg booster (előzetes sugárkezelés utáni) GK kezelése szerepel. Direkt kezelésnél a maximum dózis 24–60 Gy közötti, a marginális dózis 12–20 közötti volt, booster GK kezelésnél a maximum 12–50 Gy, a marginális dózis 6–15 Gy volt. A radiológiai követés során a tumorok jelentős méretcsökkenéssel reagáltak a kezelésre.

#### Metasztatikus agydaganatok

##### Indikáció

A metasztatikus agydaganatok kezelés nélküli median túlélése 1 hónapos. Bár a betegség végső kimenetelét a szisztémás betegség lefolyása határozza meg, a betegek nagy részének szociálisan hasznos túlélést lehet biztosítani az agyi tumorok kezelésével. Az agyi metasztázisok mintegy 40%-a szoliter laesióként jelentkezik, általában kerek, jól körülírtak, különösen alkalmassá téve ezen laesiókat sugársebészeti kezelésre. A GK irradiáció a sebészi eltávolítás hasznos alternatívája válogatott esetekben (10. ábra).

A többszörös metasztázisok GK műtéte kétszeres-háromszoros laesio esetén elvégezhető, azonban a cerebrumot ért teljes sugárdózis korlátozza a többszörös laesiók kezelésének lehetőségeit. Multiplex esetekben a sugársebészet indikációja kérdéses, mivel a látható tumorok kezelése nem befolyásolja a radiológiailag kimutathatatlan egyéb tumorok keletkezését, bár egyszeres tumor esetén is lehetséges új tumorok képződése a primer tumor szóródása által. A GK kezelés után teljes agy sugárkezelés végzését javasoljuk, amely a szóródott, de a képalkotó vizsgálatokkal még nem látható tumorok kifejlődését hivatott megakadályozni.

##### Eredmények

Kezelt betegeink között 160 metasztatikus tumorral szenvedő beteg 109 esete szerepel. Hatvannégy beteg első beavatkozásként, a többi 45 eset előzetes frakcionált teljes agy sugárterápia után kapott GK kezelést. Az előzetesen besugárzást kapott betegek így csak alacsonyabb GK dózist kaphattak.

A tumor eredete gyakorisági sorrendben a tüdő (37 beteg), melanoma (25 beteg), vese (14 beteg), mell (12 beteg), egyéb (12 beteg), ismeretlen eredet (6 beteg), és Ewing-sarcoma (3 beteg) volt. A maximális dózis kezeléseinknél 30–70 Gy között (átlagosan 49 Gy), a marginális dózis 6–27 Gy között (átlagosan 19 Gy) változott. Az előzetes sugárterápiát kapott betegeknél

a maximális dózis 8–60 Gy (átlag 41 Gy), a marginális pedig 9–20 Gy (átlag 16 Gy) volt.

GK kezelés után a tumorok mintegy 90%-a tűnt el, mutatott méretcsökkenést, vagy maradt méretében változatlan, míg 10%-uk tovább növekedett. Nem tisztázott, hogy e további méretfokozódást mely esetekben okozza radiációs necrosis és melyekben a tumor további növekedése, e témakörben jelenleg klinikai kutatást folytatunk.

## Funkcionális idegsebészeti kórképek

A GK alkalmazásának első esetei a rosszindulatú tumoros betegek gyógyszeresen kezelhetetlen fájdalmai (median thalamotomia, hypophysectomia), később extrapyramidalis kórképek (ventrolateralis thalamotomia, pallidotomia), pszichiátriai kórképek (pl. obszessiv-compulsiv személyiségzavaroknál bilaterális elülső capsulotomia) és trigeminusneuralgiák voltak.

Funkcionális idegsebészeti kórképek GK kezelésénél ép morfológiájú, de kóros működésű beteg agyállomány elroncsolása a cél. Az agy kis területű, jól körülhatárolt roncsolásához a legkisebb, 4 mm-es kollimátor és nagy sugárdózis alkalmazása szükséges (19). A nagy roncsoló dózisok használatának érdekes ellenpontja az epilepsiák sugársebészeti kezelése, ahol úgy tűnik, a kis sugárdózissal jó funkcionális eredmény érhető el szöveti roncsolás nélkül.

A képkalkotó eljárások és a funkcionális diagnosztika fejlődése segítette elő a GK sebészet mai funkcionális idegsebészeti eredményeit. Jövőbeli szerepét az egyes kórképek gyógyszeres kezelésének lehetőségei és a morfológiai és funkcionális képkalkotó eljárások további fejlődése határozza meg. Jelenleg a gyógyszerre és egyéb beavatkozásokra nem reagáló kórképek vagy ezen eljárások kontraindikációja esetén javasolható a sugársebészet.

### Trigeminus neuralgia

#### Indikáció

A funkcionális idegsebészeti kórképek közül a trigeminus neuralgiák sugársebészeti kezelése jelenleg a legáltalánosabb. A GK műtét a gyógyszeres és egyéb idegsebészeti kezelésekre nem reagáló trigeminus neuralgiák eseteiben indikált. A célterület a trigeminus ideg ciszternális szakasza és az ideg agytörzsi belépési pontja (root entry zone), amelyeket a sztereotaxiás MRI-vizsgálatnál megfelelő súlyozási technikák (pl. CISS szekvencia) és kellő rétegvastagság használatával tehetünk a tervezés számára legjobban vizsgálhatóvá.

#### Eredmények

Az irodalomban 130 trigeminus neuralgia GK kezelése került közlésre, amelyeknél összesen 87%-ban értek el két évnél hosszabb fájdalommentességet. A trigeminus-ideget érintő morbiditási arány alacsony (átlag 3%), más típusú megbetegedés, illetve halálozás nem történt. A GK kezelés után kiújult neuralgiák esetei második GK kezelést kaphatnak.

Charlottesville-ben 14 beteg kezelését végeztük. A betegek korai fájdalommentességgel, jól reagáltak a műtetre, azonban egy év után egyes esetekben a fájdalom kiújulását tapasztaltuk, mely ismételt kezelést tett szük-

ségessé. Mindezek alapján a GK hosszú távú, többéves eredményei trigeminus neuralgiák kezelésében jelenleg még nem meghatározhatóak.

### Parkinson-szindróma

#### Indikáció

A ventrolateralis thalamotomiák és pallidotomiák Parkinson-szindrómás és extrapyramidalis mozgászavarokkal járó esetekben hatásos sugársebészeti beavatkozások. Ennek ellenére, mivel a sugársebészet nem alkalmaz invazív módszereket a célterület stimulációjára, hanem egyelőre még a morfológiai képkalkotó eljárások alapján határozza meg a célstruktúrát, sokan gondolják úgy, hogy a direkt elektródos radiofrekvenciás stimulációval járó invazív módszerek jobb és korábbi eredményűek. A pallidotomiák sebészi és sugársebészeti műtétje során alkalmazott posteroventralis célpont meghatározása is *Lars Leksell* nevéhez fűződik.

A direkt stimulációs célzás hiánya és viszonylagos késleltetett eredményesség miatt azon esetekben ajánlott a GK használata, amelyekben az invazív beavatkozások kontraindikáltak. A sugársebészet helyét a jövőben a technikai feltételek és a funkcionális képkalkotó eljárások fejlődése dönti el ezen indikációs körben.

#### Eredmények

*Lindquist* és *Steiner* közölte az első két GK-sel kezelt esetet, amelyek során a laesio meghatározását MRI-vel végezték. Az egyik beteg jelentősen javult, a másik nem reagált a beavatkozásokra (9). *Duma* és *mtsai* szerint a GK kevésbé hatásos a Parkinson-betegséggel járó gyógyszerrefrakter tremor kezelésében, mint az invazív sztereotaktikus beavatkozások, ám a minimális szövődmenylehetőség miatt műtėti kontraindikáció esetén ezen betegcsoportban gyakran hasznos lehet az alkalmazása (4). *Rand* közleményében extrapyramidalis mozgászavarban szenvedő betegek GK kezeléséről számol be. Három kezelt súlyos intenciós tremor esete közül 2 beteg tremora megszűnt. Parkinson-szindrómához kapcsolódó 7 súlyos intenciós tremor esetéből 4 javult, míg a súlyos ellenoldali rigiditás miatt kezelt 8 Parkinson-szindrómás beteg közül 4 mutatott jelentős javulást. Beavatkozásai nem jártak szövődmennyel (12).

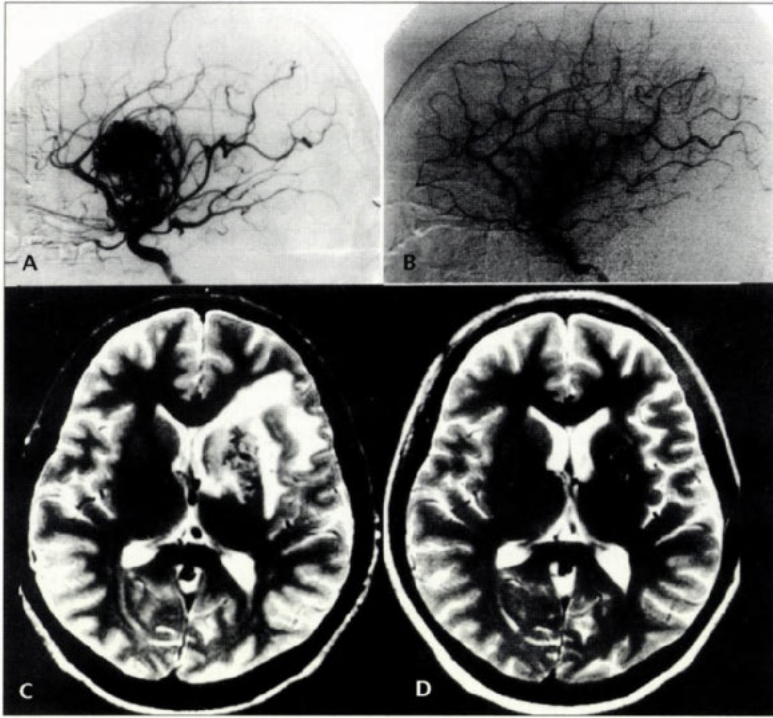
### Pszichiátriai kórképek

Az egyéb pszichiátriai kezelésekre nem reagáló obszessiv-compulsiv zavarok és szorongásos kórképek esetén mindkét capsula interna elülső, frontális pályákat tartalmazó részének laesiója jó hatású, a gyógyszeres eljárások hatásossága miatt korlátozottan alkalmazott sugársebészeti beavatkozás.

### Epilepsiák

#### Indikáció

A GK sugársebészet kóros morfológiai elváltozással (pl. AVM, tumor) járó esetekben jó eredménnyel gyógyítja a társuló, szekunder epilepsiás kórképeket. Ugyanakkor a morfológiai laesióval nem járó, epilepsiás góc okozta eseteknél is jó hatással alkalmazható a GK sebészet, ilyenkor a görcstevékenységet fenntartó (amygdalo-hippocampalis, temporomedialis, vagy egyéb) góc irradiációs roncsolása végezhető.



**11. ábra:** A sztereotaxiás bal oldali carotis angiogramon basalis ganglion-területi AVM látható (A). A GK műtétet követő hat hónapos kontroll MRI-vizsgálat axialis T2 súlyozott képein az áramlási jeleket mutató AVM-t sugárhatás okozta oedema övezi, a beteg neurológiailag tünetmentes (C). A két éves követéses MRI-vizsgálaton (D) az oedema és az AVM áramlási jelei nem láthatóak, az ezt követően készült bal carotis angiogramon (B) az AVM elzáródott, a keringési viszonyok normalizálódtak

### Eredmények

Az UVA-GK központja a különböző epilepsiák GK kezelésének témakörében jelenleg alapkísérletes tevékenységet folytat. Az eredmények alapján lehetségesnek tűnik a sugársebészet klinikai alkalmazása, ám ennek igazolásához további intenzív kutatómunka szükséges.

Regis kutatásai alapján úgy tűnik, hogy a GK kezelése megfelelő biokémiai hatásokat, az epileptiform neuronok funkcionális változását képes indukálni morfológiai sejtdestrukciónélkül. A GK sugársebészet a jövőben alternatívája lehet a transcranialis műtéteknek a gyógyszerrefrakter epilepsiák kezelésében (13).

## Szövődmények

### Korai szövődmények

A GK műtét igen ritkán jár korai szövődménnyel, ezek is enyhék, átmenetiek és jól kezelhetők. Az esetenként fellépő enyhébb fejfájás, hányinger, hányás (10%) a sztereotaxiás keret koponyára kifejtett nyomásával állhat összefüggésben. A kezelés korai szövődményei közé sorolandók a rövid hatású vagy az egyes esetekben végzett általános intratrachealis narkózis mellékhatásai, az AVM-k, egyes tumorok kezelésénél végzett angiographia és a sztereotaxiás keret felhelyezésének sebészi szövődményei.

Görccsroham általában az előzetesen ismert epilepsiás betegeknél fordul elő. Antiepileptikus kezelés fenntartásával, megfelelő terápiás vérszint biztosításával végezzük a GK műtéteket, ezen gyakorlatunk bevezetése óta epilepsiás roham a kezeléseik időszakában nem történt.

### Késői szövődmények

A sugárhatás jellegéből adódóan nagyobb jelentőségűek a GK sugársebészet késői szövődményei. A szövődményként jelentkező környező agyállományi változások a sugárhatás okozta oedematól a halmozó állományi laesión át az agyi necrosisig terjedhetnek.

A sugárhatás okozta oedema a kezelt esetek 37%-ában jelenik meg a kontroll MRI képeken, ahol a T2 súlyozott felvételeken hiperintenz jelként látható (11. ábra). Az oedema az esetek 92%-ában a GK irradiáció utáni 3-tól 15 hónapig terjedő időszakban jelent meg, míg az esetek 8%-ában később, 26 hónap után is jelentkezhet.

A sugárhatás okozta környező agyállományi változások eltűnése fokozatos, a kimutatásukat követő 1–17 hónapos (átlag 5 hónapos) időtartam alatt várható. Az AVM miatt kezelt betegcsoportban az esetek 6%-ában jelentkeztek neurológiai tünetek, amelyek 3%-ban bizonyultak maradandónak (sugárnecrosis). A GK sugársebészeti beavatkozás halálozási szövődménnyel soha nem járt, ezen idegsebészeti módszer mortalitása tehát 0%.

### Sugárhatás miatti esetleges fenntartások

A tumorindukció jól ismert szövődménye a frakcionált sugárkezeléseknek, amely az adatok szerint a beavatkozás után 1–26 év közötti időszakban jelentkezhet. A GK sugársebészet gyakorlatának kezdete óta eltelt 30 évben és mintegy 80 ezer beteg kezelését követően azonban egyetlen GK műtét után keletkezett tumor esete sem ismert.

A gyermekkorban a frakcionált sugárkezelések fontos szövődménye a növekedési hormonszint csökkenése, amelynek incidenciája mintegy 30%-os. Valószínűleg a laesióra fókuszált, egyszeri sugárhatásnak tulajdonítható, hogy hypothalamicus laesio és GH-szint csökkentése esetében GK kezelés után nem történt.

## Összefoglaló megjegyzések

A sugársebészet idegsebészeti eljárás, amely koponyaűri patológiás elváltozások sztereotaktikus módon célzott irradációját jelenti egyszeri, nagy dózissal, ép koponyán átbocsátott, nagy pontossággal fókuszált ionizáló sugárzás alkalmazásával. A gamma-kés (Gamma Knife™) sugársebészeti eszköz, amely intracranialis kórképek széles körének gyógyítására igen alacsony morbiditással, mortalitással nélkül alkalmas.

A GK alkalmazhatóságát a céltérfogat szövettani jellege, mérete és lokalizációja befolyásolja. Az ideális sugársebészeti céltérfogat környezetétől élesen elhatárolt, kisméretű, gömb- vagy elliptoid alakzatú és nem infiltratív természetű. A GK kis és közepes méretű agyalományi, cranialis és craniobasalis kórképek sugársebészeti kezelésére alkalmas. A 35 mm-nél nagyobb átmérőjű célpontok kezelésének eredményessége a térfogategységre jutó kisebb adható sugárdózis miatt a méret növekedésével párhuzamosan csökken. Nagyobb térfogatok kezelése azonos dózissal nagyobb szövődémmel, alacsonyabb dózis használatával viszont gyengébb eredményességgel jár. A sugársebészeti műtét tumorok, funkcionális kórképek kezelésénél a céltérfogat necrosist okozza, míg mások – mint pl. érmalformációk elzáródásának indukálásakor vagy epilepsziák kezelésénél – megfelelő biológiai változásokat hoz létre a kóros szövetekben. A gamma-kés sebészet válogatott esetekben a nyílt műtéti beavatkozások eredményes és alacsony kockázattal járó alternatívájává fejlődött az utóbbi évtizedekben.

*Szerkesztőségi megjegyzés:* Az Orv. Hetil., 1998, 139, 2627–2632 oldalon jelent meg az Országos Idegsebészeti Intézet munkatársainak összefoglaló közleménye a gamma-kés alkalmazásáról.

A módszer új korszakot nyitott az agysebészetben. Szerkesztőségünk indokoltan találja, hogy ugyanezen intézet munkatársának külföldi tanulmányútja során szerzett tapasztalatait feldolgozó, részletes elemzés is megjelenjen lapunkban, mert a nagy esetszámra alapozott elemzés lehetővé teszi az eljárás mélyrehatóbb megismerését. A szerzők egyike (L. Steiner) a módszer kidolgozásában és bevezetésében a stockholmi Karolinska Intézetben Lars Leksell munkatársaként meghatározó szerepet játszott, s jelenleg közel 30 éves tapasztalattal az Egyesült Államokban, Charlottesville-ben tevékenykedik.

**IRODALOM:** 1. Brown, R. D. jr., Wiebers, D. O., Forbes, G. és mtsai: The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J. Neurosurg.*, 1988, 68, 352–357. – 2. Crawford, P. M., West, C. R., Chadwick, D. W. és mtsai: Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1986, 49, 1–10. – 3. Del Curling, O. jr., Kelly, D. L. jr., Elster, A. D. és mtsai: An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J. Neurosurg.*, 1991, 75, 702–708. – 4. Duma, C. M., Jacques, D. B., Kopyov, O. V. és mtsai: Gamma Knife radiosurgery for thalamotomy in parkinsonian tremor: a five-year experience. *J. Neurosurg.*, 1998, 88, 1044–1049. – 5. Graf, C. J., Perret, G. E., Torner, J. C.: Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J. Neurosurg.*, 1983, 58, 331–337. – 6. Hetelekidis, S., Barnes, P. D., Tao, M. L. és mtsai: 20-year experience in childhood craniopharyngioma. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 1993, 27, 189–195. – 7. Karlsson, B., Lindquist, C., Steiner, L.: The effect of gamma knife surgery on the risk of rupture prior to AVM obliteration. *Gamma Knife Surgery in Cerebral Arteriovenous Malformations*. Ph. D. thesis. Stockholm: Karolinska Institute, 1996, 34–52. old. – 8. Lindquist,

C. P. D., Steiner, L.: Technical aspects of Gamma Knife stereotactic radiosurgery. In: Gildenberg, P. L., Tasker, R. R. (ed.): *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*: McGraw-Hill, 1998, 669–685. old. – 9. Lindquist, C., Steiner, L., Hindmarsh, T.: Gamma Knife thalamotomy for tremor: Report of two cases. In: *Radiosurgery: Baseline and Trends*. Edited by Steiner, L., Raven Press, New York, 1992, 237–243. old. – 10. Noren, G.: Gamma Knife radiosurgery in acoustic neuromas. In: Haid, C. (ed.) *Vestibular Diagnosis and Neurootological Management of the Skull Base*: Demeter Verlag, 1991, 43–47. old. – 11. Prasad, D., Steiner, M., Steiner, L.: Gamma Knife surgery for craniopharyngioma. *Acta Neurochir.*, 1995, 134, 167–176. – 12. Rand, R. W., Jacques, D. B., Melbye, R. W. és mtsai: Gamma Knife thalamotomy and pallidotomy in patients with movement disorders: preliminary results. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 1993, 61, 65–92. – 13. Regis, J., Kerkerian-Legoff, L., Rey, M. és mtsai: First biochemical evidence of differential functional effects following Gamma Knife surgery. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 1996, 66, 29–38. – 14. Robinson, J. R., Awad, I. A., Little, J. R.: Natural history of the cavernous angioma. *J. Neurosurg.*, 1991, 75, 709–714. – 15. Spiegel, E., Wycis, H., Marks, M. és mtsai: Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science*, 1947, 106, 349–350. – 16. Steiner, L., Lindquist, C., Steiner, M.: *Radiosurgery. Advances & Technical Standards in Neurosurgery*, 1992, 19, 19–102. – 17. Steiner, L., Lindquist, C., Steiner, M.: Clinical aspects of Gamma Knife stereotactic radiosurgery. In: Gildenberg, P. L., Tasker, R. R. (ed.): *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*: McGraw-Hill, 1998, 763–803. old. – 18. Várady, P.: *Craniopharyngioma*. In: Palmer, J. (ed.): *Neurosurgery 96*. Churchill Livingstone New York, 1996, 257–263. old. – 19. Young, R. F.: Functional neurosurgery with the Leksell Gamma Knife. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 1996, 66, 19–23.

(Várady Péter dr., Budapest, Amerikai út 57. 1145)



Kérjük olvassa el figyelmesen az alkalmazási előírást!  
További információkkal készséggel állunk rendelkezésére!

FOURNIER

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

FOURNIER

# Dynalgic

- influenzát, megfázást kísérő rossz közérzet, láz
- fejfájás, fogfájás, menstruációs és egyéb fájdalmak

**centrálisan**  
az inger vezetését  
blokkoló

**perifériásan**  
a fájdalom kémiai  
ingerképződését  
gátló

**megerősített**  
hatású fájdalom-  
csillapító tablettá

20 db



## acetilszalicilsav • kodein • koffein

Felnőtteknek naponta 1-4 (legfeljebb 6 tabl.-ig). Gyermekeknek 12-15 év között naponta egy vagy két tablettá. 12 év alatti gyermekeknek nem adható! A tablettát egy nagy pohár vízzel kell bevenni. 12 mg kodein foszfát, 45,8 mg koffein, 500 mg acetilszalicilsav tablettánként. Csak vényre adható ki.



Laboratoire BRIDE - France

Bővebb információk:

PDP Pharma Kft. Tel.: 213-2072 Fax: 201-8502



## Csigolyamagasságok reprezentatív populációs vizsgálat során nyert hazai normálértékei

Kiss Csaba dr., Szilágyi Marianne dr., Dieter Felsenberg dr.<sup>1</sup>, Terence W. O'Neill dr.<sup>2</sup>, Alan Silman dr.<sup>2</sup> és Poór Gyula dr.

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest (igazgató: Bálint Géza dr.) „F” Reumatológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Poór Gyula dr.)

Radiológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Kaposi N. Pál dr.)

Freie Universität Berlin, Department of Radiology (osztályvezető főorvos: Dieter Felsenberg dr.)<sup>1</sup>

Manchester University, Epidemiology Research Unit (osztályvezető főorvos: Alan Silman dr.)<sup>2</sup>

A szerzők célja a hazai normál csigolyamagasságok, csigolyamagassági arányok és csigolyamagassági tartományok kiszámítása volt. A csigolyamagassági tartományon az adott csigolyamagassági arányhoz tartozó közép  $-3$  SD által kijelölt normál értéktartományt értik. Keresztmetszeti populációs vizsgálatból vett mintán, standard radiológiai technika segítségével készítették felvételeket. A radiológiai munkacsoport az elülső, középső és hátulsó csigolyamagasságokat a thoracalis IV-es csigolyától a lumbalis IV-es csigolyáig szemiautomatikus morfometriai módszer segítségével mérte le. A munkacsoport a csigolyamagassági arányokat az elülső, középső, hátulsó I és hátulsó II arányoknak megfelelően minden egyes mért csigolyára vonatkozóan számította ki. A csigolyamagassági arányok normális eloszlási görbéjének kialakítása céljából statisztikai módszert alkalmaztak. A kapott görbék középértékének és standard deviációjának segítségével a hazai normál csigolyamagassági arányokhoz tartozó normál értéktartományt kapták. Az elülső és középső csigolyamagassági arányokat férfiakban kisebbnek találták, mint nőkben. A hazai csigolyamagassági arányokat összehasonlítva más európai centrumok adataival megállapították, hogy az arányok jelentősen eltérnek a különböző populációkban, és populáción belül is a férfiaknak és nőknek a csigolyaszinttől függő eltérő normál csigolyamagassági arányai vannak. A magyarországi normál csigolyamagassági tartományok ismeretében a vertebralis deformításra vonatkozó hazai klinikai, epidemiológiai és terápiás multicentrikus vizsgálatok végzésére nyílik lehetőség. A szerzők a kapott normálértékek birtokában a morfometria széles körben való alkalmazását javasolják a csigolya osteoporosis diagnosztizálására, mert minden röntgen laboratóriumban elvégezhető egyszerű, olcsó a csontszövet ásványianyag-tartalmát mérő módszer.

**Kulcsszavak:** vertebralis deformitás, morfometria, normál csigolyamagassági arányok és tartományok, keresztmetszeti populációs vizsgálat, standard radiológiai technika, statisztikai módszer

**Normal Hungarian vertebral heights in a representative population survey.** The authors' aim was to derive Hungarian normal vertebral heights, height ratios and threshold values. The mean  $-3$  SD of these ratios give them the threshold values for defining normal vertebrae. They examined the standardized vertebral morphometric measurements obtained in a cross-sectional population survey. Radiographs were taken according to standardized protocol and morphometric measurements of anterior, central and posterior heights from thoracic 4 to lumbar 4 were made with a semiautomatic technique. The anterior, central, posterior I and posterior II height ratios were calculated for each vertebra. The mean and standard deviation of these ratios for each sex were derived using a statistical procedure to normalize the distribution. From the normally distributed vertebral height ratios the mean and standard deviation give us the threshold values for defining normal vertebrae. Anterior and central vertebral height ratios were smaller in males than females. The authors compared the ratios and threshold values in different European centers using the same method. The data confirm that vertebral height ratios vary between and within populations and the authors suggest that normal values for vertebral height ratios should be derived separately for males and females at each vertebral level. Having the normal values the knowledge of the Hungarian normal vertebral height ratios gives the possibility to carry on multicentre clinical, therapeutic and epidemiologic studies of vertebral deformity in Hungary. The authors suggest the widespread use of morphometry to evaluate vertebral osteoporosis because it can be done in every radiology unit, it is a cheap and easy method for measuring the bone mineral content.

**Key words:** vertebral deformity, morphometry, normal vertebral height ratio, threshold values, cross-sectional population-based study, standardized radiology technique, statistical procedure

A csigolyafractura az osteoporosis klasszikus szövődménye. Egyéb törésekkel ellentétben a klinikai tünetek nem mindig segítenek a csigolyatörések diagnózisának

felállításában. A vertebralis törések jelentős része tünetmentes deformitás, így meghatározásuk radiológiai képük alapján lehetséges (1, 3). Részben ennek köszönhetően a deformitás kifejezést használjuk inkább a törés helyett, mely utóbbit megőrizzük a klinikai tünetekkel kísért deformítások jelzésére. A csigolyatörés röntgenképének nincs nemzetközileg elfogadott egységes kritériuma. Klinikusok és radiológusok sokáig tisztán szub-

Rövidítések: EVOS = European Vertebral Osteoporosis Study; WHO = World Health Organization; Th = thoracalis; L = lumbalis; Me = elülső magasság; Mk = középső magasság; Mh = hátulsó magasság

jektív módon diagnosztizáltak a gerinc oldalirányú felvételén a csigolya morfológiai megjelenése alapján a deformitást (6, 9, 10, 11). A módszer reprodukálhatóságának hiányossága vezetett a morfometriához. Több morfometriai módszert dolgoztak ki a csigolyaalak leírására, melyek a csigolyamagasságok, ill. csigolyamagassági arányok csökkenésén alapulnak. Morfometria során a mért csigolyamagasságokat vetik egybe referenciaértékekkel, melyeket nem deformált csigolyák magassági adataiból származtatnak (8, 20). Az utóbbi időben egy statisztikai módszer terjedt el a normálérték kiszámítására (2, 13). Középpérték és standard deviáció kialakítására van szükség, hogy meghatározzuk a normál méretű csigolyákat, azaz a normál csigolyamagassági tartományt. Keveset tudunk a normálértékek variációját illetően különböző populációkban és a különböző nemekben (15). Az EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) célja a csigolyadeformitás prevalenciájának kor, nem, régiók és országok szerinti megállapítása mellett a megbetegedést előidéző tényezők feltárása, a kórkép egészségügyi és társadalmi összhatásának felbecsülése és egy átfogó preventív program kidolgozása (18). Az EVOS részeként jelen dolgozatban a hazai radiológiai adatokat értékeltük, és elemeztük a normál hazai csigolyamagasságok kapcsolatát a csigolyaszinttel és a nemmel, majd egybevetettük más európai centrumok adataival, hogy vizsgáljuk a földrajzi elhelyezkedés hatását a normál csigolyamagasságra.

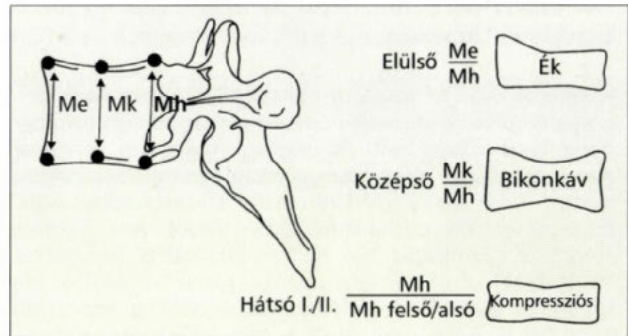
## Beteganyag és módszer

A WHO által elindított EVOS-hoz kapcsolatosan végeztük el a hazai normál csigolyamagasságok, csigolyamagassági arányok, csigolyamagassági tartományok kiszámítását (18). Adatainkat összehasonlítottuk az EVOS-hoz tartozó két másik centrum (Malmö, Graz) adataival, melyek közül az egyik északabbra a másik megközelítően azonos szélességi körön fekszik mint Budapest. A Budapest III. kerületi tüdőgondozóban nyilvántartott mintegy 120 000-es populációból random módon 315 nő és 292 férfit toboroztunk. A férfiak és nők száma, átlagos életkora Budapest, Malmö és Graz centrumokban táblázatos formában látható (1. táblázat). Nem volt jelentős különbség a centrumok életkor és nem szerinti összeállításában. A random mintavétel segítségével összesen hat korcsoportban (50–54, 55–59, 60–64, 65–69, 70–74, 75+ év) korcsoportonként 50–50 férfit és nőt kívántunk megvizsgálni. A kiválasztott személyeket levél útján értesítettük a vizsgálatról, melynek részét képezte egy kérdőív kitöltése, testtömeg-, testmagasságmérés, egyes laboratóriumi paraméterek ellenőrzése, valamint oldalirányú röntgenfelvételek készítése a háti és lumbalis gerincszakaszról. A röntgenfelvételeket standardizált módon készítették a beteg pozícióját, a tubus-film távolságot (120 cm), és az alkalmazott röntgentechnikát illetően. A háti gerincfelvételeket a ThVII, a lumbalis gerincfelvételeket a LII csigolyára centráltuk. A készült röntgenfelvételeket az elülső, középső és hátulsó csigolyamagasság tekintetében ThIV-től LIV-ig standard morfometriai technika alkalmazásával a berlini munkacsoport (D. F.) mérte. Minden csigolyatesten hat pontot jelölt ki (1. ábra) – a méréshez átlátszó digitalizáló és jelölőpontot használtak – melynek koordinátáit elektronikus négyzetábrán rögzítették és VAX 3200 számítógép munkaterületén tárolták (1. ábra). Ezen mérések alapján a csigolyaalak-változások a csigolyamagassági arányok segítségével pontosan leírhatók. A munkacsoport a mért csigolyamagasságok alapján kiszámította a csigolyamagassági arányokat (elülső, középső, hátulsó I, hátulsó II) minden egyes csigolyára vonatkozóan. A csigolyamagassági arányok normálértékeit a Melton által leírt módszer segítségével számolták (13). A nem szelektált populációban a deformált

1. táblázat: Férfiak és nők esetszáma és átlagos életkora a három vizsgált centrumban

Centrum	Nem	Eset-szám	Átlagos életkor	SD
Malmö	Férfiak	297	65 (50–80)	8,7
	Nők	300	65 (50–87)	8,8
Graz	Férfiak	286	64 (51–77)	7,9
	Nők	263	63 (50–78)	7,8
Budapest	Férfiak	292	64,6 (50–88)	9
	Nők	315	65 (50–90)	9

SD: standard deviáció



1. ábra: Csigolya morfometria. A hat pont által kijelölt elülső, középső és hátulsó csigolyamagasság, valamint a csigolyamagassági arányok számítása és ezekből származtatott csigolyamagasság tartományok által meghatározott csigolyadeformitás típusok (Me = elülső magasság; Mk = középső magasság; Mh = hátulsó magasság)

és nem deformált csigolyák méreteit egyaránt tartalmazó vizsgálati poolból, a szélsőértékek levágásával (trimmelés) a referencia-, ill. normálértéket nyerték. A minta középpértéke és standard deviációja adja a nem törött, normál méretű csigolyák középpértékét és standard deviációját. Minden egyes csigolyamagassági arány eloszlásának középpértéke és standard deviációja segítségével egy-egy határértéket számítunk. Az elsőfokú, kevésbé súlyos deformitást jelző határértéket a középpérték mínusz 3 standard deviációnál, a másodfokú, súlyosabb deformitást jelző határértékeket a középpérték mínusz 4 standard deviációnál húztuk meg. Ezek az értékek adják a normál csigolyamagasságok tartományát, vagyis az első és másodfokú csigolyadeformitás határértékeit. Három típusú csigolyadeformitás (ékcsigolya, bikonkáv-halcsigolya és kompressziós-crush csigolya) létezik (1. ábra). Az Eastell-Melton – (másképpen Eastell)-módszer szerint valamely típusú csigolyadeformitás akkor áll fenn, ha a vizsgált csigolyán az alábbi hányadosok közül egy érték a referenciaértéknél legalább 3 SD-vel kisebb. Az észlelt négyféle hányados közül sorban az elülső és hátulsó (Me/Mh), a középső és hátulsó (Mk/Mh), a hátulsó és a hátulsó feletti (Mh/Mh feletti), valamint a hátulsó és hátulsó alatti (Mh/Mh alatti) magasságok arányát vizsgáltuk (5).

## Eredmények

A mért csigolyamagasságokat szintenként és nemenként adtuk meg (2. táblázat). A vizsgált csigolyák magassága ThIV-től LIV-ig fokozatosan nő. A férfiak csigolyamagassága nagyobb a nőkhöz képest.

A csigolyamagassági arányokat szintenként és nemenként számítottuk ki (3. táblázat). Az elülső csigolyamagassági arány legkisebb a ThVII-nél volt mindkét nem-

**2. táblázat:** Hazai normál csigolyamagasságok nemenként és szintenként mm-ben kifejezve

	Férfiak					
	elülső	SD	középső	SD	hátsó	SD
Th IV	23,41	1,88	23,04	1,99	25,50	1,96
Th V	23,65	1,90	23,78	1,89	26,42	1,98
Th VI	23,78	2,16	24,32	1,82	27,14	1,93
Th VII	24,02	2,22	24,75	1,80	27,70	1,86
Th VIII	24,80	2,45	25,20	1,92	27,96	1,88
Th IX	26,60	2,89	25,99	1,96	28,63	2,07
Th X	28,49	2,85	27,62	2,18	30,20	2,48
Th XI	30,16	3,16	29,50	2,68	32,55	2,75
Th XII	32,01	3,33	31,35	2,52	34,61	2,71
L I	33,90	3,35	32,35	2,44	35,86	2,53
L II	35,35	3,02	32,92	2,44	36,35	2,45
L III	36,02	2,84	33,39	2,29	35,94	2,63
L IV	29,61	6,84	28,37	5,85	30,00	5,47

	Nők					
	elülső	SD	középső	SD	hátsó	SD
Th IV	20,96	1,65	20,42	1,76	22,64	1,79
Th V	21,14	1,74	21,10	1,76	23,31	1,89
Th VI	21,28	1,84	21,65	1,67	24,19	1,75
Th VII	21,58	1,93	22,04	1,78	24,64	1,72
Th VIII	22,44	2,04	22,66	1,67	25,04	1,77
Th IX	23,87	2,27	23,58	1,85	25,79	1,90
Th X	25,47	2,38	25,08	2,11	27,34	2,12
Th XI	26,86	3,40	26,60	2,77	29,55	2,46
Th XII	29,20	3,59	28,42	3,06	31,29	2,56
L I	31,53	3,13	29,93	2,63	32,83	2,55
L II	33,50	2,68	31,01	2,35	33,49	2,47
L III	34,05	2,61	31,74	2,29	33,58	2,49
L IV	29,78	5,95	28,17	5,28	29,75	4,82

ben. (Itt a normál csigolyák leginkább ék alakúak.) Az elülső csigolyamagassági arány a legnagyobb LIII-nál volt mindkét nemből. (Itt a normál csigolyák leginkább hátrafelé ék alakúak.) ThXI-től a férfiak és nők értékei elválnak egymástól. A férfiak normál csigolyáinak ék alakja kifejezettebb a nőkéhez képest ezen a szakaszon.

A középső csigolyamagassági arány legkisebb ThVI-nál és ThVII-nél volt mindkét nemből. (Itt a normál csigolyák leginkább bikonkáv alakúak.) A középső csigolyamagassági arány mindkét nemből LIV-nél a legnagyobb. (Itt a normál csigolyák legkevésbé bikonkáv alakúak.) ThXI-től a férfiak és nők értékei elválnak egymástól. A férfiak normál csigolyáinak bikonkáv jellege kifejezettebb a nőkéhez képest ezen a szakaszon.

A hátsó I és hátsó II csigolyamagassági arány görbének lefutása hasonló, lényeges eltérés a nemek közt nincs. Ezen arányok variabilitása kisebb.

Az elülső és középső csigolyamagassági arányok ThXI-től férfiakban kisebbek, mint nőkben. A férfiak csigolyái ék és bikonkáv jellegűek a normálon belül a nőkéhez képest.

A csigolyamagassági tartományok normálértékeit nemenként és szintenként számítottuk ki (4. táblázat).

A diagrammon a nők esetében szemléltettük a csigolyamagassági tartományok változását centrumonként (2. ábra). Jelentős különbségeket észleltünk az elülső és középső csigolyamagassági arányokhoz tartozó középértékek és határértékek között. Az elülső csigolyama-

gassági arányhoz tartozó határértékek Budapesten a legalacsonyabbak. A középső csigolyamagassági arányhoz tartozó határértékek Budapesten és Grazban magasabbak mint Malmöben. A hátsó I és hátsó II csigolyamagassági arányhoz tartozó határértékek Budapesten középső helyet foglalnak el Malmö és Graz között.

A hátsó I és hátsó II határértékek mindhárom centrumban hasonló értékűek, kevésbé variabilisak.

## Megbeszélés

Egy multicentrikus populációs vizsgálat részeként standard radiológiai és morfometriai technika segítségével az első hazai csigolyamagasság, csigolyamagassági arány és csigolyamagassági tartomány normálértékekhez jutottunk. A vertebrealis deformitások morfometriai definíciója során a mért morfometriai adatokat hasonlítottuk össze a „normál” populációból számított referenciaértékekkel. A normálérték kialakítására jelenleg három módszer használatos: radiológiai, szupernormál és statisztikai (16). A radiológiai módszer során a radiológus által normálnak ítélt csigolyák összesítése adja a referenciaértéket. Ez szubjektív módszer, reprodukálhatósága korlátozott, a határérték deformitások értékelése torzíthatja a származtatott referenciaértéket. A szupernormál módszer során csigolyadeformitást nagy valószínűséggel nem mutató populáció röntgenfelvételeit használjuk a referenciaérték kialakítására. Pl.: fiatal felnőttek, premenopausális nők. A módszer hátránya etikai és gyakorlati nehézségekben rejlik. A statisztikai módszer során a nem szelektált populáció mérési eredményéből származtatjuk a referenciaértéket. A nem szelektált populáció egyes egyedeinek lehetnek deformált csigolyái. A deformált csigolyák csigolyamagassági aránya a normális eloszlási görbe egyik végén helyezkedik el, így torzítja a görbét. Statisztikai módszerrel kizárhatjuk a deformált csigolyákat, kialakíthatjuk a normális eloszlási görbét. A referenciaértékeket a megmaradt normál csigolyák középértékei és SD-je adják. Bármely morfometriai deformitások definíciója a specificitás és szenzitivitás ellentétes irányú mozgása. A specificitás növelése céljából a morfometriát követően javasolják a radiológiai vizsgálatot, hogy kizárják a nem osteoporotikus deformitásokat (8). Esetünkben a 3 SD biztosítja a legkedvezőbb szenzitivitást még megfelelő specificitás mellett (16). A morfometria előnye, hogy széles körben alkalmazható, reprodukálható, gyors, egyszerű és viszonylag olcsó kvantitatív módszer a csigolya osteoporosis diagnosztikájára (12). A morfometria hátránya, hogy nem specifikus, nem tudja megkülönböztetni, hogy a deformitás oka osteoporosis, Scheuermann-betegség, vagy degeneratív porckorongbetegség (16).

A csigolyamagasság bármely csigolyaszinten normál eloszlást mutat és korrelál a testmagassággal, jelentős egyedi variabilitást okozva (4, 7). Az egymást követő generációk közt észlelt csigolyamagassági különbségek is testmagasságfüggő hatást valószínűsítene (17). Ezért nem lehet alkalmas az abszolút csigolyamagasság standardizálásra (11). Saját vizsgálatunkban a populációk életkora hasonló volt, így a generációs hatás kizárható. Az alkalmazott csigolyamagassági arányok viszont test-

3. táblázat: Hazai normál csigolyamagassági arányok nemenként és szintenként %-ban kifejezve

	Férfiak							
	elülső	SD	középső	SD	hátsó I.	SD	hátsó II.	SD
Th IV	91,89	4,74	90,27	4,88			96,59	4,59
Th V	89,67	5,18	89,94	3,73	103,61	4,87	97,46	4,04
Th VI	88,22	5,78	89,68	4,01	102,64	4,21	98,14	3,79
Th VII	87,30	6,12	89,58	4,42	101,89	3,91	99,08	4,21
Th VIII	89,03	7,13	90,13	4,43	100,94	4,34	97,77	4,40
Th IX	92,91	7,67	90,92	4,31	102,36	4,77	94,76	4,18
Th X	94,51	7,58	91,35	4,03	105,65	4,74	92,89	5,02
Th XI	92,95	7,00	90,82	4,67	107,68	5,65	94,17	5,20
Th XII	92,51	6,30	90,62	4,41	106,22	5,87	96,91	4,84
L I	94,73	6,10	90,47	4,26	103,26	4,92	98,81	3,94
L II	97,30	6,44	90,90	4,08	101,13	3,89	100,98	4,36
L III	100,36	4,50	92,89	4,72	99,05	4,27	123,20	24,53
L IV	97,80	7,80	94,13	5,24	84,08	14,98		

	Nők							
	elülső	SD	középső	SD	hátsó I.	SD	hátsó II.	SD
Th IV	92,68	4,68	90,29	4,13			97,33	3,96
Th V	90,91	5,55	90,63	4,00	102,70	4,39	96,48	4,33
Th VI	88,20	5,30	89,37	3,77	103,76	4,67	98,19	4,41
Th VII	87,95	5,46	89,80	3,73	101,88	4,53	98,44	3,66
Th VIII	89,73	5,69	90,60	3,69	101,59	3,78	97,14	3,86
Th IX	92,60	5,75	91,42	3,68	102,96	4,18	94,21	3,63
Th X	93,69	6,37	91,88	4,09	106,18	4,16	92,42	4,09
Th XI	92,01	5,73	90,40	4,06	108,20	4,80	94,06	4,34
Th XII	94,00	6,18	91,43	4,55	106,28	5,07	95,45	4,60
L I	96,16	6,04	91,34	3,91	104,82	4,94	98,09	4,44
L II	99,98	6,19	92,82	4,64	101,99	4,70	99,79	4,46
L III	101,50	6,33	94,47	4,37	100,28	4,41	103,36	5,10
L IV	99,46	7,80	94,50	5,62	89,35	13,07		

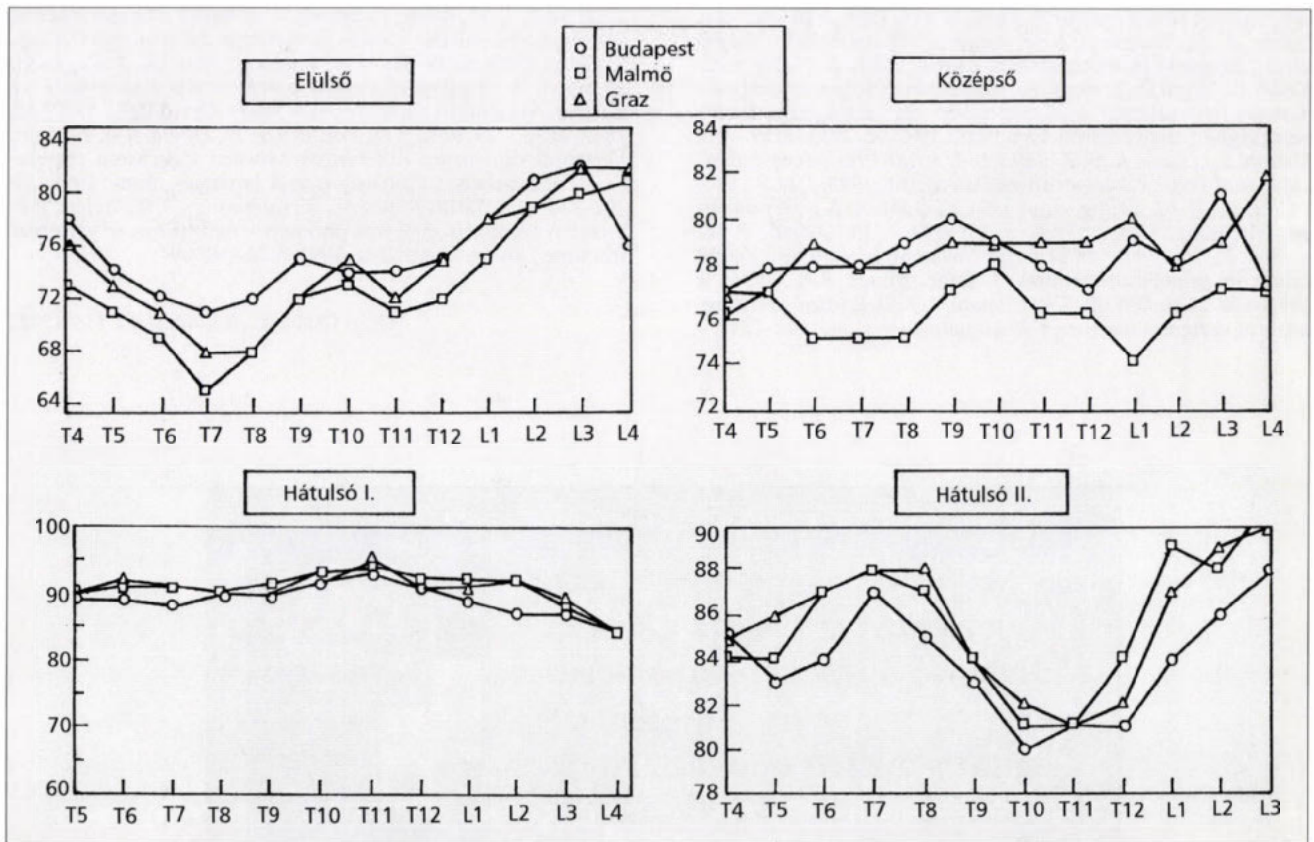
4. táblázat: A hazai normál csigolyamagassági arányok átlagtól 3 SD-vel eltérő alsó normálértékei (csigolyamagassági tartományok) nemenként és szintenként %-ban kifejezve

	Férfiak				Nők			
	elülső	középső	hátsó I.	hátsó II.	elülső	középső	hátsó I.	hátsó II.
Th IV	77,67	75,61		82,79	78,61	77,89		85,44
Th V	74,13	78,74	89,00	85,32	74,24	78,62	89,52	83,47
Th VI	70,85	77,64	90,01	86,77	72,27	78,06	89,72	84,93
Th VII	68,93	76,31	90,15	86,43	71,56	78,60	88,27	87,45
Th VIII	67,61	76,83	87,90	84,54	72,65	79,52	90,23	85,55
Th IX	69,89	77,99	88,04	82,20	75,34	80,38	90,41	83,31
Th X	71,74	79,26	91,41	77,80	74,55	79,61	93,69	80,14
Th XI	71,93	76,80	90,72	78,56	74,81	78,21	93,78	81,02
Th XII	73,59	77,37	88,61	82,38	75,43	77,75	91,05	81,65
L I	76,41	77,66	88,49	86,97	78,02	79,58	89,98	84,75
L II	77,96	78,65	89,44	87,87	81,41	78,89	87,87	86,39
L III	86,85	78,72	86,22	87,60	82,50	81,33	87,03	88,06
L IV	74,38	78,40	87,39		76,06	77,63	87,13	

magasságtól függetlenek, állandók (2). A csigolyamagassági arányok nemenkénti variációjára utaló korábbi adatok szerint – bár az esetszám kicsi volt – az ék és biconkáv jellegű normál csigolyák férfiakban gyakrabban fordulnak elő, mint nőkben (17). Jelen vizsgálat megerősíti a korábbi megfigyeléseket egy sokkal na-

gyobb mintában, és demonstrálja a normál csigolyamagasság tartományok különbözőségét a nemek közt. A deformitás kritériuma nemtől függő kell hogy legyen.

Az egészséges csigolyák nagysága és alakja változik a gerincen elfoglalt helye, azaz a csigolyaszint szerint. Irodalmi adatok és saját eredményeink alapján egész-



2. ábra: A nők normál csigolyamagassági arányának átlagtól 3 SD-vel eltérő alsó normálértékeinek (csigolyamagassági tartomány) változása %-ban kifejezve csigolyaszintenként a három centrumban

séges felnőttekben a csigolyamagasság ThIV-től LIV-ig fokozatosan nő (14). A háti gerincen enyhe elülső ékcsigolya képződés észlelhető, melynek maximuma a ThVII-es szintre esik. A lumbalis szakasz csigolyái négy-szögletűek, sőt inkább hátsó ékcsigolyák képződése jellemző (15). A deformitás kritériuma csigolyaszinttől függő kell hogy legyen.

A populációk között észlelt csigolyaalak különbségek lehetnek valóságok és lehetnek módszertani műtermékek. Az általunk alkalmazott standard radiológiai protokoll és egy közös centrumban (Berlin) standard módon alkalmazott morfometriai technika, valamint a módszer megbízhatóságának folyamatos ellenőrzése a populációk között észlelt csigolyaalaki különbségek valódiságát támasztják alá. A normál vagy referenciaértékek eltérő populációk között, de kaukázusi populáción belül is különböznek (19). A deformitás kritériuma saját populációból származó kell, hogy legyen.

Adataink jelentőségét a csigolya osteoporosis terápiás és epidemiológiai vizsgálataiban láthatjuk. A vertebralis deformitás definíciójának különböznie kell férfiakban és nőkben. A terápiás vizsgálatok száma várhatóan férfiakban is jelentősen növekedni fog. Külső forrásból származó normálértékek, normálérték tartományok használata a vertebralis deformitás prevalenciájának és incidenciájának torzítását okozhatja. Ez a veszély különösen nagy nem saját populációból származó normálértékek használata esetén. Eredményeink alapján a vertebralis osteoporosis klinikai és epidemiológiai vizsgálataiban

a normálértékek saját populációból származzanak, férfiak és nők értékei különbözzenek, valamint csigolyaszintenként is különbözzenek az értékek egymástól. A szerzők a normál csigolyamagasságok ismeretében a morfometria széles körben való alkalmazását javasolják, mert jól reprodukálható, minden röntgen laboratóriumban elvégezhető, egyszerű és viszonylag olcsó a csontszövet ásványianyag-tartalmát mérő kvantitatív módszer.

**IRODALOM:** 1. Beck, E.: Konzervative Behandlung von Fracturen und Luxationen von Thorax und Lendenwirbelsäule. Hefte zur Unfallheilkunde, 1980, 149, 119-127. - 2. Black, D. M., Cummings, S. R., Stone, K. és mtsai: A new approach to defining normal vertebral dimensions. J. Bone Miner. Res., 1991, 8, 883-892. - 3. Cooper, C., Atkinson, E. J., O'Fallon, W. M. és mtsai: Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. Bone Miner. Res., 1992, 7, 221-227. - 4. Davies, K. M., Recker, R. R., Heaney, R. P.: Normal vertebral dimensions and normal variation in serial measurements of vertebrae. J. Bone Miner. Res., 1989, 4, 341-349. - 5. Eastell, R., Cedel, S. L., Wahner, H. W. és mtsai: Classification of vertebral fractures. J. Bone Miner. Res., 1991, 6, 207-215. - 6. Finn, J. G., McNair, P., Boesen, J. és mtsai: Validity in diagnosing osteoporosis. Eur. J. Radiol., 1984, 4, 1-3. - 7. Gallagher, J. C., Hedlund, L. R., Stoner, S. és mtsai: Vertebral morphometry: Normative data. Bone Miner., 1988, 4, 189-196. - 8. Genant, H. K., Wu, C. Y., Van Kujik, C. és mtsai: Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J. Bone Miner. Res., 1993, 8, 1137-1148. - 9. Harma, M., Heliövaara, M., Aromaa, A. és mtsai: Thoracic spine compression fractures in Finland. Clin. Orthop., 1986, 205, 188-194. - 10. Hedlund, L. R., Gallagher, J. C.: Vertebral morphometry in

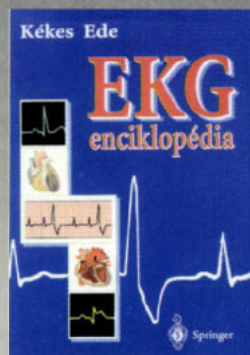
diagnosis of spinal fractures. *Bone Miner.*, 1988, 5, 59-67. – 11. *Jensen, K. K., Tougaard, L.*: A simple x-ray method for monitoring progress of osteoporosis. *Lancet*, 1981, 2, 19-20. – 12. *Kollin É., Varga P.*: Röntgenmorfológiás és foton abszorpciometriás vizsgálatok egészségeseken és anyagcsere-csontbetegségben szenvedőkön. *Orv. Hetil.*, 1997, 35, 2135-2159. – 13. *Melton, L. J., Lane, A. W., Cooper, C. és mtsai*: Prevalence and incidence of vertebral deformities. *Osteop. Int.*, 1993, 3, 113-119. – 14. *Minne, H. W., Leidig, G., Wuster, C. és mtsai*: A newly osteoporosis. *Bone Miner.*, 1988, 3, 335-349. – 15. *O'Neill, T. W., Varlow, J., Felsenberg, D. és mtsai*: Variation in vertebral height ratios in population studies. *J. Bone Miner. Res.*, 1994, 9, 1895-1907. – 16. *O'Neill, T. W., Silman, A. J.*: Definition and diagnosis of vertebral fracture. *J. Rheumatol.*, 1997, 24, 1208-1211. –

17. *O'Neill, T. W., White, J., Eastell, R. és mtsai*: The influence of sex on morphometric indices of vertebral deformity. *J. Orthop. Rheum.*, 1993, 6, 29-32. – 18. *Poór Gy., Kiss Cs., Szilágyi M. és mtsai*: A csigolyadeformitás prevalenciája hazánkban: az Európai Vertebrális Osteoporosis Study. *Orv. Hetil.*, 1997, 42, 2647-2652. – 19. *Ross, P. D., Wasnich, R. D., David, J. W. és mtsai*: Vertebral dimension differences between Caucasian populations, and between Caucasians and Japanese. *Bone*, 1991, 12, 107-112. – 20. *Smith-Bindman, R., Cummings, S. R., Steiger, P. és mtsai*: A comparison of morphometric definitions of vertebral fracture. *J. Bone Miner. Res.*, 1991, 6, 25-34.

(Kiss Csaba dr., Budapest, Pf. 114. 1525)

A jól rendszerezett könyvben a ma Magyarországon vezető kórképek elemzését nyújtja a szerző, különböző EKG képsorokat elemelve a diagnózis, differenciáldiagnózis mellett kitér az alapbetegségekre, a klinikai képre, a lehetséges tünetekre és a terápiás elvekre.

**Terjedelem:** 612 oldal  
**Ár:** 3900 Ft



A kötet kapható az orvosi szakkönyvesboltokban és a kiadónál.

**Springer**  
**Orvosi Kiadó**

1088 Budapest,  
Múzeum utca 9.  
Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94  
Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

## Megrendelőlap

(OH 99/7.)

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel a Kékes: EKG-enciklopédia című könyvet ... példányban, 3900 Ft/pld. áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

Szállítási cím: .....

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

.....  
aláírás

# AKTIL®

## P á l y á z a t H á z i o r v o s o k s z á m á r a

A Richter Gedeon Rt. pályázatot hirdet házi orvosok számára  
**Az Akti<sup>l</sup>-al szerzett tapasztalatok a légúti bakteriális fertőzések kezelésében**  
címmel

Pályázni lehet eddig még nem publikált tudományos munkával (dolgozattal), amely később közleményként is megjelentethető. A Richter Gedeon Rt. támogatást nyújt a pályamunkák publikálásához. A vizsgálat elvégzéséhez a szakirodalomban jelenleg elfogadott módszerek közül, bármelyik alkalmazható.

Azokat a pályázatokat tudjuk elfogadni, amelyek statisztikailag értékelhető számú beteg (minimum 30 beteg) kezelésének tapasztalatait ismertetik (láz, tünetek mérséklődése-, ill. megszűnése, életminőség, compliance). Az elfogadott pályázatok összefoglalóját a Richter Gedeon Rt. kiadványban megjelenteti.

A pályázatok értékelésére és díjazására régióként kerül sor:

Nyugat-Magyarország, Budapest, Kelet-Magyarország.

A 35 év alatti pályázók régiótól függetlenül, külön az ifjúsági kategória keretén belül indulnak.

**A három régióból érkező és az ifjúsági kategórián belül (4 kategória) az első három helyezettet kiemelt díjazásban részesítjük, mely az alábbi:**

1. helyezett 200.000 Ft
2. helyezett 150.000 Ft
3. helyezett 100.000 Ft

**Továbbá minden közlésre elfogadott pályázatot különdíjban részesítünk.**

A díjak odaítéléséről független bírálóbizottság dönt. A pályázók vállalják, hogy a vizsgálat dokumentációjába a bíráló bizottság betekinthesz.

**A jeligével ellátott pályaművek leadási határideje: 1999. május 15.** A nevet, címet, munkahelyet, ifjúsági kategória esetén az életkort lezárt borítékban kérjük mellékelni.

Eredményhirdetésre és díjátadásra június folyamán szakmai nap keretén belül kerül sor.

A helyszínről és az időpontról a pályázatban résztvevőket írásban értesítjük.

*A pályázattal kapcsolatos információ, illetve a beadás címe:*



RICHTER GEDEON RT.

Termékmarketing Osztály

Fodor Györgyi

1475 Budapest 10., Pf. 27

# A HOSSZÚ TÁVÚ MEGOLDÁS

## Diane 35

Ciproteronacetát / etinilösztadiol



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





# Molekuláris genetikai módszerekkel igazolt ret-protoonkogén mutáció magyar MEN2A család esetében

Igaz Péter dr.<sup>1</sup>, Rácz Károly dr.<sup>1</sup>, Tóth Miklós dr.<sup>1</sup>, Cserepes Éva dr.<sup>1</sup>, Ésik Olga dr.<sup>2</sup>, Kiss Róbert dr.<sup>1</sup>, Perner Ferenc dr.<sup>3</sup>, Gláz Edit dr.<sup>1</sup> és Tulassay Zsolt dr.<sup>1</sup>

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, II. Belgyógyászati Klinika, Gastroenterológiai és Endokrinológiai Kutató Csoport (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)<sup>1</sup>

Országos Onkológiai Intézet, Budapest (igazgató: Kásler Miklós dr.)<sup>2</sup>

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, Transzplantációs és Sebészeti Klinika (igazgató: Perner Ferenc dr.)<sup>3</sup>

A multiplex endokrin neoplasia (MEN) 2 szindróma a medullaris thyreoidea carcinoma, phaeochromocytoma és hyperparathyreosis társulásával jellemezhető, autosomalis domináns módon öröklődő, több szervet érintő tumoros megbetegedés. A MEN2 szindróma esetében, a betegségért felelős gén, a ret-protoonkogén klónozásával lehetővé vált a betegség molekuláris genetikai szűrése, mely az érintett családokban a még nem beteg, de a későbbiekben potenciálisan azzá váló egyének kiszűrését is lehetővé teszi. A szerzők munkájukban egy magyar család három tagjának MEN2 mutációanalízisének eredményeit mutatják be. A mutációanalízist W. Höppner dr. (Hamburg) vezetésével működő legnagyobb németországi MEN2 genetikai diagnosztikai centrum módszerét adaptálva végezték. A család tagjai közül ketten klinikailag igazolt MEN2A szindrómában szenvednek. Az egyik betegben mind medullaris pajzsmirigy-rák, mind phaeochromocytoma, míg lányában csak medullaris pajzsmirigy-rák jelentkezett. A család beteg tagjaiban a ret-protoonkogén 11-es exonjában, a 634-es kodon TGC-TAC mutációját találtuk, mely cisztein-tirozin aminosavcserét eredményezett. A család legfiatalabb tagjában nem sikerült mutációt igazolniuk. Utóbbi esetben a MEN2 mutációanalízis negatív eredménye nagy jelentőségű, ennek alapján ugyanis kizárhatták azt, hogy a család legfiatalabb tagja a mutáns gént hordozza. A mutáns gén jelenlétének hiánya szükségtelenné teszi mind a MEN2 részjelenségeként előforduló öröklődő medullaris pajzsmirigy-rák kialakulásának veszélye miatt javasolt profilaktikus thyreoidectomiát, mind a további klinikai szűrővizsgálatokat. A MEN2 gén molekuláris genetikai analízisének lehetőségével a korábban használt, bizonytalan klinikai vizsgálati módszerek jelentősége a jövőben hazánkban is csökkeni fog.

**Kulcsszavak:** MEN2A, ret-protoonkogén, mutáció, profilaktikus thyreoidectomia

**Ret protooncogene mutation, verified by molecular genetic methods in a Hungarian MEN2A family.** Multiple endocrine neoplasia Type 2 (MEN2) is a hereditary tumour syndrome characterized by the association of medullary thyroid cancer, phaeochromocytoma and hyperparathyroidism. It is inherited as an autosomal dominant trait. During the past few years the cloning of the gene responsible for the syndrome, the ret protooncogene, made the molecular genetic diagnosis of the disease possible. In this study we demonstrate the results of the MEN2 mutation analysis performed in three members of a Hungarian MEN2A family. The mutation analysis was carried out according to the method of Dr. W. Hoppner's Laboratory (Hamburg) that is the main centre for MEN2 genetic diagnosis in Germany. Two Members of the family are affected, one suffered from both medullary thyroid cancer and phaeochromocytoma, the other (the first patient's daughter) had only medullary thyroid cancer. We found a ret exon11 codon 634 mutation, that resulted in the change of TGC to TAC, a cysteine-tyrosine amino acid exchange. We found no mutation in the youngest member of the family. This result is of great clinical significance, because the carrier status of this individual can thus be excluded and, therefore, there is no need for prophylactic thyroidectomy and further clinical screening tests. As molecular genetic diagnosis of MEN2 becomes possible, the uncertain clinical examinations used for MEN2 diagnosis seems to be less important.

**Key words:** MEN2A, ret-protooncogene, mutation, prophylactic thyroidectomy

A multiplex endokrin neoplasia (MEN) szindrómák az örökletes tumoros megbetegedések csoportjába tartoznak és több endokrin szervet érintenek. A MEN szindrómáknak két típusát különböztetjük el, mindkét típus autosomalis domináns úton öröklődik. A MEN1 szindrómában elsősorban a hypophysis, a pancreas és a mellékpajzsmirigyek érintettek, ez a szindróma azonban változatos képet mutathat számos egyéb endokrin (és nem endokrin) szerv megbetegedésének társulásával (20).

**Rövidítések:** APS = ammónium-perszulfát; MEN = multiplex endokrin neoplasia; MTC = medullaris thyreoidea carcinoma; PCR = polimeráz láncreakció; SSCP = single strand conformational polymorphism

A MEN2 szindróma egyöntetűbb, mivel a tünetegyüttes medullaris pajzsmirigy-carcinomával (MTC), phaeochromocytomával és a parathyreoidák megbetegedésével jár. A MEN2 szindrómán belül három alcsoportot különböztetnek el: 1. a MEN2 szindrómát az MTC (70–80%-ban), phaeochromocytoma (30–50%-ban) és hyperparathyreosis társulása (20–30%-ban); 2. a MEN2B szindrómát MTC és phaeochromocytoma mellett jellegzetes marfanoid habitus és ganglioneuromák jelenléte jellemzi; 3. a familiáris MTC (FMTC) a medullaris pajzsmirigy-carcinoma örökletes formája, egyéb társuló betegségek nélkül (18). Mind a MEN1 mind a MEN2 esetében sikerült azonosítani a betegségért felelős gént (3, 16).

A MEN2 esetében a betegségért felelős gén terméke tirozin-kináz aktivitású membránprotein, melyet ret-nek neveznek (ret: receptor tirozin-kináz) (4, 16, 17). A ret gén szekvenanciaanalízise során több mutációt ismertek fel, melyek a MEN2 esetében elsősorban aktiváló mutációknak tűnnek; ennek alapján a ret-gént protoonkogénnek tekintik, amit a szindróma autosomalis domináns öröklésmentete is támogat. A felismert mutációk és a MEN2 betegek fenotípusa között összefüggések is megfigyelhetők (7, 19). A MEN2A betegek 85%-ában a ret-gén 11-es exonjának 634 kodonjában figyelhető meg a mutáció, ritkábban a 10-es exon 609, 611, 618 és 620-as kodonjában (7, 10, 11). A 11-es és 10-es exonokban jelentkező mutációk elsősorban cisztein aminosavak más aminosavra cserélődését eredményezik (12). A 13-as 14-es és 15-ös exonokban elvétve mutatható ki mutáció (1). A MEN2B-s betegek az esetek több mint 90 százalékában a 16-os exon 918-as kodonjában hordoznak mutációt (2, 6).

Munkánkban egy család három tagjának ret-gén mutációanalízisének (a ret-gén 11-es és 10-es exonjának) eredményét mutatjuk be; közülük kettőnél (anya és lánya) a ret-proonkogén 11-es exonjának 634-es kodonjában találtunk mutációt. Ismereteink szerint Magyarországon elsőként végeztünk MEN2 mutációanalízist egy MEN2A-ban szenvedő család esetében.

## Betegek, vizsgálati anyagok és módszerek

**1. beteg:** A 45 éves nőbetegnél tensiokiugrás és palpítőérzés háttérben kétoldali phaeochromocytoma igazolódott, amely miatt bal oldali adrenalectomia és jobb oldali tumor enucleatio történt. A későbbiekben pajzsmirigygöb jelentkezett és az emiatt elvégzett vizsgálatok, valamint az ezt követő totális thyreoidectomia medullaris pajzsmirigy-carcinomát igazolt.

**2. beteg:** Az 1. beteg lányánál 25 éves korában, az édesanyjánál klinikailag igazolt MEN2A szindróma miatt klinikai szűrővizsgálatokat végeztünk. Az egyébként panaszmentes beteg pajzsmirigyében kimutatott hideg göb és a jelentősen emelkedett szérum kalcitoninszint miatt totális thyreoidectomia történt és a hisztológiai vizsgálat MTC-t igazolt. A műtét során a regionális nyirokcsomó-metasztázisokat is eltávolították. A betegben phaeochromocytomára és hyperparathyreosisra utaló eltéréseket nem találtunk.

**3. vizsgált egyén:** Az 1. beteg unokája, a 2. beteg lánya. Az édesanyja és a nagymama betegsége miatt 4 éves korában történt genetikai vizsgálatokra vérvétel. MEN2A-ra utaló klinikai jeleket nem észleltünk.

### DNS-izolálás és a polimeráz láncreakció menete

A betegek citráttal alvadástól véréből Boehringer-Mannheim DNS-izoláló kit segítségével állítottunk elő DNS-t. A vizsgálat biztossá tétele miatt a DNS izolálásra történt vérvételt két különböző időpontban ismételtük, és a vizsgálatokat is két független alkalommal mindkét vérmintasorozat esetén elvégeztük.

A DNS-ből PCR (polimeráz láncreakció) segítségével amplifikáltuk az exon 11-nek és 10-nek megfelelő DNS-szakaszokat. A reakcióelegy összetétele (50 µl végtérfogatban): 10× PCR-puffer 5 µl, 1,5 mM MgCl<sub>2</sub> (Boehringer-Mannheim), dNTP 4 × 10 mM) 2 µl (Pharmacia), sense primer (25 pmol/µl) 2 µl, antisense primer (25 pmol/µl) 2 µl, Taq polimeráz 0,25 µl (Boehringer-Mannheim), dH<sub>2</sub>O 33 µl, DNS 3 µl. A reakcióelegy összetétele mindkét exon esetén azonos volt. Az exon 11 amplifikációjára használt program: 94 °C 5 min., (95 °C 1 min., 65 °C 1 min., 72 °C 1 min.) 30-szor, 72 °C 10 min. Az exon 10 amplifikációjára a 96 °C 3 min., (99 °C 1 min., 68 °C 1 min., 72 °C 1 min.) 40-szer, 72 °C 10 min. programot használtuk. Az ampli-

fikációhoz használt primerek: exon 11 sense: CATGAGGCAGAG-CATACGCA, antisense: GACAGCAGCACCGAGACGAT; exon 10 sense: GCAGCATTGTTGGGGGACA, antisense: GTCCCGGCCA-CCCCT (1, 10, 11). A PCR-termék az exon 11 esetében 156, az exon 10 esetében 140 bázispár hosszúságú volt. A PCR reakció termékeit 2%-os 40 µg/ml etidium-bromidot tartalmazó, agaróz gélen futtattuk. A PCR-termékeket High Pure PCR Purification Kit (Boehringer-Mannheim) segítségével tisztítottuk.

### SSCP az exon 11 és 10 mutációinak vizsgálatára

Az SSCP (single strand conformational polymorphism) módszere pontmutációk kimutatására alkalmas érzékeny módszer, mely az egyszálú DNS-molekulák, szekvenciájuktól függő eltérő futási tulajdonságain alapul. Az SSCP során homozigóták esetében két csík figyelhető meg a DNS két szálának eltérő bázisszortrendje miatt, míg heterozigóták esetében a mutáns DNS-molekulák eltérő futási tulajdonságai miatt többlet csík(ok) jelentkeznek.

Az exon 11 SSCP-hez használt gél összetétele (50 ml térfogatban): 20 ml 29:1 akrilamid-biszakrilamid elegy, 2,5 ml 10× TBE puffer (89 mM Tris, 89 mM bórsav, 2 mM EDTA), 265 µl ammónium perszulfát (APS) 50 µl TEMED, ad 50 ml dH<sub>2</sub>O. Az exon 10× SSCP gél összetétele: 25 ml 2×MDE (FMC BioProducts), 6 ml 10× TBE, 200 µl APS, 20 µl TEMED. Az exon 11-nek megfelelő tisztított PCR-termékeket 200 V-on, szobahőmérsékleten futtattuk 3 órán keresztül, az exon 10 esetében a futtatás 320 V-on, 18 órán át, 4 °C-on történt. A futtatást vertikális gélelektroforézis készülékben (Hofer) végeztük, a futtatópuffer az exon 11 esetében 0,5× TBE, az exon 10 esetében 0,6× TBE puffer volt. A futtatás előtt a minták előkészítéséhez az exon 11 esetében 5 µl tisztított PCR-terméket + 5 µl brómfenolkéket és xilencianolt (Sigma) tartalmazó deionizált formamidot (futtatási marker) mértünk össze, az exon 11 esetében 10 µl tisztított PCR-termék + 2 µl (0,5 M NaOH és 10 mM EDTA elegye) + 2 µl markert, majd a mintákat a géltre történő felvitel előtt 95 °C-on 5 percre inkubáltuk, majd ezt követően azonnal jégre helyeztük. A futtatás végzetével a DNS-csíkokat ezüstözéssel jelenítettük meg.

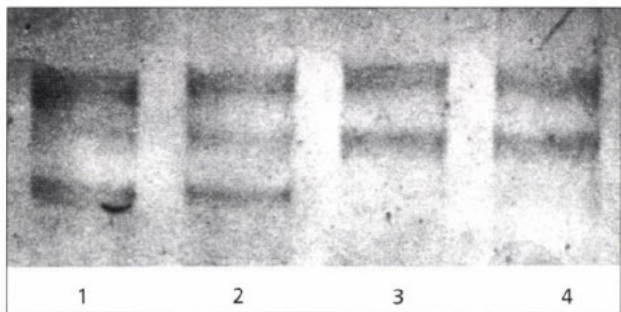
### Restriktions enzim emésztés a 634-es kodon TGC-TAC mutációjának bizonyítására

Az SSCP alapján az exon 11 mutációt hordozó betegek tisztított PCR-termékeivel a mutáció további vizsgálatára RsaI (Boehringer-Mannheim) restriktions analízist végeztünk. Ha a 634-es kodonon TGC-TAC mutáció fordul elő, a mutáció egy RsaI hasítóhelyet hoz létre és RsaI jelenlétében a mutáns DNS két darabra hasad. Heterozigótákban az eredeti hosszúságú DNS is kimutatható, így a futtatás során három különböző méretű csík jelenik meg. A restriktions enzim emésztést 37 °C-on 1 órán át végeztük. A restriktions emésztés termékeit 12%-os akrilamid gélen futtattuk, és a csíkokat ezüstözéssel jelenítettük meg.

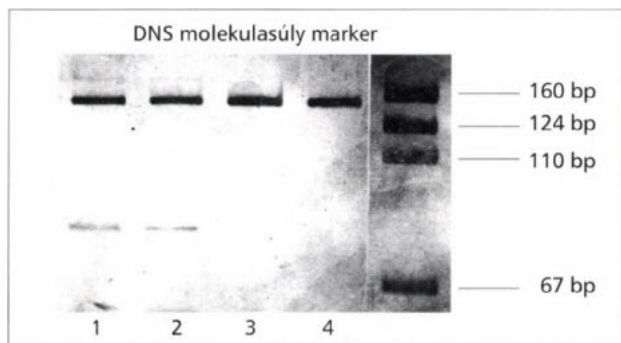
## Eredmények és megbeszélés

A vizsgált három egyén közül kettőben, a két klinikailag igazolt MEN2A szindrómában szenvedő betegben találtunk ret-gén pontmutációt (1. ábra). Mindkét betegben a mutáció a 11-es exon 634-es kodonjában jelentkezett, és az RsaI restriktions emésztés alapján TGC-TAC változást eredményezett (2. ábra). Aminosavszintre lefordítva ez cisztein-tirozin cserét jelent. Mindkét beteg heterozigótának bizonyult. A kimutatott mutáció a MEN2A-ban gyakran előforduló mutációk közé tartozik (7). A 10-es exonban nem találtunk mutációt.

Az MTC-ben szenvedő 2. beteg lányában a fenti mutációt nem sikerült igazolnunk. Ez az eredmény a MEN2A részjelenségeként előforduló öröklődő medullaris pajzsmirigyrák agresszivitásának és nagymértékű penetranciájának figyelembevételével nagy jelentőségű: mai álláspont szerint az igazoltan ret-gén mutációt hordozó gyermekeknél a profilaktikus thyreoidectomiát legké-



**1. ábra:** Az SSCP eredménye a vizsgált család esetében (1: 1. beteg, 2: 2. beteg, 3: 3. vizsgált egyén) és egészséges kontrollban (4). A 3. és 4. minta két normális csíkja mellett az 1. és 2. mintákban egy alsó többlet csík is megfigyelhető, amely mutáció jelenlétére utal



**2. ábra:** Az RsaI restriktációs enzimmel végzett emésztés eredménye a vizsgált család esetében (1: 1. beteg, 2: 2. beteg, 3: 3. vizsgált egyén) és egészséges kontrollban (4). A 3. és 4. mintákban csak egy csík látható, míg az 1. és 2. mintákban emellett két kisebb méretű csík is megfigyelhető, amely a betegek heterozigóta voltát jelzi, és TGC-TAC mutációt bizonyít

sőbb 6 éves korig célszerű elvégezni (5, 22). Vizsgálataink alapján a gyermek nem génhordozó, emiatt mind a totális thyreoidectomia, mind további a MEN2A irányában végzendő klinikai vizsgálatok szükségtelenek.

A medulláris pajzsmirigy-carcinoma, ill. a C-sejt hyperplasia diagnózisára korábban alkalmazott klinikai tesztek kevésbé megbízhatóak, alkalmazásukkor hamisan negatív és pozitív eredmény egyaránt előfordulhat (14, 15). Emiatt ezen tesztek (Ca-, pentagasztrín-infúzióval történő kalcitonin stimulációs teszt) egyre inkább háttérbe szorulnak, és helyükbe az egyértelmű diagnózist biztosító genetikai vizsgálatok lépnek. A ret-gén klónozásával a molekuláris genetikai vizsgálatok előtt nagy távlat nyílt, amely a modern, gyors és hatékony molekuláris biológiai eljárások elterjedésével a MEN2 szindróma megbízható szűrését tette lehetővé (8, 13).

A MEN2 szindrómák autosomális domináns öröklődését figyelembe véve a genetikai szűrés nagy jelentőségű MEN2 betegségben szenvedő egyének családtagjainál, elsősorban a fiatalabb generáció betegségének kizárása, ill. igazolása miatt. A ret-gén mutációt hordozókban a MTC kialakulásának veszélye miatt profilaktikus thyreoidectomia elvégzése célszerű (5), míg phaeochromocytoma irányában rendszeres klinikai vizsgálatok végzendők (9). A jövőben a betegség praenatalis genetikai szűrése is lehetővé válhat.

**Köszönetnyilvánítás:** A szerzők köszönetet mondanak dr. rer. nat. Wolfgang Höppner professzornak (Institut für Hormon und Fortpflanzungsforschung, Hamburg, Németország) azért, hogy a MEN2 genetikai vizsgálatára alkalmazott módszer adaptálást lehetővé tette a Semmelweis OTE II. Belgyógyászati Klinikáján.

**IRODALOM:** 1. Berndt, I., Reuter, M., Saller, B., Frank-Raue, K. és mtsai: A new hot spot for mutations in the ret protooncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83, 770-774. - 2. Carlson, K. M., Dou, S., Chi, D. és mtsai: Single missense mutation in the tyrosine-kinase catalytic domain of the ret proto-oncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 1579-1583. - 3. Chandrasekharappa, S. C., Guru, S. C., Manickam, P. és mtsai: Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia - type 1. *Science*, 1997, 276, 404-406. - 4. Donis-Keller, H., Dou, S., Chi, D., Carlson, K. M. és mtsai: Mutations in the ret protooncogene are associated with MEN2 and FMTC. *Hum. Mol. Genet.*, 1993, 2, 851-856. - 5. Dralle, H., Höppner, W., Raue, F.: Prophylaktische Thyreoidectomie. *Deutsches Arzteblatt*, 1996, 14, 1-3. - 6. Eng, C., Smith, D. P., Mulligan, L. M., Nagal, M. A. és mtsai: Point mutation within the tyrosine kinase domain of the ret proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumours. *Hum. Mol. Genet.*, 1994, 3, 237-241. - 7. Eng, C., Clayton, D., Schuffenacker, I. és mtsai: The relationship between specific ret protooncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. *JAMA*, 1996, 276, 1575-1579. - 8. Feldmann, G. L., Kambouris, M., Talpos, G. B. és mtsai: Clinical value of direct DNA analysis of the ret protooncogene in families with multiple endocrine neoplasia type 2 A. *Surgery*, 1994, 116, 1042-1047. - 9. Frank-Raue, K., Kratt, T., Höppner, W. és mtsai: Diagnosis and management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 - relevance of specific mutations in the RET protooncogene. *Eur. J. endocrinol.*, 1996, 135, 222-225. - 10. Frank-Raue, K., Höppner, W., Frilling, A. és mtsai: Mutations of the ret protooncogene in German multiple endocrine neoplasia families: relation between genotype and phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81, 1780-1783. - 11. Frank-Raue, K., Höppner, W., Bühr, H. és mtsai: Mutationen des ret-protoonkogens bei medullarem Schilddrüsenkarzinom. *Dtsch. med. Wschr.*, 1997, 122, 143-149. - 12. Kimura, T., Yoshimoto, K., Yokogoshi, Y., Saito, S.: Mutations in the cysteine-rich region of the ret-protooncogene in patients diagnosed as having sporadic medullary thyroid carcinoma. *Endocr. J.*, 1995, 42, 517-525. - 13. Ledger, G. A., Khosla, S., Lindor, N. M. és mtsai: Genetic testing in the diagnosis and management of multiple endocrine neoplasia type II. *Ann. Intern. Med.*, 1995, 122, 118-124. - 14. Lips, C. J. M., Landsvater, R. M., Höppner, J. W. M. és mtsai: Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2 A. *Eng. J. Med.*, 1994, 331, 828-835. - 15. Marsh, D. J., McDowall, D., Hyland, V. J. és mtsai: The identification of false positive responses to the pentagastrin stimulation test in ret mutation negative members of MEN2A families. *Clin. Endocrinol.*, 1996, 44, 213-220. - 16. Mulligan, L. M., Kwok, J. B. J., Healey, C. S. és mtsai: Germ-line mutations of the ret proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2a (MEN2A). *Nature*, 1993, 363, 458-469. - 17. Mulligan, L. M., Eng, C., Healey, C. S. és mtsai: Specific mutations of the ret proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN2A and FMTC. *Nature Genet.*, 1994, 6, 70-74. - 18. Ponder, B. A. J.: The gene causing multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2). *Ann. Med.*, 1994, 26, 199-203. - 19. Quadro, L. L., Panariello, D., Salvatore, F. és mtsai: Frequent ret protooncogene mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 A. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 79, 590-594. - 20. Sizemore, G. W.: Multiple endocrine neoplasia. In: Principles of endocrinology and metabolism. Ed: Becker, I. I. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1995, 1555-1563. old. - 21. Tóth M., Rácz K., Jakab Cs. és mtsai: Multiplex endokrin neoplasiák. *Orv. Hetil.*, 1993, 134, 2187-2194. - 22. Wells, S. A., Chi, D. D., Toshima, K. és mtsai: Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2 a. *Ann. Surg.*, 1994, 220, 237-250.

(Igaz Péter dr., Budapest, Szentkirályi u. 46. 1088)

# Flugalin®



## ERŐ ÉS BIZTONSÁG

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

*Részletes tájékoztatásért forduljon magyarországi képviselőnkhez.*



**knoll**

BASF Pharma

**Minőséggel az egészségért**

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](mailto:BASF.Knoll@mail.datanet.hu)

# Retroperitonealis malignus fibrosus histiocytoma

Csata Sándor dr.<sup>1</sup>, Sterlik Gábor dr.<sup>1</sup>, Hazslinszky Péter dr.<sup>2</sup> és Répássy Dénes dr.<sup>1</sup>

Fővárosi Szent István Kórház, Budapest, Urológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Répássy Dénes dr.)<sup>1</sup>  
 Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Iványi András dr.)<sup>2</sup>

A szerzők az áttekintett irodalmi adatok alapján a ritkán előforduló malignus fibrosus histiocytomás (MFH) betegük kórlefolását és utánkövetését ismertetik. Az MFH a beteg jobb oldali retroperitoneumát töltötte ki a jobb vese előtt. Az iv. urográfias felvételek és a CT 10 x 15 cm-es nagyságú képletként vesetumor gyanúját vetették fel, és a műtétkor derült ki, hogy a daganat retroperitonealis malignus fibrosus histiocytoma. Esetük ismeretésekor röviden áttekintik a malignus fibrosus histiocytoma storiform etiológiai vonatkozásait, klinikumát, patológiáját, a daganat diagnosztikus nehézségeit és terápiás lehetőségeit. Betegük kórlefolásának ismertetését azért tartják közlésre érdemesnek, mivel a daganat retroperitonealis elhelyezkedésű és jelentős nagyságú volt, és a műtét előtti diagnózisa nem volt bizonyított. Betegük 4 év után is tünet- és panaszmentes, a CT szerint metasztázisa nincs.

**Kulcsszavak:** malignus fibrosus retroperitonealis histiocytoma

**Retroperitoneal malignant fibrous histiocytoma.** Authors review the case history and follow-up of a rare malignant fibrous histiocytoma patient, based on the relevant literary data. The tumor filled the retroperitoneum on the right side, in front of the right kidney. Intravenous urography and computer tomography revealed a 10 x 15 cm sized mass, suspect of being a kidney tumor. Upon surgery, the tumor was found to be a retroperitoneal malignant fibrous histiocytoma. In connection to the case, a brief review is given of the storiform type of malignant fibrous histiocytoma, regarding its etiological, clinical and pathological aspects, the difficulties in diagnosis, as well as the therapeutic possibilities. Authors regard their case worthy of publication because of the retroperitoneal location and significant size of the tumor, and because of the unproven diagnosis prior to surgery. Even after 4 years the patient is symptom- and complaint-free, and CT has revealed no metastases.

**Key words:** retroperitoneal malignant fibrous histiocytoma

A malignus fibrosus histiocytoma – a továbbiakban MFH – fogalma 1963-ban került bevezetésre Ozzello és mtsai által, majd később O'Brien, Stout és Lattes alkalmazták az MFH újabb típusaira. A daganat az idős felnőttek tumora, az összes rosszindulatú daganatok 0,5%-a (6, 9, 18–20, 25).

A tumor ritka, kötőszöveti eredetű, mely néha a retroperitonealis térben is előfordul (1). Ilyen esetben primer vesetumorok diagnosztizálható.

Az alábbiakban egy betegünk kórlefolását ismertetjük, akinek a jobb veséje előtt-alatt elhelyezkedő retroperitonealis tumorát (MFH) távolítottuk el, az ép vesét megőriztük. Betegünk kórtörténetét azért tartjuk közlésre érdemesnek, mivel a daganat ritka, jelentős nagyságot ért el, diagnosztizálása nem könnyű a korszerűbb vizsgálati eljárásokkal sem, de a kórszövetetani elkülönítése is nagy felkészültséget igényel.

## Esetismertetés

V. H. 74 éves nőt betegeket más intézet belgyógyászati osztályáról vettük át 1994. április 22-én, ahol diffúz hasi panaszok, puffadás, teltségérzés és étvágytalanság miatt vizsgálták, és vesetumort találtak.

A köldöktől jobbra ökölnyi terimét tapintottunk, mely a vesével együtt a légzéssel kitért. Laboratóriumi leleteiből csupán a gyorsult vvt. süllyedés (65 mm/h) érdemes említésre.

Az ultrahangvizsgálat a jobb vesével összefüggő 100 x 150 mm-es vegyes echoszerkezetű solid képletet mutatott.

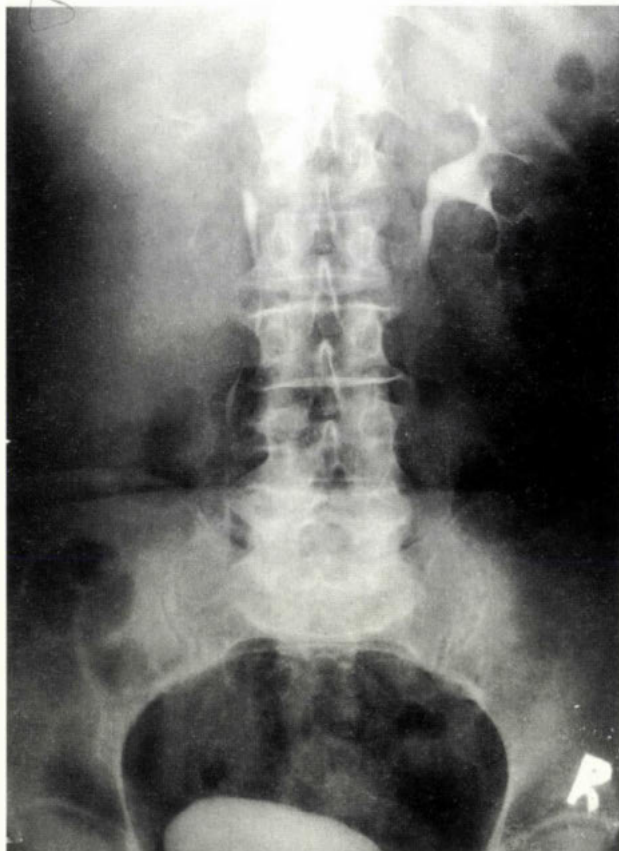
Iv. urográfia: a jobb oldali veseágyat egy hatalmas tumoros képlet tölti ki, mely hossz tengelyében a LI. csigolya jobb processus transversus síkjától a LV. csigolya felső zárólemezeinek pereméig ér. Paralumbalis ureter dislocatiót okozva a laterális hasfalig terjed. A képlet komprimálja, de diszlokálja is a vese középső kehelycsoportját, kevés kontrasztanyag-kiválasztás a felső kehelycsoportokban megfigyelhető, de ezek is deformáltak. Bal oldalon ép üregrendszer és ureter telődik (1. ábra).

Hasi CT: a jobb vese felső pólusa ép, ebből kiindulóan egy hatalmas 10 x 15 cm-es tumoros képlet tölti ki a veseágyat. A tumor felfelé a májszél alá ér, a nagyerek környezete szabadnak tűnik. Radiológiai vélemény: Tu. renis l. d. (2. ábra).

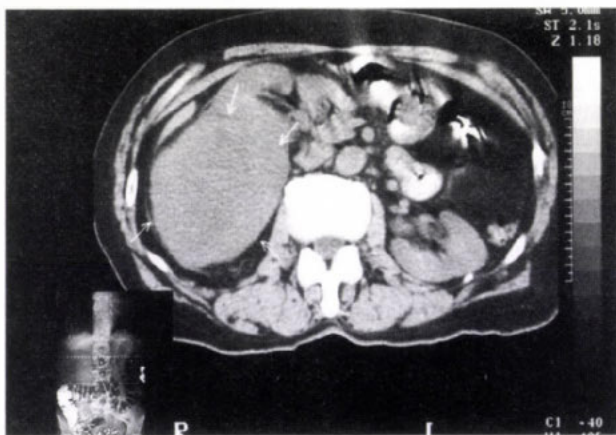
Az elvégzett vizsgálatok adatai miatt 1994. április 27-én ferde lumbalis metszésből feltártuk a jobb oldali veseágyat, ahol egy csecsemőfejnyi tumort minden nehézség nélkül preparálva – mintegy tokba foglalva – kiemeltünk és eltávolítottunk. A daganat a vese előtt és alatt foglalt helyet. Az eltávolított tumor elvékonyodott függesztő szalagja a vese Gerota fasciáján tapadt. Az ép jobb oldali vesét megőriztük.

Szövetetani leírás: makroszkóposan 890 g tömegű 16 x 13 x 10 cm-es szakadozott rostos tokkal, illetve zsírszövettel körülvelt képlet. Metszészínen vésére jellemző szövet nem látszik. A szövetdarabok széli részén szürkésfehér, helyenként nyákos jellegűek, centrálisan az állomány necroticusnak imponál, zölde-sárga-barnás.

Mikroszkóp alatt rostos tokkal körülvelt daganatszövet látható. A daganatsejtek nagy része megnyúlt, orsó alakú kötegekbe rendeződik, helyenként storiform structurát hoznak létre, a sejtek nagyfokú polimorfiaát, atypiaát mutatnak, közöttük



1. ábra: Iv. urográfia: a jobb oldali veseágyat egy hatalmas tumoros képlet tölti ki

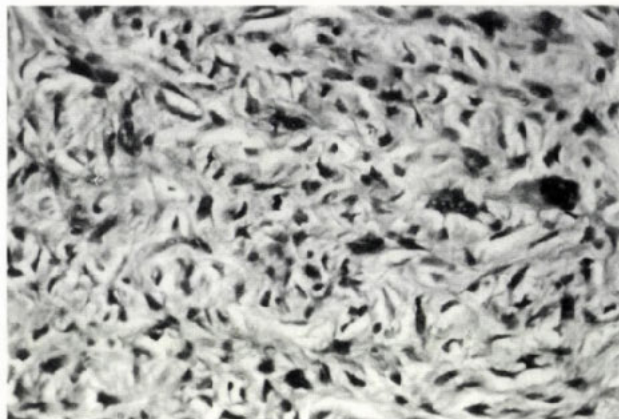


2. ábra: Hasi CT: a jobb vese felső pólusa ép, ebből kiindulóan egy hatalmas 10 x 15 cm-es tumoros képlet tölti ki a veseágyat

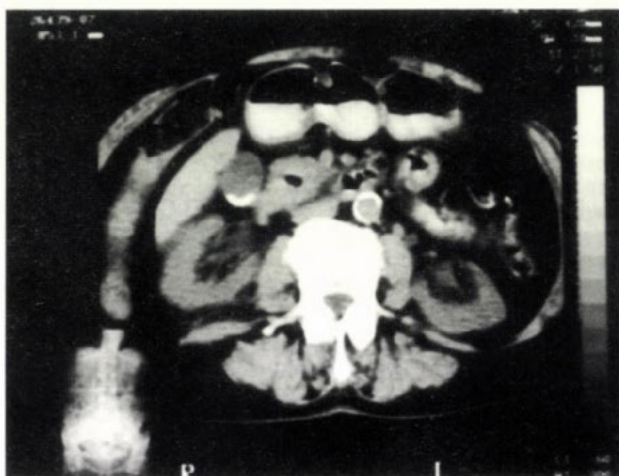
számos osztódó alak látszik. Ezen orsó alakú daganatsejtek között több helyen góccokban széles, halvány citoplazmájú histiocytar sejtek is megfigyelhetők. Több helyen többmagvú óriássejtek is látszanak. *Dg.: Malignus fibrosus histiocytoma, storiform típus (3. ábra).*

A beteg a műtét utáni 10. napon távozott. Három hét múlva az onkológus javaslatára sugárkezelést kezdtek el, melyet azonban hányinger, hányás miatt felfüggesztettek.

Félévenként ellenőriztük, kóros eltérést nem találtunk. Négy év után CT-kontroll történt, s ekkor mindkét oldalon jó kiválasztást és ép veseüregrendszerrel találtunk. Lokális recidívát nem látunk (4. ábra). Laboratóriumi leletei kóros eltérést nem mutattak.



3. ábra: Kifejezett magpolymorphiát mutató orsó alakú sejtek és többmagvú daganatsejtek (H. E. 330x)



4. ábra: Kontroll CT 4 év után: mindkét oldalon jó kiválasztást és ép veseüregrendszerrel találtunk, lokális recidívát nem észleltünk

## Megbeszélés

Az MFH vegyes szerkezetű tumor, mely fibroblast- és histiocytaszerű sejteket tartalmaz, változó mértékben. Több-kevesebb daganatos óriássejt, néha gyulladásos sejtek, valamint xanthomasejtek lehetnek még a tumorszövetben (13, 17, 21, 24, 25). Myxoid állomány és elasztikus rostok tarkíthatják a daganatszerkezetet (29, 30).

Mindezen elemek jelenléte vagy hiánya, keveredési mértéke sokféle változatot idézhet elő: néhány szerző (4, 6, 22) több alcsoportot is jelöl – pl. a sejtípus szerint több mint 30 féle alakot írtak le –, általában azonban 3 fő forma különböztethető meg:

1. storiform típus;
2. pleiomorph típus;
3. fascicularis típus.

Az 1. csoportra a sejtek örvényszerű elhelyezkedése jellemző. Néha monomorph szerkezetű. A pleiomorph típus különböző nagyságú, alakú, bizarr sejteket tartalmaz. Rhabdomyosarcomával, liposarcomával tévesztethető össze. A 3. típus köteges szerkezetű (9–11).

E ritka tumor hisztogenezisééről kevés adat ismert, sokan pluripotens mesenchymalis eredetűnek tartják (13, 20), mások histiocytából származtatják (8, 9, 12–15, 22, 27–29).

Az MFH a leggyakrabban a 70 év feletti korban alakul ki, 40. életév előtt ritkábban fordul elő (9). Betegünk 74 éves volt a daganat felismerése idején.

Etiológiáját tekintve kevés adat áll rendelkezésünkre. Szerepet tulajdonítanak az irradiációnak, amely után több év múlva is kialakulhat az MFH. Etiológiai tényezőknek látszik a napsugárzás, a kémiai anyagok, mint pl. a fenacetin. Kialakulhat Hodgkin-kór, melanoma multiplex után, 10%-ban más daganatot követően. Állatkísérletben macrophaggal transzformált SV 40 vírussal. Csontban MFH jöhet létre csontinfarktusból (7, 9). Több szerző alig eltérő adatai szerint 64%-ban férfiakban, 36%-ban nőkben fordul elő (7, 8, 20).

A daganat helyét tekintve az alsó végtagokon 49, az alkarokon 16, a felkarokon 19%-ban fordul elő. A retroperitoneumban, illetve a hasüregben 16, a combokon egyedül, vagy mindkettőn 30, míg a kezeken, lábakon 5%-ban jelenik meg az MFH (2, 9, 21).

A tumor legtöbbször fájdalomtalan csomóként észlelhető a végtagokon. Hónapokon, sőt éveken át is fájdalomtalan maradhat. Ha a retroperitoneumban, vagy a hasüregben alakul ki, a térfoglalásnak megfelelő tüneteket okozza: kellemetlen feszülő érzés, varicocele, hernia, de kísérheti gyorsult sülyedés, fogyás és láz is (2, 4, 9).

Ha az MFH a nyakon alakul ki, hyperglykaemia, hyperinsulinaemia jelentkezik, mivel a tumor inzulinszerű anyagot is termel. Megfigyeltek tüdőmetasztázist is, mielőtt a beteg csontdaganatát felfedezték volna (5, 6, 22, 30). Betegünk tumora a retroperitoneumban jött létre, tünetei megegyeztek az irodalmi adatokban ismertekkel. Sülyedése emelkedettebb volt (1, 5, 15). A tumor nagysága feljogosít azon feltételezésre, hogy a daganat már több éve fejlődött.

Mint más tumor, az MFH is elsősorban a regionális nyirokcsomókban képez áttétet. Az áttét az eredeti daganathoz hasonló, ritkán azonban storiform típusú lesz és általában gyulladásos elemeket is tartalmaz (5, 6, 28).

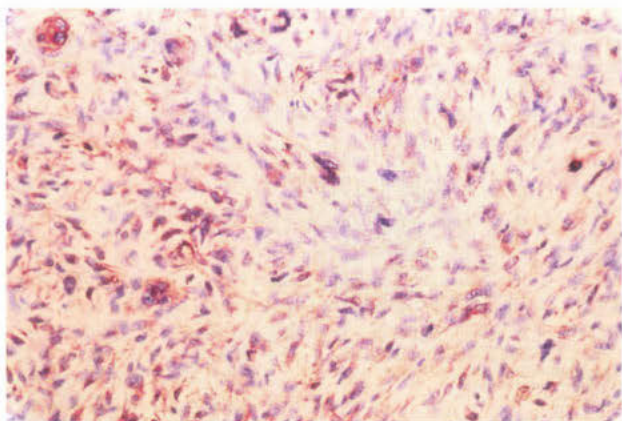
Differenciáldiagnózis: nagyon nehéz különbséget tenni az MFH valamennyi formája és az egyéb rosszindulatú daganatok között, a sejtek polymorfizmusa miatt. Ugyancsak nehézséget okozhat a polymorph MFH és a liposarcoma, rhabdomyosarcoma elkülönítése. Bizonyos anaplasticus, pleiomorph carcinomák esetén is nehéz lehet a differenciáldiagnózis (19, 24). Az elkülönítésben segítségül szolgálnak a különböző festések, hisztokémiai vizsgálatok (5. ábra), illetve az elektronmikroszkóp használata (3, 16, 17, 26, 27).

Ritkábban az MFH diffúzan befogja a nyirokcsomókat, ekkor kell elkülöníteni a Hodgkin-kórtól (9, 12, 17–19).

Az MFH sok esetben más daganatokkal együtt jelenik meg, pl. gastrointestinalis, vese-, illetve malignus bőrdaganattal. Néha az MFH után akár 2–11 évvel később alakul ki malignus tumor. Az is előfordult, hogy az irradiatio után 6 évvel jelent meg az MFH (9, 21, 30).

Bertoni és mtsai 37,5%-ban észlelt recidívát, egy esetben 28 nappal a kezelés után (9).

Az 5 éves túlélés Pezzi és mtsai szerint 36% (20), Enzinger 25%-os recidívát talált és a metasztázisképződés



5. ábra: Vimentinnel végzett immunhisztokémiai reakció. A daganatsejtek plazmájában intenzív pozitívítás

34%-os volt (9). A szerzők anyagának gyógyulási aránya 50%-os volt. Távoli áttét a tüdőben 90, csontban 8, a májban 1, nyirokcsomókban 35%-ban volt észlelhető (2, 3, 9).

A metasztázis kialakulása arányos a tumor mélységével, nagyságával és grade-jével. Általában minél felszínesebb a daganat, annál jobb a prognózis. Pl. ha az MFH subcutan elhelyezkedésű s a fasciával nem kapcsolódott össze, metasztázis nincs (28). E tekintetben analógia áll fenn az atípusos fibroxanthoma és az MFH storiform típusa között. Ha az MFH átszövi a subcutist és a fasciát, az esetek 27%-ában metasztázis is van. Ha a vázizomzatot is érinti, az áttét 43%-os valószínűségű (21, 22, 30). A tumor nagyságával is arányos a prognózis (21). Ha a daganat 5 cm-nél kisebb 82%, 5–10 cm-ig 68%, 10 cm felett 51%-os az 5 éves túlélés. Természetesen a gyógyulási arány az MFH grade-del is arányos. Pezzi és mtsai közepes grade esetén (Grade II.) figyeltek meg 80%-os túlélést, grade III-tól pedig 60%-os volt a túlélés. A distalis elhelyezkedésű daganatok jobb prognózisúak. Az érinvázió, a tumornecrosis s a helyi recidíva rossz kiementelt jelez (9, 23, 25).

Összegezve, az MFH prognózisa szorosan összefügg a hisztológiai malignitás grade-jével, a daganat nagyságával, mélységével és elhelyezkedésével, valamint a sejt típusával (9, 15, 18, 25, 26).

A szerzők szerint jobb a prognózis és kevesebb vagy nincs áttételképződés a myxoid és a gyulladásos sejteket tartalmazó MFH esetében, mint az egyéb sejteket tartalmazó daganatok jelenlétekor (9, 20).

Az MFH gyógykezelésében – így a storiform típusban is – sebészi radikalitás javasolt. Radioterápiát és citosztatikus kezelést is alkalmaznak egyedül és palliatív módon is. De van szerző, aki a gyógykezelésre egyszeri nagy adagú mustárnitrogént javasolt (5, 6, 25).

Betegünk a jelentős nagyságú storiform típusú MFH eltávolítása után 4 évvel, valamint sugárkezelést követően tünet- és panaszmentes.

**IRODALOM:** 1. Ackermann, L. V.: Tumors of the retroperitoneum, mesentery and peritoneum. Washington, DC, AFIP Fascicle, 1954, 25–32. old. – 2. Bertoni, F., Capanna, R., Biagini, R. és mtsai: Malignant fibrous histiocytoma of soft tissue: an analysis of 78 cases located and deeply seated in the extremi-

ties. *Cancer*, 1985, 7, 356–363. – 3. *Binder, S. W., Said, J. W., Shintaku, I. P. és mtsai*: A histiocyte-specific marker in the diagnosis of malignant fibrous histiocytoma: use of monoclonal antibody KP-1 (CD68). *Am. J. Clin. Pathol.*, 1992, 97, 759–768. – 4. *Ejoji, M., Hashimoto, H., Iwasaki, H.*: Malignant fibrous histiocytoma: a clinicopathologic study of 130 cases. *Acta Pathol. Jpn.*, 1980, 30, 727–736. – 5. *Enzinger, F. M.*: Recent developments in the classification of soft tissue sarcomas. In: *Management of primary bone and soft tissue sarcomas*. Chicago, Year Book Medical Publisher, 1977, 74–89. old. – 6. *Enzinger, F. M.*: Malignant fibrous histiocytoma 20 years after Stout. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1986, 10 (suppl. 1), 43–48. – 7. *Eriksson, M., Hardell, L., Berg, N. O. és mtsai*: Soft tissue sarcomas and exposure to chemical substances: a case referent study. *Br. J. Indust. Med.*, 1981, 38, 27–38. – 8. *Feldman, F., Norman, D.*: Intra- and extraosseous malignant histiocytoma (malignant fibrous xanthoma). *Radiology*, 1972, 104, 497–508. – 9. *Enzinger, F. M., Sharon, W. W.*: Soft tissue tumors. Third Edition. Mosby-Year Book, Inc. 1995, 351–377. old. – 10. *Fletcher, C. D.*: Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma: fact or fiction? A critical reappraisal based on 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1992, 16, 213–228. – 11. *Fu, Y. S., Gabbiani, G., Kaye, G. I. és mtsai*: Malignant soft tissue tumors of probable histiocyte origin (malignant fibrous histiocytomas): General considerations and electron microscopic and tissue culture studies. *Cancer*, 1975, 35, 176–198. – 12. *Hughes, J. P., Mills, N. L., Lynch, R. C. és mtsai*: Malignant fibrous histiocytoma. *South. Med. J.*, 1975, 68, 1219–1222. – 13. *Kauffman, S. L., Stout, A. P.*: Histiocytic tumours (fibrosus xanthoma and histiocytoma) in children. *Cancer*, 1961, 14, 469–482. – 14. *Kyriakos, M., Kempson, R. L.*: Inflammatory fibrous histiocytoma: An aggressive and lethal lesion. *Cancer*, 1976, 37, 1584–1606. – 15. *Lattes, R.*: Proceedings of the 39th Annual Anatomic Pathology Slide Seminar of the American Society of Clinical Pathologists, Chicago, Ill. 1973 (Case 14), 45–54. old. – 16. *Leak, L. V., Caulfield, J. B., Burke, J. F. és mtsai*: Electron microscopic studies on a human fibromyxosarcoma. *Cancer Res.*, 1967, 27, 2612–2685. – 17. *Morales, A. R., Fine, G., Horn, R. C. Jr.*: Rhabdomyo-

sarcoma: An ultrastructural appraisal. *Pathol. Ann.*, 1972, 7, 81–106. – 18. *O'Brien, J. E., Stout, A. P.*: Malignant fibrous xanthomas. *Cancer*, 1964, 17, 1445–1458. – 19. *Ozzello, L., Stout, A. P., Murray, M. R.*: Cultural characteristics of malignant histiocytomas and fibrous xanthomas. *Cancer*, 1963, 16, 331–344. – 20. *Pezzi, C. M., Rawling, M. S. Jr., Esagro, J. J.*: Prognostic factors in 227 patients with malignant fibrous histiocytoma. *Cancer*, 1992, 69, 2098–2118. – 21. *Rydholm, A., Syk, I.*: Malignant fibrous histiocytoma of soft tissue: correlation between clinical variables and histologic malignancy grade. *Cancer*, 1986, 57, 2323–2334. – 22. *Rooser, B., Willen, H., Gustafson, P. és mtsai*: Malignant fibrous histiocytoma of soft tissue: A population-based epidemiologic and prognostic study of 137 patients. *Cancer*, 1991, 67, 499–506. – 23. *Soloman, M. P., Sutton, S. L.*: Malignant fibrous histiocytoma of the soft tissues of the mandible. *Oral Surg.*, 1973, 35, 653–666. – 24. *Soule, E. H., Enriquez, P.*: Atypical fibrous histiocytoma, malignant fibrous histiocytoma, malignant histiocytoma, and epithelioid sarcoma. *Cancer*, 1972, 30, 128. – 25. *Stout, A. P., Lattes, R.*: Tumors of the soft tissues, Fascicle 1, Atlas of Tumor Pathology, 2nd ser. Washington, D. C., Armed Forces Instit. of Pathology, 1967, 39–48. old. – 26. *Taxy, J., Battifora, H.*: Malignant fibrous histiocytoma: A clinicopathologic and ultrastructural study. *Cancer*, 1977, 40, 254–267. – 27. *Tetu, B., Lacasse, B., Bouchard, H. L. és mtsai*: Prognostic influence of HSP-27 expression in malignant fibrous histiocytoma: A clinicopathological and immunohistochemical study. *Cancer Res.*, 1992, 52, 2325–2334. – 28. *Wassermann, T. H., Stuard, I. D.*: Malignant fibrous histiocytoma with widespread metastases: Autopsy study. *Cancer*, 1974, 33, 141–146. – 29. *Weiss, S. W., Enzinger, F. M.*: Myxoid variant of malignant fibrous histiocytoma. *Cancer*, 1977, 39, 1672–1685. – 30. *Weiss, S. W., Bratthauer, G. L., Morris, P. A.*: Postirradiation malignant fibrous histiocytoma expressing cytokeratin: implications for the immunodiagnosis of sarcomas. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1988, 12, 554–562.

(Csata Sándor dr., Budapest, 100, Pf. 10. 1476)

## 3M™ Littmann™ fonendoszkópok



- ♥ Kiváló akusztika
- ♥ Ergonomikus design
- ♥ Precíziós kivitel
- ♥ 3 év garancia

Ajándékkajció februárban  
a Magyar Medica kiállításon és  
a REXTRA szaküzletekben, amíg a készlet tart!

INFORMÁCIÓ: 338-9574



„Kicsi és nagy”  
szívekhez

3M Egészségügy



# Telviran<sup>®</sup>

aciklovir

400 mg tabletta  
200 mg tabletta  
5% krém

**ÚJ!**

Közgyógyellátottak részére  
terítésmentesen rendelhető

Az elérhető,  
hatékony terápia,  
ami csak

a vírusokat teszi tönkre...

További információ



EGIS Gyógyszergyár Rt.  
Termék Osztály  
tel :260-2282 fax: 265-2192

Kérjük olvassa el az alkalmazási előírást!

# ÖSZTÖNDÍJ-FELHÍVÁS

A francia köztársasági elnök felesége Madame Jacques Chirac 1990-ben hozta létre a „Le PONT NEUF” (ÚJ HÍD) egyesületet, amelynek célja a közép- és kelet-európai valamint a francia fiatal értelmiségiek közötti kapcsolatok fejlesztése. A különféle egyetemi ösztöndíjak és a fiatal művészeket támogató programok mellett orvosoknak, illetve orvostanhallgatóknak két-három hónapos franciaországi, párizsi kórházi gyakorlat végzésére ad lehetőséget az egyesület. A „Le PONT NEUF” egyesület egyik fő támogatója, a CHINOIN többségi tulajdonosa, a SANOFI gyógyszergyár.

## **Pályázati feltételek**

- 35 év alatti kor,
- orvosi diploma, vagy az orvostanhallgatóknál a szakdolgozat témája,
- részletes munkaterv, amelynek megvalósítására egy párizsi, vagy Párizs környéki állami kórházban kerülne sor. A munkaterv legyen hasznos a pályázó országának egészségügye szempontjából és a későbbiekben legyen megvalósítható.

## **Ösztöndíjak jellege**

- Az ösztöndíj időtartama 2-3 hónap és fedezi a szállás-, valamint a megélhetési költségeket. A „Le PONT NEUF” egyesület a biztosítás költségeit is magára vállalja.
- A gyakorlatra szeptember és december között párizsi, vagy Párizs környéki kórházban kerül sor.
- Az odaút és visszaút költségei az ösztöndíjast terhelik.

## **Bírálóbizottság**

Az ösztöndíjakról az orvostudomány képviselőiből, a „Le PONT NEUF” egyesület és a Lengyel származású Orvosok Egyesületének tagjaiból álló bizottság dönt.

## **Pályázati anyag**

A pályázatnak az alábbi dokumentumokat kell tartalmaznia:

- önéletrajzot, amelyben részletesen esik szó a tudományos tevékenységről,
- az orvosi diplomát, vagy oklevél másolatát, illetve más a szakképzettséget igazoló okiratot (hitelesített francia fordításban),
- ajánlólevelet munkahelyi, vagy egyetemi vezetőtől,
- magát a pályázatot (francia fordításban), amelynek tartalmaznia kell az eddig elvégzett munkák rövid összefoglalását, illetve a franciaországi gyakorlat pontos feladattervét,
- megfelelően kitöltött és aláírt pályázati nyomtatványt,
- a Francia Nagykövetség által kiadott, a pályázó nyelvismeretét igazoló papírt,
- a kifogástalan egészségi állapotot igazoló egészségi bizonyítványt, és 2 darab fényképet.

## **Kötelezettségek**

- A gyakorlat befejezésekor átfogó beszámolót kell írni, amelyet el kell juttatni az Association „Le PONT NEUF” egyesülethez.
- A munkatervben végzett tevékenységről szóló esetleges publikációban meg kell említeni a „Le PONT NEUF” egyesület nevét.
- Részvétel az ösztöndíj-átadási ünnepségen és az azt követő sajtókonferencián.

**A pályázatok leadási határideje: 1999. április 15.**

**A pályázatokat a következő címre kell elküldeni:**

**Association „Le PONT NEUF” 31, rue du Pont Neuf, 75001 Paris, France**

**sanofi**

**CHINOIN**

## Diabetológia

**Egy eszméletlen cukorbeteg.** Ozava, Y. és mtsai (Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japán): Postgrad. Med. J., 1998, 74, 549.

A 49 éves férfit 1995. december 25-én veszik fel eszméletlen, hypotoniás és hypothermiás állapotban. Családi kórelőzményében anyai NIDDM szerepel. Ő maga felvétele előtt 1 évvel még panaszmentes volt, ezután polyuria, polydipsia lépett fel, s 4 hónap alatt 15 kg-ot fogyott. Négy nappal intétetbe kerülése előtt torokfájás és sárga köpettel járó köhögés kezdődött, de orvos nem látta. Felvételekor mély comát, 29,2 °C rectalis hőmérsékletet, 54/26 Hgmm-es vérnyomást, 62/min szaporaságú érverést és 24/min-os légzésszámot észlelnek. Testtömeg-indexe 20, pupillái tágak, jobb oldalon renyhe fényreflexszel, ugyanakkor a mélyreflexek normálisak. Vércukorszint: 48,3 mmol/l, acetoacetat: 4540 μmol/l (norm.: 18–83), 3-hydroxy-butyrat: 10 500 μmol/l (norm.: 0–106), ketonuriával. Verőeres vérgázértékei kifejezetten metabolicus acidosisra utalnak (pH: 6,783, pO<sub>2</sub>: 133,7, PCO<sub>2</sub>: 10,9 Hgmm, HCO<sub>3</sub>: 3,4 mEq/l). A kálium- és foszfor-szint ugyancsak emelkedett volt: 6,2, illetve 2,9 mmol/l. Mellkasi radiológiai lelet: negatív, EKG: a V<sub>3-5</sub>-ben J-hullámok (ezek 32 °C alatti testhőmérsékleten lépnek fel); emellett korai pitvari contractiokat is észleltek. Kórisme: diabeteses ketoacidosis, melyhez súlyos hypothermia társul. Kezelés: külső-belső melegítés, hydratio és tartós iv. insulinbevitel. (Mittán 32°-os testhőmérséklet felett az insulinaktivitás helyreáll, figyelni kell az esetleges hypoglykaemia kivédésére is. Emellett antibioticum adása ugyancsak kívánatos.)

A ketoacidosis ritkán jár hypothermiával. Ha kialakul, hátterében az acidosis okozta környéki értágulat, a kóros plasmaosmolaritas, valamint az alacsony külső hőmérséklet áll. Ezenkívül hypothermiában fokozott a catecholamin és a cortisol elválasztás, s ez insulinresistentiához vezet. A 32 °C alatti testhőmérséklet mind az insu-

linszababradulást, mind az -activitást csökkenti, így a hypothermia maga is súlyosbítja a ketoacidosis; emellett a szívizomzatot is irritálja. Súlyos fokú hypothermiához a hideg okozta diuresis miatt hypotoniás hypotensio is társulhat, s ha a melegítés csak külsőleges, a környéki értágulat még súlyosbíthatja a hypotensiót. Végül, a hideg perifériás vér gyors shuntolás folytán a test belsejébe kerülve, a maghőmérsékletet tovább csökkentheti, ezért szükséges az egyidejű belső felmelegítés is (meleg iv. folyadékbevitel + gyomoröblítés meleg folyadékkal). Természetesen fontos a további hővesztés megakadályozása és a szövetek oxygenisatiojának állandó biztosítása is.

Betegüket egyensúlyban lévő anyagcserével bocsátották el, NIDDM-je miatt étrendre és antidiabeticumra állítva.

Major László dr.

**Diabetes-gondozás az alapellátásban: randomizált kontrollált vizsgálatok metaanalysise.** Griffin, S. (Primary Medical Care Group, University of Southampton, Southampton, Egyesült Királyság): Brit. Med. J., 1998, 317, 390.

Széles körben elismert az alapellátás fontossága a diabetes-gondozásban. Az Egyesült Királyságban 1970 óta egyre több családorvos vállalja fel ezt. E gondozás társadalmi értékelése nem egységes. Az alapellátásban a kielégítő nyomon követés távolról sem volt általános, bár némely esetben a körzeti orvosok által végzett gondozás eredménye nem maradt el a kórházi kollégák munkájának színvonala mögött.

Jelen közlemény célja a cukorbeteg kórházi, illetve családorvosi gondozásáról megjelent valamennyi randomizált vizsgálat azonosítása és kiértékelése, hogy – az azonosított vizsgálatok metaanalysise révén – összehasonlítsák a kórházi és az alapellátás hatékonyságát, valamint, hogy feltárják az egyes vizsgálatok közötti eltéréseket.

Annak megállapítására, hogy a kapott eredmények kellően megalapo-

zottak-e, randomizált hatásvizsgáló modellt alkalmaztak és az összehasonlítások nevezőiben szereplő számot a randomizált személyek számával, illetve azon személyek számával helyettesítették, kikkel kapcsolatban a várt eredményt kapták. Azt is vizsgálták, hogy az orvos-beteg együttműködés során alkalmaztak-e számítógépet vagy sem. Előbbi esetben a központi computer a családorvost és a beteget egyaránt jegyzőkönyvszerű felülvizsgálatra ösztönözte.

**Eredmények.** Bár több, mint 1200 tanulmányt sikerült azonosítaniuk, ám közülük csak 5 felelt meg a metaanalysiseben foglalt feltételeknek. A randomizáció mind az 5 vizsgálat esetén kielégítő volt, ám a vizsgálatok rövid időszakokra korlátozódtak, közülük mindössze egy tartott 2 évnél hosszabb ideig. Összesen 1058 diabetes intézetben megfordult beteg volt hajlandó együttműködni a folytatandó ambulans felülvizsgálatban, illetve az alapellátáson belüli nyomon követés vizsgálatban. Két, az 1980-as években napvilágot látott tanulmány értékelte a hagyományos – tehát computer alkalmazása nélküli – alapellátásos gondozást, két további pedig már foglalkozott a számítógépes ösztönzés rendszerével, egy, a Hoskins és mtsai által írt még újabb cikk pedig összehasonlította a hagyományos és a computeres alapellátásos gondozást a kórházi gondozással. Azon 4 tanulmányban, melyekben meg volt adva a vizsgált betegek kora és neme, az átlagéletkor 58,4 év volt s az egyes csoportok között nem volt significans eltérés. A vizsgáltak 44,2%-a volt nő, s az összes beteg mentes volt a diabeteses eredetű „significans komplikációtól”, állapotuk nem volt „súlyosnak” mondható, s csak kis hányaduk (12,2%) kapott insulint.

### Metaanalysise

**a) Metabolicus kontroll.** E tekintetben nem volt significans különbség az alapellátáson belüli és a kórházi gondozás között.

**b) Mortalitás.** A Hoskins vizsgálatból kizártak 2, időközben meghalt beteget, kezelési csoportjukról nincs beszámoló. A többi tanulmány megírásakor összesen 84 beteg halt meg, lényegesen többen az alapellátásos csoportból (valószínűségi arányszám: 1,75 vagyis: 1,1–2,74). A mortalitás továbbra is significansan magasabb maradt az alapellátásban.

c) A nyomon követés elmaradása. Az alapellátásból választott betegek nagyobb valószínűséggel tűntek el a nyomon követéses vizsgálatok számára; valószínűségi arányszám: 3,05 (2,15–4,33).

d) Kórházi felvétel. Erről csak 2 tanulmány szolgált használható adatokkal: a régebbi keletű a kórházi kezelést, az újabb a számítógépes ösztönzésre támaszkodó alapellátást részesítette előnyben. Emellett a DICE (= diabetes integrated care evaluation) tanulmány szerint nem volt significans különbség az alapellátásos, illetve a kórházi gondozás között a rendkívüli consilium vagy a cukorbeteg miatti kórházba utalás tekintetében.

e) Vérnyomás. A systolés és diastolés érték tekintetében nem volt eltérés a vizsgált két, különböző kezelést kapó csoport között, melyekben vizsgálták ezt a paramétert is.

f) Felülvizsgálat, beutalás. Két újabb keletű tanulmány kimutatta, hogy a computeres csoportban gyakoribb volt a felülvizsgálat, mint a kórházi ambulanciákon, továbbá itt a vércukorszintet is gyakrabban ellenőrizték; ugyanakkor ritkábban utalták a beteget dieteticushoz. A nem kórházi csoportból gyakrabban kerültek pedikűröshöz. Az összesített adatok azonban nem megbízhatók, mivel a 2 vizsgálat ebből a szempontból egymásnak ellentmondó eredményekre jutott.

g) Költségek. Az egyes tanulmányok ilyen adatait nem lehetett összevetni, bár az ezzel foglalkozó mindkét összeállítás az alapellátás alacsonyabb költségeiről számolt be: a hagyományos házi orvosi gondozás mintegy feleannyiba került.

h) Alcsoportok szerinti elemzés. A számítógépes ösztönzőrendszer hatékonyságát vizsgáló tanulmányok szerint az alapellátások eredményesebbek voltak: alacsonyabbak voltak a vércukorszintek és a nyomon követés elmaradása is lényegesen ritkábban fordult elő. Ugyanakkor a halálozási arány hasonló volt az intézeti gondozásban részesülőkhöz képest: valószínűségi arányszám 1,06 (0,53–2,11).

h) Általánosíthatóság. A tanulmány által vizsgált populáció az intézeti betegeknek 38–88%-át képviselte. Ezenkívül az alapellátásban résztvevők reprezentativitása változó volt az esetenkénti 3 házi orvos bekapcsolódá-

sától egészen a környék összes házi orvosának részvételéig.

i) A heterogenitás forrásai. Az ösztönző gondozásra vonatkozó vizsgálatok az elmúlt 5 évre terjedtek ki, de egy nemrég megjelent tanulmány mindkét csoportot vizsgálta: az ösztönzött gondozási csoportot, melynek eredményei jobbak voltak, illetve olyan rutinszerű alapellátásos csoportot, melyben meglehetősen szerény eredmények voltak. Jóllehet a családorvosok által nyújtott gondozás sokat javult az elmúlt 20 év folyamán, az idő önmagában nem indokolja a heterogenitást, a központi ösztönzés pedig – úgy tűnik – további előnyökkel jár.

j) A metaanalysis egyéb korlátai. Complex, többváltozós és a halálozási arány vagy a vércukorszint ellenőrzés között nem valószínű a lineáris kapcsolat, így a metaanalysis a becslések pontatlanságnak veszélyét rejti magában. Azonban biztató tény, hogy az ottani megállapítások egyeznek a korábban ismertettekkel. Lehet, hogy a hagyományos (= nem számítógépes) szakirodalmi áttekintés és néhány kulcsfontosságú eredmény metaanalysises kontrollja kiegyensúlyozott perspektívát biztosít. A metaanalysis felnagyíthatja az eredeti közlemények egyoldalúságait és egyforma jelentőséget tulajdonít a kiváló és a közepes tanulmányoknak.

h) A vizsgálatok korlátai. Kérdés, hogy az itt közölt eredmények fenntarthatók-e hosszú távon is. Nyilvánvaló, hogy 14 évvel ezelőtt Cardiffban a betegek 5 év elteltével állapotuk rosszabbodására számíthattak. Tekintve, hogy egyik tanulmány sem terjedt ki 2 évnél hosszabb időtartamra, további kutatásokra van szükség. Továbbra is tisztázatlan, hogy az egyes folyamatok mértékének a jelen közleményben feltárt eltérései mennyire befolyásolják a diabetes feltartózatlan progresszióját. Mégis fontos, hogy e költséges és mindinkább elterjedőben lévő betegség gondozásának megvalósítása igen lényeges. Az orvos és a beteg együttműködésén alapuló gondozás kimerítő taxonómiaja és értékelése még várat magára. Ki kell deríteni, hogy ennek melyek a legfontosabb tényezői.

Az egészségügyi szolgáltatások minőségi változásai azt célozzák, hogy az emberek egészségesebbé váljanak. Különösen így van ez a macrovascu-

laris eredetű betegségek rizikófaktorainak csökkentése esetén. Az alapellátásos gondozás – úgy tűnik – népszerű a betegek körében, még akkor is, ha a mérési eredmények legtöbbször elmarad az optimálistól. Ezek némelyike fontosabbnak bizonyult a metabolikus kontrollban annak megítélésében, hogy az egyes gondozási rendszerek mennyire hatékonyan segítik a beteget az életüket végigkísérő állapot kezelésében az azzal való együttélésben.

Végül még egyszer kimelendő, hogy a beteg és orvosára egyaránt ösztönzőleg ható központi computeres memória révén a gondozás színvonala – legalábbis rövid távon – eléri vagy meg is haladja az ambulans kórházi gondozását.

Major László dr.

## Terápiás kérdések

**Cardiovascularis betegség és rizikófaktorok. Különböző, széles körben elfogadott koleszterin-szűrési és kezelési irányelvek alkalmazása felnőtt brit populációban.** Unwin, N. és mtsai (Depts of Medicine and Epidemiology and Public Health, University of Newcastle, Medical School, Newcastle): *BMJ*, 1998, 317, 1125.

Az utóbbi időben jelentős erőfeszítések történtek arra, hogy az orvosok megismerjék és alkalmazzák az ischaemiás szívbetegség (ISZB) megelőzésére kidolgozott irányelveket. Ezen, főként a szűrés és a hyperlipoproteinaemiás betegek kezelésére vonatkozó ajánlások között jelentős eltérések is vannak, amiket eddig nem tanulmányoztak. A szerzők egy populációs vizsgálatuk (Newcastle Heart Project) 25–64 éves lakosainak (322 férfi és 319 nő) eredményeire alkalmazták 4 különböző, széles körben elfogadott és javasolt ajánlás (a Brit Hyperlipidaemia Társaság, a British Drugs and Therapeutics Bulletin, az Európai Atherosclerosis Társaság és az Amerikai Nemzeti Koleszterin Nevelési Program) elveit. A vizsgálatban résztvevőkön a lipidszint meghatározáson kívül 2 külön ajánlás alapján történt a hypertonia és a pozitív családi anamnézis meghatározása, a családorvos adatai alapján diabetes mellitus, ISZB és más érbetegség fenn-

állása, kikérdezés alapján a dohányzási szokások és a posztmenopauzális állapot, 30 kg/m<sup>2</sup>, vagy magasabb testtömeg-index esetén az obesitas megállapítása.

A British Drugs and Therapeutics Bulletin elvei szerint a férfiak 5,3%-ában (95%-os konfidencia intervallummal 2,9–7,7%), a nők 3,3%-ában (1,5–5,3%) ajánlottak kezelést (először diétázást, majd, ha a célértékeket nem érik el, gyógyszeres kezelést). A Brit Hyperlipidaemia Társaság szerint a férfiakon 4,6% (2,3–6,9%), a nőknél 2,8% (1,0–4,6%), az Európai Atherosclerosis Társaság a férfiakon 23% (18,4–27,6%), a nőknél 10,6% (7,3–14,0%), a Nemzeti Koleszterin Nevelési Program a férfiakon 37,2% (31,0–43,5%), a nőknél 22,2% (17,6–26,8%) arányban javasolt kezelést. Megállapítható, hogy igen jelentős eltérések voltak a kezelésre ajánlott arányok tekintetében. A kezelést igénylők száma a Brit Hyperlipidaemia Társaság elvei szerint volt a legalacsonyabb, s hasonló a British Drugs and Therapeutics Bulletin alapján. Az is megállapítható volt, hogy a százaléktértek hasonlósága ellenére nem ugyanazokra vonatkoztak az ajánlások, csak a betegek mintegy fele esett mindkét csoportban a kezelésre javasoltak közé.

Szelektív szűrést a négyből csak két ajánlás tart célszerűnek: a Brit Hyperlipidaemia Társaság az első szinten a vizsgálatban részt vett férfiak 7,1%-ában, a harmadik szinten 56,7%-ában, a nők esetében első szinten 4,4%, harmadik szinten 54,4%-ban; a British Drugs and Therapeutics Bulletin elvei szerint a férfiakon 22,2%, a nőknél 12,2%-ban történt volna meg a szűrés.

A szerzők azt gondolják, hogy az ajánlások nem bizonyítékokon alapulnak, s ebből ered a nagyfokú variabilitás. Sürgetik az Egyesült Királyságban olyan, mindenki által elfogadott és alkalmazott irányelvek kifejlesztését, melyek a költséghatékonyságot is figyelembe veszik.

Márk László dr.

**ACE-gátló szedése – súlyos angiooedema.** Murray, A., Crowther, J. (Department of Otolaryngology, Victoria Infirmary, Glasgow, Skócia): Postgrad. Med. J., 1998, 74, 571.

Az ACE-gátlók használata 1980-as bevezetésük óta gyakorivá vált, mind hypertóniásokon, mind szívelégtelenségben szenvedőkön. E készítményeknek nincs sok mellékhatása, azonban közülük kiemelkedik 0,1–0,2%-os gyakorisága ellenére is az angiooedema, a bőr- és a bõralja (*valamint a submucosa – Ref.*) erythematosus viszonyja, mely jól körülírt kórkép. Általában hirtelen lép fel, s miután gyakran a fej és nyak területén alakul ki, nem egyszer életveszélyt okozhat.

A szerzők 3 betege közül 1 férfi; életkoruk 71–73 év közötti volt. ACE-gátlót (lisinopril, enalapril, illetve trandolopril) 3,5 éve, 2 napja, illetve 2 éve szedtek. Osztályukra ijesztő tünetekkel, sürgősséggel kerültek be nyelv-, és supraglottis, illetve a szájüreg alsó részének heveny duzzadása miatt, mely fuldoklásos tünetekkel járt. 2 betegük kórelőzményében már több angiooedema szerepelt, valamint ugyancsak kettőben hypertonia. Kezelés: 10 mg chlorpheniramin + 200 mg hydrocortison iv. + 2 esetben 1 mg adrenalin i. m., valamint egy betegen tracheostomia (egy másik alkalommal csak készültek erre). Légúti akadály 1 esetben sem volt; a C<sub>1</sub> esterase inhibitor szint mindhárom betegen normális volt. E kezelésre, valamint az ACE-gátló elhagyására mindegyik beteg állapota drámai javulást mutatott: az egyik már 20' alatt tünetmentessé vált. Ennek ellenére a kezelést – az adrenalin kivételével – még 2 napig folytatták. Betegeik fél éve tünetmentesek; természetesen, ACE-gátlójukat más gyógyszerrel helyettesítették.

Bár e készítmények szedése során – mint említettük – csekély az angiooedema kockázat, ezt mégis komolyan kell venni a kórház veszélyessége miatt. Ezért angiooedema esetén elsősorban ACE-gátló háttérre kell gondolni, mint leggyakoribb kiváltó tényezőre. Emellett az is célszerű lenne, ha idiopathiás angiooedemában szenvedők nem kapnának ACE-gátlót, különösen, ha állapotuk romlik. Annak ellenére, hogy ezen készítmények okozta angiooedema nem allergiás hátterű, mégis célszerű a szerzők betegein kipróbált terapia alkalmazása, jóllehet a legfontosabb az addig szedett ACE-gátló azonnali elhagyása. Ezen készítmények által kiváltott angiooedema háttérben valószínűleg a bradykinin szö-

veti accumulatioja áll, mely hatásos értágító. A különböző ACE készítmények sem egyformák, mert pl. a captopril sokkal gyakrabban vezet szövetspecifikus autoantitestek keletkezéséhez, mint az enalapril.

A veszélyes helyen fellépő angiooedema elkülönítő kórismézésekor felsőlégúti vagy dentális folyamatokra, fertőzésekre, epiglottitisre, asthmára vagy anaphylaxiára is gondolni kell.

Összefoglalva: e nem nagyon gyakori, de életveszélyes kórkép, a légzészavarral járó angiooedema esetén legfontosabb a gyors kórismézés, a szabad légzés biztosítása, adrenalin adása, s az ACE-gátló szedésének elhagyása, továbbá szükség esetén steroid, oxigen vagy folyadék bejuttatása a szervezetbe.

Major László dr.

**Irinotecan a colorectalis carcinoma terápiájában: egy kis lépés előre.** O'Connell, M. J. (Department of Oncology, Mayo Clinic, Rochester, USA): Lancet, 1998, 352, 1402.

A szerző annak a két klinikai vizsgálatnak az eredményeit foglalja össze, melyeket előrehaladott colorectalis carcinomában végeztek *topoisomerase I inhibitorral*, azokban a betegekben, akikben a fluoracil tartalmú kemoterápiás protokoll hatástalan volt. Az *irinotecan* másodvonalú kemoterápia formájában képes a betegek élettartamát megnyújtani, életminőségüket javítani. Mindenesetre alapos vizsgálatokra van szükség ahhoz, hogy ezt valóban ki lehessen jelenteni, mert a két csoport betegeinek az átlagos élettartama mindössze 2,3, ill. 2,7 hónappal hosszabbodott meg. Azt pedig csak valószínűsítik, hogy az irinotecan az áttétes colorectalis carcinoma kemoterápiájában csak a második vonalban vehető be. Mellékhatásai közül az egyik a súlyos hasmenés, ami azonban loperamiddal jól kezelhető. A mellékhatások egyébként az adag csökkentésével 15–25%-ban redukálják a toxikus effektust, elsősorban azokban a betegekben, akik 70 évesnél idősebbek és előzőleg rtg-besugárzásban részesültek (medence). A terápia elég költséges, hiszen egy háromhetes kúra átlagosan 2400 USA-dollárba kerül. A má-

sodik kemoterápia tehát akkor indokolt, ha a beteg általános állapota jó és remény van rá, hogy meg is hosszabbodik. Mindenesetre olyan aktív szer van a klinikusok birtokában, aminek az effektusa teljesen különbözik a fluorouraciltól. A végső szót viszont a még fennálló vizsgálatok mondják majd ki. Olyan vizsgálatok vannak folyamatban, melyekben irinotecan effektusát egymagában v. fluorouracillal kombinálva hasonlítják össze azokban a betegekben, akik előzőleg nem részesültek kemoterápiás kezelésben. Vizsgálni kell hatását a műtéti beavatkozás után, amikor a prognózis jobb.

Másik gyógyszer az oxaliplatin, ugyancsak hatékonynak tekinthető az előrehaladott colorectalis carcinoma monoterápiájában, főleg akkor, ha fluorouracillal és leucovorinnal adták együtt. Nem kétséges, hogy a hármas kombinációval az eredmények tovább javíthatók.

Biztos, amint a colorectalis carcinoma biológiáját molekuláris szinten jobban megismerik, felderítve a specifikus génfunkciók zavart, vizsgálható lesz majd olyan szelektív szer(ek), melynek a citotoxicitása a daganatsejtekkel szemben fokozott, de ugyanakkor minimálisan károsítja a normális szöveteket, ill. sejteket.

Bán András dr.

**A korai emlőrák polikemoterápiája: randomizált kezelések áttekintése.** [Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): EBCTCG Secretariat, ICRF/MRC Clinical Trial Service Unit, Nuffield Dept. of Clinical Medicine, Radcliffe Infirmary, Oxford OX26HE, UK]: Lancet, 1998, 352, 930.

A korai emlőrák – és minden tapintható elváltozás annak tekinthető – kezelése rendszerint sebészi beavatkozással történik. Ha nincs nyirokcsomó beszűrődés, abban az esetben csak az emlőre terjed ki a műtét radikális vagy csökkentett radikalitású formája, nyirokcsomó pozitívitás esetén viszont a lokális nyirokcsomókat is eltávolítják. Számolni kell azonban mikrometasztázisok jelenlétével, amelyek évek múlva klinikailag is kimutatható recidívát okozhatnak, és emlőrákos halálozáshoz

vezethetnek. Különböző, korábban végzett, randomizált „trial”-ok metaanalízise alapján megállapítást nyert, hogy a néhány hónapon át alkalmazott adjuváns kemoterápia két, vagy több citosztatikus szer kombinálásával (polikemoterápia) lényegesen javíthatja a betegek 10 éves túlélését. Továbbra is bizonytalan volt azonban annak a „megjósolása”, hogy a betegek közül ki fog reagálni az ilyen beavatkozásokra, és a nők mely csoportjánál várható a legkedvezőbb terápiás válasz.

Jelen közlemény a különböző centrumokban, randomizált klinikai „trial”-ok keretében végzett hosszan tartó polikemoterápiás kezeléseket összehasonlításával és értékelésével foglalkozik, amely kezelésben a korai emlőrák stádiumában lévő betegek részesültek.

A betegek beválasztását már 1990 előtt megkezdték. Az 1990–1995 közötti időszakban 47 centrumban, különböző polikemoterápiás kezelésben részesülő 18 000 nőbeteg adatait hasonlították össze olyan betegekkel, akik nem kaptak kemoterápiás szert. Közülük 6000 személy (11 „trial”-ban) hosszabb, ill. rövidebb ideig részesült kezelésben, egy másik csoportban pedig szintén 6000 nő (11 „trial”-ban) antracyclin-tartalmú kezelést kapott egy CMF (cyclophosphamid, methotrexat és fluorouracil) kombinációval szemben. 1995-ben minden randomizált betegről kellő információ állt rendelkezésre ahhoz, hogy egy átfogó értékelést végezzenek. Ez kiterjedt a betegek tünetmentes időszakára, valamint a túlélésre. A polikemoterápia statisztikailag erősen szignifikáns mértékben csökkentette a betegség kiújulásának veszélyét mind az 50 év alatti ( $2p < 0,00001$ ), mind az 50–69 éves korcsoportban ( $2p < 0,00001$ ). A mortalitás hasonlóképpen jelentősen csökkent; a  $2p < 0,00001$ ) szignifikancia mellett 27% versus 11% volt az előbb említett korcsoportokban. A kiújulás veszélyét elősorban az első öt éves követés alapján tanulmányozták, míg a túlélés értékeléséhez a tíz éves „follow up” bizonyult elégséges időtartamnak. A randomizálástól eltelt időszakot figyelembe véve (év standardizálás) azonos mértékű volt a recidíva megjelenésének időbeli csökkenése mind a nyirokcsomó negatív, mind pedig a nyirokcsomó pozitív betegek-

nél. A túlélés vonatkozásában az 50 év alatti és az 50 évnél idősebb populációban a nyirokcsomó negatív esetekben 71% versus 78% volt a javulás, ugyanez a nyirokcsomó pozitív eseteknél 42% versus 53%-ra módosult. A polikemoterápia jótékony hatása független volt a menopauzális státustól, a primer tumor ösztrogénreceptor-tartalmától, valamint az egyidejűleg alkalmazott tamoxifen kezelést sem befolyásolta. Azoknál a nőknél, akiket célzottan választottak be hosszabb versus rövidebb ideig tartó kezelésekre, nem tapasztaltak a túlélésre gyakorolt további jótékony hatást még abban az esetben sem, ha a terápiát több, mint 3–6 hónapig folytatták. Ezzel ellentétben, lényeges különbséget figyeltek meg abban az esetben, ha a CMF-kúrát antracyclin-tartalmú kombinációban alkalmazták: a tünetmentesség lényegesen javult és a túlélés időtartama is hosszabb volt.

Összefoglalva megállapítható, hogy az 50 év alatti korcsoportban több hónapon át alkalmazott adjuváns polikemoterápia (pl. CMF önmagában, vagy egy antracyclin tartalmú kombináció) kb. 7–11%-os abszolút „benefit” hatást eredményez a tünetmentes időszak és a 10 éves túlélés vonatkozásában egyaránt. Az 50–69 éves asszonyoknál ez a jótékony hatás kb. 2–3%. A polikemoterápia hatékonyságát azonban nemcsak a tünetmentesség és a túlélés vonatkozásában értékelték ki, az esetleges mellékhatásokat is regisztrálták. Mindezek ismeretében sem adnak viszont a szerzők semmiféle ajánlást azzal kapcsolatban, hogy a betegek mely csoportját célszerű hosszantartó polikemoterápiás kezelésben részesíteni. Érdeemesnek tűnik mérlegelni a néhány hónapig tartó adjuváns polikemoterápia jótékony hatásának és a kezelés kockázati tényezőinek arányát, és ennek ismeretében már javaslatot lehet tenni a korai emlőrákban szenvedő nők polikemoterápiás kezelésére.

Számel Irén dr.

**A thalidomid kezelés randomizált összehasonlítása placebóval toxikus epidermalis necrolysisben.** Wolkenstein, P. és mtsai (Dept. Dermatology and Intensive Care Dept. Hôpital H. Mondor, Univ. Paris): Lancet, 1998, 352, 1586.

A toxikus epidermalis necrolysis (TEN) ritka, általában gyógyszeres eredetű, életet veszélyeztető állapot. A sejtek apoptosisa nyálkahártya eróziókat és az epidermis kiterjedt leelkődését okozza. A bőrt nagy felületen érintő betegség 30–40%-os halálozással jár. Jelenleg a TEN-nek nincs specifikus kezelési módja.

Néhány retrospektív vizsgálat a corticosteroid kezelés előnyös hatásáról számol be, mások épp a steroidok adásával kapcsolatosan emelkedett mortalitásról tudósítanak. A plasmapheresis, a cyclosporin, cyclophosphamid és N-acetylcystein kezelés hatékonyságára vonatkozóan nem vonható le megbízható következtetés, mert ezeket izolált esetekben és kontroll nélkül használták. A TEN valószínűleg a TNF- $\alpha$  által okozott keratinocita apoptosis következménye. A thalidomid *in vitro* és *in vivo* körülmények között a TNF- $\alpha$  hatékony inhibitora és számos olyan akut betegségben adható jó eredménnyel, ahol a TNF- $\alpha$  kulcsszerepet játszik.

A szerzők randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatban tanulmányozták a thalidomid hatékonyságát és biztonságát a TEN korai fázisában. Huszonkettő 18 évesnél idősebb, testfelületük 10–90%-án TEN tüneteit mutató beteget vontak be a vizsgálatba, akik randomizáltan öt napon át napi  $2 \times 200$  mg thalidomidot, illetve placebót kaptak. A vizsgált paraméterek között a tünetek kiterjedtsége, a plazma és a bőrön található hólyagok bennéinek IL-6 és TNF- $\alpha$  koncentrációja, valamint egy egyszerűsített akut fiziológiai score szerepelt.

A vizsgálatba bevont betegek közül 13 meghalt (59%). Ez a halálozási ráta magasabb volt, mint amit a vizsgálok vártak (egyik csoportban tíz betegből három, a másikban tizenkét betegből tíz exitált), ezért a vizsgálat vezetői a kód feltörése mellett döntöttek és kiderült, hogy a magasabb halálozási arányt mutató csoport kapta a thalidomidot. A vizsgálatot leállították.

A bőrérzettség progressziója és az egyszerűsített akut fiziológiai score hasonló volt a két csoportban. A plazmában és a hólyagbennégekben az IL-6 és a TNF- $\alpha$  koncentrációja magas volt már a vizsgálat kezdetén, azonban a thalidomiddal kezelt csoportban a plazma TNF- $\alpha$  koncentrációja a 2. napon meghaladta a placebo-csoportban mért értékeket, bár a különb-

ség nem volt statisztikailag szignifikáns. Hasonló váratlan plazma TNF- $\alpha$  szintemelkedést figyeltek meg más szerzők aphták thalidomid kezelése kapcsán.

A szerzők szerint, noha kis számú betegen végezték a vizsgálatot, az eredmények a thalidomid kezelés káros voltát igazolták TEN-ben szenvedő betegeknél.

*Sebők Béla dr.*

**Substance-P antagonisták: új kezelési lehetőség depresszióban?** Nutt, D. (Psychopharmacology Unit, University of Bristol, School of Medical Sciences, Bristol): *Lancet*, 1998, 352, 1644.

Mióta 60 éve Euler felfedezte a substance P-t, a farmakológusok nagy érdeklődéssel fordultak felé. Mivel ez a peptid a fájdalomérzés gerincvelői átvitelében játszik szerepet, a gyógyszergyárak fájdalomcsillapító után kutatva próbáltak specifikus és szelektív substance-P receptor antagonistát előállítani. Mióta e vegyületcsoport első tagjáról 1991-ben először beszámoltak, számos antagonistát szintetizáltak, de egyik sem volt hatásos fájdalomcsillapító. Azonban – mint ahogy a pszichotróp szerek felfedezésében nagy hagyománya van a véletlennek – a legutóbbi antagonistának, az MK-869-nek antidepresszáns tulajdonsága van.

Egy kettős vak, kontrollált tanulmányban az MK-869-et (300 mg este) paraoxetinnel [szelektív szerotonin reuptake gátló (SSRI), 20 mg este] és placebóval hasonlították össze. A két aktív gyógyszer antidepresszáns hatása hasonló volt. Négy hét eltelté után a két aktív szer a szorongást is csökkentette, a placebóval összehasonlítva szignifikáns mértékben. Mivel az MK-869 antidepresszáns hatása előbb jelentkezett, és erősebb volt, mint az anxiolyticus hatása, a vizsgálok arra a megállapításra jutottak, hogy a szer elsődleges hatása az antidepresszáns hatás.

Bár a vizsgálatban az MK-869 antidepresszív hatása nem volt erősebb, mint a paroxitené, jelentős különbség volt azonban a mellékhatásokban. A paroxiten kezelés kapcsán hányinger és a szexuális funkció zavara jelentkezhett mellékhatásként, az MK-869

azonban sokkal kisebb mértékben idézte elő ezeket.

A vizsgálat legérdekesebb része az lehet, hogy a substance-P antagonisták a depressziót az agyi monoamin funkció javításától független módon oldják. Ha ezt további vizsgálatokkal sikerül megerősíteni, a substance-P antagonisták a depresszió megértésében és kezelésben új megközelítést jelenthetnek.

Ezen előzetes, érdekes eredmények természetesen számos kérdést felvetnek, melyeket a jövő kutatásainak kell megválaszolniuk.

*Fehér János dr.*

**Per os vagy parenteralis úton pótoljuk a B<sub>12</sub>-vitamin-hiányt?** Elia, M. (Dunn Clinical Nutrition Centre, Cambridge): *Lancet*, 1998, 352, 1721.

Széles körben úgy gondolják, hogy az anaemia perniciosa szenvedő betegekben a per os adott B<sub>12</sub>-vitamin nem tud megfelelően felszívódni, ezért intramuscularis injekcióra szorulnak, legjellemzőbben 1–3 havonta. Ezt a véleményt osztotta egy Minnesotában végzett felmérésben megkérdezett 245 kórházi orvos több mint 90%-a 1991-ben. Több mint 95%-uknak nem volt tudomása arról, hogy hatásos per os alkalmazható készítmények állnak rendelkezésre az anaemia perniciosa kezelésére. Ezzel ellentétben, az USA-ban nemrégiben folytatott vizsgálat szerint a per os adagolt cobalamin ugyanolyan hatékony volt, vagy talán hatékonyabb, mint a parenteralis terápia. Az elképzelés, hogy a vészes vérszegénység kezelésére per os alkalmazható készítményt használjanak, nem új, mivel néhány tanulmány már vezetett hasonló következtetésre, bár ezek nem kontrollált körülmények között zajlottak. A per os alkalmazott B<sub>12</sub>-vitamin-terápiát 30 éve elterjedten használják Svédországban (a betegek kb 40%-ában).

A B<sub>12</sub>-vitamin felszívódási útjának ismerete azért fontos, hogy megértsük az anaemia perniciosa – és más betegségek, mint pl. az idősek atrophias gastritise – per os cobalamin kezelésének ésszerűségét. A klasszikus út egy transzport rendszeren keresztül vezet a gyomorban képződő intrinsic faktor segítségével a terminális ileumban. Ezen a módon a B<sub>12</sub>-

vitamin-felszívódás hatásfoka kb. 60%. Az 1950-es és 60-as években számos vizsgáló bizonyítékokat szolgáltatott egy másik transzportrendszeréről, ami független mind az intrinszc faktortól, mind a terminális ileumtól. A per os adott nagy adagok (300–100 000 µg) kb. 1%-a – ami több, mint a napi szükséglet – ezen az úton szívódik fel. Így ha az anaemia perniciosás betegek napi 300–2000 µg D<sub>12</sub>-vitamint kapnak, vércépük és neurológiai tüneteik remekül javulnak. A nemrégiben *Kuzminski és mtsai* által végzett munka rávilágított arra, hogy a p. os B<sub>12</sub>-vitamin-terápia (2000 µg naponta 2 × 1000 µg tabletta formájában) vagy i. m. injekcióban (1000 µg az 1., 3., 7., 10., 14., 21., 30., 60. és 90.) eredménye megkülönböztethetetlen volt mind az azonnali haematologiai hatást, mind a neurológiai hatást figyelembe véve.

A legtöbb országban a B<sub>12</sub>-vitamint per os nem adják anaemia perniciosában, főleg a tankönyvek által említett megbízhatatlan felszívódás, a betegek nem megfelelő együttműködési készsége és a költségesség miatt. A megbízhatatlan felszívódásra vonatkozó adatok azokból a tanulmányokból származnak, amelyek során alacsony (100–250 µg) p. os adott dózis mellett alkalmanként alacsony cobalamin szintet észleltek. Intrinszc faktor nélküli felszívódás esetén az alábbi eredmények bizonyítottak:

- napi 5–20 µg hatástalan;
- napi 80–150 µg javítja, de nem állítja helyre a keringő cobalamin és hemogloblin koncentrációt;
- napi 100–200 µg naponta a legtöbb beteg számára elegendő;
- napi 500 µg megfelelő választ eredményez, de a felszívódás egyéni variációit is figyelembe véve, néhány betegben a keringő cobalamin a határértéken volt;
- napi 1000 µg hosszú távon is megbízható eredményt biztosít.

Így az említett dolgozatban nem meglepő, hogy a nagy dózis per os alkalmazása (napi 2000 µg) magasabb cobalamin koncentrációt (1005 pg/ml) eredményezett, mint a parenterális kezelés (325 pg/ml). A per os alkalmazható B<sub>12</sub>-vitamin-készítmények különböznek biohasznosíthatóságukban, ezért némileg eltérő eredményre vezethetnek.

A per os alkalmazható B<sub>12</sub>-vitamin-készítmények vonatkozásában a be-

tegek nem megfelelő együttműködési készségét (nem veszi be az esedékes tablettát), valamint költségességét (drágább, mint az injekciós készítmény) szokták emlegetni, ezen kívül sok országban csak alacsony hatóanyagtartalmú tabletták állnak rendelkezésre.

Fehér János dr.

## Mikrobiológia és fertőző betegségek

### A transzplantált betegek fertőzései.

Fishman, J. A., Rubin, R. H. (Program in Transplantation Infectious Disease, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit St., Boston, MA 02114): N. Engl. J. Med., 1998, 338, 1741.

A szervátültetéssel foglalkozó orvosok számára nagy kihívást jelent a hosszú távú immunosuppresszív kezelésben részesülő betegek gyakori fertőzéseinek megelőzése és kezelése.

A recipiensek *fertőzési rizikója* két faktortól függ: epidemiológiai expozíciótól és a beteg immunosuppressziójának mértékétől.

Az *epidemiológiai expozíció* előfordulhat a közösségben és a kórházban.

1. A rövid távú közösségi expozícióhoz sorolják a respiratoricus vírusos és az étel eredetű (pl. Salmonella, Listeria monocytogenes, Campylobacter jejuni) infekciókat. A hosszú távú közösségi expozícióhoz tartoznak a földrajzilag determinált szisztémás mycosisok (Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis és Histoplasma capsulatum), Mycobacterium tuberculosis- és Strongyloides stercoralis infekció. Ez utóbbiak esetében progresszív primer fertőzés, reaktiváció és reinfekció fordulhat elő, minden esetben kialakulhat szisztémás disszemináció.

2. A hospitalizáció ideje alatt a következő patogének okozhatnak fertőzéseket: Aspergillus, Legionella, Pseudomonas aeruginosa (levegő vagy víz által terjednek); vancomycin-rezisztens Enterococcus faecium, meticillin-rezisztens Staphylococcus aureus, Clostridium difficile („koszos kéz” vagy felszerelés útján fertőznek). Ezek az infekciók időben és térben halmozódnak. Nehezebb beazonosítani a nem kórteremben, hanem a kórházon belül történő mozgás útján szer-

zett fertőzéseket (a beteget szállíthatják radiológiára, sebészetre stb.).

Az *immunosuppresszió mértéke* több tényező összetett hatásától függ: az immunosuppresszív gyógyszerelés dózisa, időtartama, hatásmechanizmusa, immunmoduláló virális infekciók jelenléte (CMV, EBV, HBV, HCV); a transzplantáció technikai szövődésményei.

Transzplantációt követő *infekciók időbeli előfordulása*:

Minden típusú szervátültetésnél cyclosporin vagy tacrolimus az immunosuppresszív terápia alapkészítménye, ezért a fertőzések várható időpontja is azonos. A valószínűsíthető kórokozók ismeretében gyorsítani lehet a diagnózis felállítását és a megfelelő terápia mielőbbi alkalmazását.

1. Transzplantációt követő *1. hónapban* kialakuló fertőzések.

– Előfordulhat, hogy a fertőzés kórokozója az allografttal kerül be a recipiensbe (donor disszeminált toxoplasmosis, herpes simplex infekciója, bacteriaemiája, fungaemiája).

– A recipiens átültetés előtti kezeletlen infekciói szintén okozhatnak betegséget a műtétet követően.

A donor és a recipiens transzplantáció előtti kivizsgálása (HBV-, HCV-, HIV-, CMV-, EBV-, Toxoplasma gondii-, syphilis szűrés, tuberkulin bőrpróba, váladékok tenyésztése) és szükség esetén, műtét előtti kezelése segíthet kiküszöbölni az ilyen jellegű fertőzéseket.

– A korai infekciók 90%-át ugyanazok a nosocomialis bakteriális- és gombafertőzések teszik ki, amelyek a hagyományos sebészeti betegek körében fordulnak elő (seb-, tüdő-, vese-húgyhólyag-, erek gyulladásai).

2. Transzplantációt követő *1–6. hónapban* előforduló fertőzések.

Ebben az időszakban az immunmoduláló vírusok (CMV, EBV és egyéb herpesvírusok, HBV, HCV és HIV) okozhatnak klinikailag súlyos tünetekkel járó betegségeket. Az immunmoduláló hatásuk révén Pneumocystis carinii, Aspergillus, L. monocytogenes okozta opportunista fertőzések kialakulását segíthetik.

3. Késői infekciók (> 6. hó).

A betegek 80%-ában a transzplantáció sikeres, ezért jól működő allograft mellett minimális dóziszú immunosuppresszív terápiára szorulnak. Fertőző betegségekkel kapcsolatos problémáik nem különböznek lényeg-



gesen a normál immunitású populációtól és elsősorban légzőszervi infekciók fordulnak elő. A recipiensek 10%-ában fejlődik ki krónikus vagy progresszív HBV-, HCV-, CMV-, EBV- és papillomavírus fertőzés, amely nemcsak az érintett szerv roncsolásához, hanem malignomák kialakulásához vezethet. A betegek 5–10%-ában krónikus rejecció alakul ki, amely emelt dózisu immunosuppresszív kezelést igényel. Ilyenkor a krónikus virális és a Pneumocystis carinii, Aspergillus, L. monocytogenes, Cryptococcus neoformans, N. asteroides okozta opportunisták kialakulásának veszélye nagy. Tartós profilaktikus kezeléssel és megfelelő életvitellel a kockázat csökkenthető.

Az antimikrobás kezelés az alábbi három lehetőség szerint történhet.

1. A fertőzés kezelése a felállított diagnózis alapján.

2. A veszélyeztetett betegek profilaktikus kezelése: pl. Pneumocystis carinii pneumonia és olyan respiratorikus kórokozók, mint L. monocytogenes, N. asteroides, T. gondii által okozott megbetegedések kiküszöbölésére a trimetoprim-sulfametoxazol 4–12 hónapig tartó profilaktikus alkalmazása ajánlott.

3. Olyan betegek pre-emptív kezelése, akiknél valamilyen klinikai vagy epidemiológiai tényező miatt a tünetes infekció kialakulásának veszélye nagy: pl. anti-lymphocytá-ellenanyag kezelésben részesülő CMV-szeropozitív recipiensek gancyclovir profilaxisa vagy a rutin mikrobiológia vizsgálatok pozitivitása esetén a még tünetmentes betegek kezelése.

Az antimikrobás kezelés módosíthatja az immunosuppresszív készítmények metabolizmusát. A cyclosporin vagy a tacrolimus lebontása fokozódhat, az alacsony vérszint rejecciót okozhat (rifampin, isoniazid, nafcillin). A macrolidok (erythromycin, clarithromycin) és az azolszámazék gombaellenes szerek (ketonazol, itraconazol) az immunosuppresszív készítmények metabolizmusának az alulregulációját eredményezik, így a magas vérszint miatt vesekárosodás és fertőzések alakulhatnak ki. Néhány antimikrobás szer (emelt dózisu fluoroquinolonok, trimetoprim-sulfametoxazol vagy amphotericin) önmagában is nephrotoxikus hatású. Ezen toxikus hatások kiküszöbölésére

$\beta$ -lactam antibiotikumok, alacsony dózisu fluoroquinolonok és fluconazol alkalmazását javasolják.

A szerzők külön kiemelik a *humán CMV-t*, mint a transzplantált betegek egyik legveszélyesebb kórokozóját, ami a vírus latenciájával (reaktiváció!) és a sejthez való kötődésével magyarázható. Legjobb diagnosztikus értékűnek a CMV-antigenaemiát, a kvantitatív PCR-t és a biopsziát jelölték meg. A fertőzés nemcsak súlyos gyulladással tüneményezhet (láz, pneumonitis, hepatitis, nephritis, myocarditis stb.), hanem immunmoduláló hatása révén az allograft rejeccióját, opportunisták fertőzéseket, B-sejtes lymphoproliferatív betegségeket (EBV-t potenciózó hatás), coronaria atherosclerosis, bronchiolitis obliterans és glomerulopathia gyors kialakulását indukálhatja. A CMV infekció kezelése 2–4 hétig tartó iv. gancyclovirral történik. A rezisztencia elkerülésére a szerzők a kezelés leállítását csak negatív mikrobiológiai eredmények birtokában ajánlják és ellenzik a gyógyszer per os alkalmazását, ezenkívül fontosnak tartják a veszélyeztetettek profilaxisát és a rendszeres, legalább 3 hónapig tartó laboratóriumi szűrést.

A transzplantált betegek leggyakoribb fertőzés eredetű tünete és kórforma a *láz és a pneumonitis*, amelynek a radiológiai képe gyakran nem jellegzetes vagy hiányzik, ezért a szerzők a mellkas CT-vizsgálatát javasolják. Ezenkívül a mielőbbi diagnózis felállítására és a kórokozó beazonosítására szükség lehet invazív vizsgálatok elvégzésére: tüáspirációra vagy transbronchialis/thoracoscopos biopsziára (gomba- és nocardialis fertőzés diagnózis!). A *központi idegrendszer (KIR) fertőzéseit* 4 csoportba sorolják a szerzők: a) gyakran *L. monocytogenes* okozta akut meningitis; b) fejfájással, lázzal járó subakut/krónikus meningitis (*Cryptococcus neoformans*, szisztémás *M. tuberculosis*, *H. capsulatum*, *N. asteroides*, *S. stercorealis*, *Coccidioides immitis* eredetű fertőzésben, EBV-lymphomában); c) fokális idegrendszeri tüneteket vagy epilepsziás rohamot eredményező fokális agyi fertőzés (*Aspergillus szórásban*, *T. gondii*, *L. monocytogenes* infekcióban, EBV-lymphomában); d) progresszív demencia (JC-vírus és herpesvírus fertőzésben, toxikus demyelinizáció esetén). A KIR-fertő-

zések immunosupprimált állapotban gyakran nem jellegzetesek, ezért magyarázhatatlan láz és fejfájás esetén CT-vizsgálat és lumbálpunkció mielőbbi elvégzése szükséges.

Az infekciók és a rejecció a sikeres transzplantáció fő akadályai. Legyőzésükhöz a recipiensek optimális kezelésében két alapkövetelményre van szükség: immunfunkció monitorizálásán alapuló minimális, de még hatásos immunosuppresszióra és modern mikrobiológiai diagnosztikus módszerekkel alátámasztott specifikus antimikrobás terápiára.

[Ref.: Az Egészségtudomány 1997, 4. számában „A tartósan immunkárosodott betegek vírus eredetű fertőzései, és diagnosztikai problémái” címmel magyarul is megjelent hasonló témával foglalkozó összefoglaló cikk, ahol a szerzők részletesen ismertetik azokat a vírusokat, amelyek a transzplantált betegekben leggyakrabban okoznak fertőzéseket, az infekciókkal kapcsolatos diagnosztikus és terápiás lehetőségeket.]

Varga Marina dr.

**Humán herpeszvírus 8-fertőzés átterjedése donorról recipiensre vesetranszplantáció során.** Regamey, N. és mtsai (Institute for Medical Microbiology, University of Basel, Petersplatz 10, CH-4003 Basel, Switzerland); New Engl. J. Med., 1998, 339, 1358.

A Kaposi-szarkóma összes formájában, a transzplantációhoz aszociált Kaposi-szarkómában is detektáltak humán herpeszvírus 8-at (HHV-8).

A közlemény szerzői a HHV-8 átjutásának lehetőségét vizsgáló annak szeroprevalenciáját (szérumban való előfordulását) vizsgálták vesetranszplantáció előtt és után. Egy ELISA eljárással a HHV-8 orf 65,2-es fehérjeje ellen termelt antitestek jelenlétét vizsgálták 220 vesetranszplantált egyénnel a transzplantáció napján, illetve 1 évvel később. A pozitív eredményeket egy, a látens antigén elleni antitesteket kimutató indirekt immunfluoreszcens eljárással, illetve Western blotting technikával erősítették meg.

A vizsgálatok szerint a HHV-8 szeroprevalenciája a transzplantáció napján mért 6,4%-ról (14 beteg) a

transzplantációtól számított 1 év múlva 17,7%-ra (39 beteg) emelkedett. 25 beteg (12,1%) esetében történt szerokonverzió (HHV-8 elleni ellenanyagok jelentek meg a szérumban), melyek közül 2 esetben Kaposi-szarkóma alakult ki. Mindkettőjüknél a Kaposi-szarkómás szövetből kimutatható volt a HHV-8. Egyikük később exitált, a másik esetben kezelés hatására két éven át nem tért vissza a betegség. A 25 páciens által kapott vesék közül 12 élő donorból, 13 pedig cadaverből került átültetésre.

A szerokonverzió átsett páciensek közül 10 esetben végeztek rendszeres követéses szérumminta vizsgálatot, a transzplantáció után 3 hónapon belül 8 esetben voltak kimutathatók HHV-8 elleni IgM típusú antitestek. Közülük 2 páciensnél az ellenanyag szint egy éven belül visszaesett a transzplantáció előtti állapotra, 6 esetben pedig 1 éven túl is magas maradt. A korai IgM emelkedés a donortól történt HHV-8 fertőzést sugallja.

A szerzők 6 szerokonverzió átsett páciens donorait vizsgálva 5 esetben (83%) találtak HHV-8 pozitívítást. Kontrollként 8, a transzplantáció idején szeronegatív páciens vizsgáltak. Szeronegatív donorokból történt transzplantáció után 1 évig egyiküknél sem jelentkezett szerokonverzió. A vizsgálatok során cytomegalia vírussal (CMV) való esetleges keresztreakciót a szerzők kizártnak tartják, az általuk használt eljárás nem detektál más herpeszvírusokat (*a CMV is herpeszvírus - Ref.*). Abszolút kizártnak tartják továbbá a vérkészítményekkel való megfertőzést is a 8 esetből 4-ben, ugyanis ezek a betegek nem kaptak a beavatkozás alatt, illetve 1 évig azt követően sem semmiféle vérkészítményt.

A közlemény konklúziója, hogy a HHV-8 a veseátültetés során átjuthat a vesével a donorból a recipiensbe és rizikófaktora a transzplantációhoz asszociált Kaposi-szarkómának. A recipienseknél kialakuló Kaposi-szarkóma létrejötté jelentősen függ az immunszuppresszió kifejezettségétől. A HHV-8 szeropozitív személyek állapota gondos klinikai követést igényel.

Százados Miklós dr.

**Nyugat-nílusi encephalitis járvány Délkelet-Romániában.** Tsai, T. F., Popovici, F., Cernescu, C. és mtsai (Division of Vectorborne Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, USA): *Lancet*, 1998, 352, 767.

A Nyugat-nílusi láz (West-Nile fever: WNF) Afrikában, a Középkeleten és Délnyugat-Ázsiában endémiás. 1974-ben nagy kiterjedésű járvány formájában jelentkezett Dél-Afrikában, egy kisméretű dél-franciaországi járványtól eltekintve Európában korábban nem fordult elő. 1996-ban Romániában zajlott az első európai járvány, amely Bukarestet és 14 körzetet érintett az Alsó-Duna völgyében. A West-Nile (WN) vírus által okozott betegség lázas állapottal, súlyos myalgiaival, conjunctivitissal, arthralgiával, fejfájással járó flavivírus infekció, amelyet szúnyogok közvetítenek. Meningitis és encephalitis is kialakulhat. 1996. augusztus közepén szokatlanul sok akut központi idegrendszeri infekciót jelentettek Bukarest két fertőző kórházából. A diagnózis WN vírus infekció volt az ellenanyagvizsgálatok alapján, amelyet a párizsi Pasteur Intézetben működő WHO Központ is igazolt. A romániai járvány során 393 beteg neurológiai diagnózisa meningitis (40%), meningoencephalitis (44%) és encephalitis (16%) volt. Jellemző volt a hirtelen kezdet, a tünetek között dominált a láz, fejfájás, tarkómerevség, hányás, hidegrázás, zavartság. Tizenhét 50 év feletti beteg meghalt.

Az infekciót capture IgM-tesztel és specifikus IgG kimutatásával, ELISA módszerrel igazolták a meningitis, vagy encephalitis miatt kórházba utalt betegek esetében. Ezenkívül Bukarestben és 7 másik körzetben is vizsgáltak vírusellenes antitesteket a kórházba nem került betegek, ill. a tünetmentesek átvészelttségének megállapítása céljából. Szúnyogok, madarak és házi szárnyasok fertőzöttségét is tesztelték.

Akut WN vírus infekciót bizonyított, ha WN vírus-specifikus IgM, IgG, vagy mindkettő jelen volt a liquorban, vagy savópár vizsgálata során szerokonverzió volt kimutatható. Egyszeri IgM pozitívítás friss infekciót valószínűsített, egyszeri IgG pozitívítás pedig korábbi infekció mellett szólt. Nem találtak keresztreakciót kullancs-encephalitis vírussal.

A járvány 12,4/100 000 lakost érintett Bukarestben és 0,1–10/100 000 lakost 14 körzetben az Alsó-Duna völgyében, 4,1% volt a szeroprevalencia. Extrapolálva az IgM és IgG pozitívítás prevalenciáját, 43–96 000 ember fertőződhetett a bukaresti járvány során és 31 000 más körzetekben.

A vírust a *Culex pipiens* nevű szúnyogból izolálták, és a házi szárnyasokban 41%-ban találtak neutralizáló ellenanyagot. A *Culex pipiens* a Bukarestben domináns szúnyogfajta. Városi és falusi házakban, ill. lakásokban, vidéken a baromfiólakban, igen nagy volt a szúnyog infesztáció, a házakban a csőrendszer sokszor lyukas volt és ebből eredően helyenként a pincékben állt a víz.

A WN vírus új fertőző ágens Romániában, a járvány előtti vizsgálatok során ellenanyagot nem tudtak kimutatni. Eلسzórtan előfordultak esetek Bulgáriában és a Duna-delta vidékén. Északon a Kárpátokon túl viszont a WNF nem fordult elő, a hegycsúcsok úgy tűnik természetes barriert képeznek és gátolják a terjedést.

Marton Anna dr.

## Klinikai fiziológia

**Eosinophilia.** Rothenberg, M. E. (Department of Pediatrics, Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati, Cincinnati, Egyesült Államok): *New Engl. J. Med.*, 1998, 338, 1592.

Az eosinophil granulocyták fiziológiai körülmények között viszonylag alacsony számban vannak jelen a perifériás vérben (fehérvérsejtek 1–3%-a), ill. a szövetek közül elsősorban a gastrointestinalis nyálkahártyában. Ennek az oka a szoros szabályozás, ugyanakkor szükség esetén (allergiás megbetegedések, paraziták, bizonyos rosszindulatú betegségek) arányuk szelektíven megemelkedhet, azaz eosinophilia alakulhat ki a vérben vagy bármely szövetben. A felszaporodó sejtek proinflammatorikus hatásának a védekezés mellett ártalmas következményei is lehetnek.

Az eosinophilia – mértéke szerint – lehet enyhe (0,35–1 G/l), középsúlyos (1,5–5 G/l) és súlyos (5 G/l felett); leggyakoribb okai a helminthiasisok, míg a fejlett világban az atópiás meg-

betegedések. A háttér feltárásában segít a részletes anamnesis (fulladás, rhinitis, ekzema, parazita endémiás területre tett utazás, állattartás, gyógyszereszedés, malignus betegség). A diagnosztikus vizsgálatok közül a széklelet- és vizeletvizsgálatok (speciális tenyésztések és festések a férgek, petéik, ill. protozoonok kimutatására), vérkép, vérkenet, kóros eosinophil morfológia esetén csontvelővizsgálat és kromoszóma analízis említendő. Részletes kivizsgálásra van szükség súlyos, középsúlyos, ill. tartósan fennálló enyhe eosinophilia esetén. Rendszeres ellenőrzés azért is indokolt, mivel a perzisztáló eosinophilia szövethárosodáshoz vezethet. Az eosinophil sejtek specifikus helyen történő felszaporodása jellemző bizonyos szindrómákra, mint a Löffler- (eosinophil pneumonia), Well- (cellulitis), Shulman (fasciitis), Churge-Strauss (vasculitis, neuropathia, asthma) szindróma. Az idiopathiás hyper-eosinophil szindróma kezelés nélkül progresszív, fatális szervkárosodáshoz vezető megbetegedés. Az enyhe, primer kiváltó betegség nélküli eosinophilia általában jóindulatú, spontán megszűnő eltérés, mely terápiás teendőt nem igényel. Tartós fennállás esetén szükségessé válhat a steroid érzékenység meghatározása (Prednison 1 mg/kg/die 3–5 napig).

Eosinophilia kialakulásához többféle mechanizmus vezethet. A sejtek csontvelői termelését alapvetően három növekedési faktor szabályozza, az interleukin-3 és 5 (IL-3, IL-5), valamint a granulocita-makrofág kolóniastimuláló faktor (GM-CSF). A három citokin szorosan kapcsolt génje az 5q31 kromoszómaregióban található, az eosinophil vonalra legspecifikusabb hatása az IL-5-nek van. Utóbbi regulálja a sejtek csontvelőből való kiáramlását is. Az eosinophiliával járó betegségekben gyakran fokozott az IL-5 termelés T-helper 2 típusú immunválasz (pl. allergiás hajlam, parazitafertőzések), ill. malignus folyamat következtében.

Az eosinophilok szövetekbe való migrációja az endothelen keresztül zajló, sejtfelszíni molekulák által szabályozott többlépcsős folyamat. Az első, lazább kapcsolatban az endothelialis szelektin (P-szelektin) játszik szerepet, majd az eosinophil granulocita aktivációja után szoros adherencia jön létre a fehérvérsejten, ill. az

érfalon expresszáldó molekulák interakciója révén (CD18 – ICAM-1, VLA-4 – VCAM-1 utak) (CD: cluster of differentiation, fehérvérsejt differenciálódási antigén; ICAM-1: intercellular adhesion molecule, VLA: very-late-antigen, VCAM: vascular-cell adhesion molecule). Azt, hogy hol történik a kivándorlás lokális kemoattraktánsok határozzák meg, mind a fiziológiás homing (gastrointestinalis traktus), mind a lokális gyulladásos folyamatok során. A legismertebb mediátorok közé a leukotrién B4 (LTB4), PAF (platelet activating factor), interleukinok (IL-16), kemokinek és bakteriális termékek tartoznak. Az eosinophilokra relatíve specifikus hatást fejt ki az újonnan leírt eotaxin-1 és 2, ill. a kemokinek a CCR-3 (CCR: chemokin receptor) révén. A sejtek túlélése a szövetekben a citokinek által meghatározott mikrokozmosztól függvénye. Az IL-3, IL-5, GM-CSF, ill. autokrin faktorok 12–14 napra gátolják az apoptózist, hiányukban a sejtek kevesebb, mint 48 óráig életképesek.

Az eosinophilok legfontosabb szerepet a helminthiázisok során játszanak azáltal, hogy granulumaik direkt citotoxikus hatású metabolitjait a paraziták környezetében bocsátják ki. Az egyre gyakoribbá váló atópiás megbetegedésekhez társul eosinophilia kutatása számos információt szolgáltatott a folyamat patogenezisére vonatkozóan. A populáció 20–30%-a örökletes atópiás hajlammal rendelkezik és mindennapi környezetünkben jelenlévő antigénekre IgE termeléssel válaszol. Ennek hátterében felmerül a magas affinitású IgE receptor gén, a specifikus citokinek kódoló 5q31 régióhoz közeli locus, ill. egy az MHC I. komplex génjei melletti locus szerepe. Az allergiás hajlamú egyén antigén expozíció után késői típusú reakcióval válaszol, melynek fő effektor sejtje az eosinophil granulocita, ismételt antigén expozíció pedig krónikus gyulladásos állapotot vezet. A folyamat kezdetén a hízósejtek IgE trigger hatására aktiválódnak, proinflammatorikus mediátorok (IL-1, IL-5, TNF $\alpha$ ) és kemokinek indukciója révén eosinophil beáramlás alakul ki. Míg állatmodellben nem feltétlenül szükséges IgE, ill. hízósejt az allergiás folyamathoz, a késői típusú válasz létrejöttéhez az antigén prezentáló sejt által IL-1, ill. TNF $\alpha$  termelés révén

aktivált T-helper sejtek (Th2) citokin-termelése (IL-4, IL-13: IgE, VCAM-1 produkció szabályozása, IL-5: eosinophil hemopoetin) elengedhetetlen. Ugyanakkor Th1 típusú immunválasznál a domináns citokinek az INF $\gamma$  és a TNF $\beta$ . Genetikai faktorok és az antigén expozíció határozza meg, hogy milyen arányban játszik szerepet a hízósejt, ill. az antigén prezentáló sejt (Th2) út az eosinophil sejtek mozgósításában. Mindkét vonalon szabadulnak fel proinflammatorikus mediátorok (IL-1, TNF $\alpha$ ), melyek a környező sejtekben (pl. epithel) további eosinophil beáramlást serkentő faktorok (GM-CSF, kemokinek) produkcióját stimulálják.

A gyulladásos területre érkező aktiváló eosinophilok napokig túlélnek a szöveteken, számos receptort expresszáva további stimulusokra valóknak érzékenyekké. Toxikus gyulladásos mediátorokat termelnek és tárolnak granulumaikban, melyek kristalloid magvát a fő bázikus fehérje, mátrixát eosinophil kationos fehérje, eosinophil neurotoxin és eosinophil peroxidáz alkotja. Közös a proinflammatorikus hatásuk, melynek következtében eosinophilia esetén a respiratorikus traktus epitheliuma károsodhat. Emellett a fő bázikus protein növeli a simaizomzat kontraktilitását, az eosinophil kationos fehérje pórusokat hoz létre a targetsejt membránján, az eosinophil peroxidáz révén szabadgyökök (hidrogénperoxid, halidok) jönnek létre. Az eosinophilok további mediátorok termelésével [LTC4 és származékai, SRS-A (slow reacting substance-A): vascularis permeabilitás növekedés, nyákszekréció fokozás, simaizom kontraktilitás emelkedés; RANTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted), eotaxin, PAF: eosinophil beáramlás] amplifikálják a gyulladást és a szövetkárosodást.

Az eosinophilia kezelésére, ha erre az alapbetegség terápiája mellett szükség van, elsősorban kortikoszteroidokkal történik. Hatásukat a gyulladásos mediátorok transzkripciójának és az eosinophilok túlélésének gátlásával érik el. Szteroid-rezisztencia esetén myelosuppressív szerek (hydroxiurea, vincristin), INF $\alpha$  (eosinophil funkciógátlás) és cyclosporin (citokin transzkripciógátlás) jön szóba. Újabb lehetőségek in vitro, ill.

állatkísérletes próbálkozások alapján az 5-lipoxigenáz gátlók (zileuton), leukotrién receptorgátlók (zafirlukast), adhéziós molekulák (specifikus antitest), ill. az IL-5 (lidocain, sulfonylurea) receptor gátlása, az immunválasz modulálása IL-12 citokinrel (Th2 válasz csökkentése). Az eosinophilek funkciójának csökkentésére alkalmaznak kromolint, foszfodiészteráz inhibitorokat és 3. generációs antihisztaminokat is. A számos betegségben előforduló eosinophilia patomechanizmusának megismerése vezethet a jövőben a specifikus terápia megválasztásához.

*Jakab Zsuzsanna dr.*

**Hiányos leukotrién C<sub>4</sub>-synthesis: egy új, fatális kimenetelű anyagcserebetegség.** Mayatepek, E., Flock, B. (Dept. of General Paediatrics, Children's Hospital, Univ. of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 150, 69120 Germany): *Lancet*, 1998, 352, 1514.

A cysteinil leukotriének lipid mediátorok, melyek C<sub>4</sub> leukotriénből (LTC<sub>4</sub>) és receptorkötő metabolitjaiból állnak (LTD<sub>4</sub> és LTE<sub>4</sub>). A prosztaglandinokkal és a thromboxánnal együtt az eicosanoid család tagjai, és a leukocyta chemotaxisra, a fokozott vascularis permeabilitásra, a simaizom tónusra és a nyákszekrécióra hatnak. Asthma bronchialeban megállapították a leukotriének kóroki szerepét. Az eosinophilek, mastocyták, monocyták és thrombocyták termelik. Az agy is képes szintetizálni, a hypothalamusban képződik. Az LTC<sub>4</sub> a liquor normális alkotórésze. A központi idegrendszer és a neuroendocrin történések lehetséges közvetítőjének vagy modulátorának tartják.

A szerzők egy fatális syndromában vizsgálták a leukotrién-synthesist, amely betegség egyetlen ismert syndromába sem volt besorolható.

A beteg, török unokatestvér házaspár első, időre született leánya, 44 cm hosszú, 1600 g súlyú, fejkörfogata 29 cm volt. Két hónapos korban nyilvánvalóvá vált az izomhypertonia és a psychomotoros retardatio. Microcephalia, mélyen ülő szemek, széles orrgyök és epicanthus jellemezte a csecsemőt. Gyorsan fokozódott izomtónusa, alig mozgott. Vér, liquor és vizelet paraméterei normálisak vol-

tak az eddig ismert anyagcsere-betegségek vonatkozásán. Karyotypusa normális volt. Fundusa, hallása normális volt. EEG-vizsgálata lassú elektromos aktivitást mutatott. A motoros idegek vezetési sebessége csökkent. Röntgen, ultrahang, koponya MR-vizsgálata negatív volt. Nem gyarapodott, 6 hónaposan halt meg, nem boncolták fel.

Az LTC<sub>4</sub> és metabolitjai a liquorban és a vérben nem voltak kimutathatók, míg az LTB<sub>4</sub> szintje emelkedett. A vizelettel nem ürült LTC<sub>4</sub>, de LTB<sub>4</sub> sem. A beteg monocytái és thrombocytái nem képeztek LTC<sub>4</sub>-et, míg LTB<sub>4</sub> képzésük fokozott volt. Mindkét szülő plazma és vizelet LTC<sub>4</sub> és LTB<sub>4</sub> szintje, monocytáik és thrombocytáik LTC<sub>4</sub> képzése normális volt.

A rokonházasság és az idegrendszeri tünetek genetikai betegségre utaltak, de a szokásos vizsgálatok nem vezettek diagnosishoz. Szerzők a határozott diagnosis nélküli, idegrendszeri beteg gyermekek kivizsgálásakor rendszeresen mérik a liquorban a leukotriének koncentrációját, de ez az első eset, hogy nem voltak kimutathatók a liquorban és a plazmában. Az LTB<sub>4</sub> koncentrációja csak mérsékelten emelkedett, nem lehetett a tünetek oka. Az LTC<sub>4</sub> synthesise csökken glutathion synthetase deficienciában, de nem csökken kimutathatatlanul alacsony szintre a leukotriének koncentrációja. Betegüknek egyébként is normális volt az intracelluláris glutathion synthetase szintje. Nem tudtak kimutatni LTC synthetase aktivitást a beteg thrombocyta homogenizátumában. Ezen enzim hiányának tulajdonítják a betegséget. Az enzim 18 kDa nagyságú molekula. Génje az 5. chromosoma hosszú karján van, az 5q35 szakaszon.

A kapcsolat az LTC<sub>4</sub> synthetase-hiány és klinikai tünetek között tentatív, további vizsgálatokat igényel. Eredményeik arra utalnak, hogy a cysteinil leukotriéneknek nemcsak a gyulladáshoz és allergiás folyamatokban van szerepük, de a központi idegrendszerben neuromodulátorként vagy messengerként is hatnak.

*Jóhárt György dr.*

**A leukotriének és az agy.** Morris, A. A. M., Rodger, I. W. (Department of Child Health, Royal Victoria Infir-

mary, Newcastle upon Tyne): *Lancet*, 1998, 352, 1487.

A leukotriének arachidonsavból képződő kémiai mediátorok. Legjobban ismert hatásuk a bronchoconstrictio, és újabban leukotrién antagonistákat fejlesztettek ki az asthma terápiájában való alkalmazásra. Leukotriéneket az agyban is találtak, azonban funkciójuk ebből a szempontból alig ismert. A *Lancet* ugyanezen számában Mayatepek és mtsa egy eseti ismertetést közölnek: egy microcephaliával és psychomotoros retardációval született gyermekben, akinek gyarapodása elmaradt a normálistól és 6 hónapos korában meghalt, a leukotrién szintézis defektusát mutatták ki. Kérdés, hogy ez utalhat-e arra, hogy a leukotriének nélkülözhetetlenek az agy normális fejlődéséhez?

A leukotriének főként gyulladáshoz kapcsolódó mediátorként szerepelnek a szervezet védekező rendszerében. Így stimulálják az eosinophil sejtek képződését, elősegítik a gyulladást az érpermeabilitás fokozásával. Bronchoconstrictiót és fokozott nyákszekréciót (feltehetően a patogének tüdőből való eltávolítását célozzák), a bél simaizomzatának contractióját (a gastrointestinalis paraziták eltávolítására) okozzák. A LTB<sub>4</sub> a leukocyták aktivátora és kemotaktikus faktora.

Az agyban a leukotriéneknek neuromodulátor és neuroendocrin funkciója lehet. A neuroendocrin szerep lehetősége először akkor merült fel, amikor egyazon idegsejtben LTC<sub>4</sub>-et és GnRH-t mutattak ki. Későbbi tanulmányok kimutatták, hogy a hypothysis sejtek GnRH-ra bekövetkező LH produkciója részben leukotriének által közvetített folyamat. A leukotriének szinergikus hatást fejtenek ki egyéb másodlagos hírvivőkkel, mint protein-kináz C, és a leukotrién antagonisták csökkentik, de nem szüntetik meg a luteinizáló hormon kiáramlását.

Lipoxigenáz-hiányos egerek külső megjelenése csaknem normális. A teljes lipoxigenáz-hiány nem befolyásolja sem a foetalis, sem a postnatalis fejlődésüket; egészségesnek néznek ki, és normálisan szaporodnak. Gyulladáshoz kapcsolódó reakciójuk, parazitás és bakteriális fertőzésekre adott választási reakcióik kissé elmaradnak a normálistól. E gyulladáshoz kapcsolódó rendellenességek

enyhesége arra utal, hogy egymás mellett több gyulladási mediátor játszik szerepet a reakció kialakulásában. A nyilvánvaló neurológiai rendellenességek hiánya arra utal, hogy a leukotriének funkcionálisan feleslegesek lehetnek az agyban (egy- más mellett több másodlagos hírvívó van jelen). Az antileukotriénekkal végzett kísérletek is hasonló eredményre vezettek.

A glutation-szintetáz-hiány az egyetlen ismert emberi veleszületett rendellenesség, ami a leukotrién szintézist érinti. A klinikai képet progresszív neurológiai elváltozások, metabolikus acidosis, haemolyticus anaemia és neutropenia jellemzik. Azonban ezek inkább a glutation-hiány egyéb következményei, és kevésbé valószínű, hogy a leukotrién szintézis zavarából adódnának.

Az, hogy a lipoxigenáz-hiányos egerben nem észleltek neurológiai rendellenességet, ellentmond annak, hogy az ismert esetben észlelt idegrendszeri tünetekért a leukotriének hiánya lenne felelős. Feltehetően valami egyéb rendellenesség is jelen volt. Ez annál is inkább valószínű, mert a szülők elsőfokú unokatestvérek. Tehát egyelőre túl korai, hogy kimondjuk, a leukotriének alapvetően fontosak a normális fejlődéshez, azonban a közlemény rávilágít arra a bizonytalanságra, ami a leukotriének agyban betöltött szerepe körül van.

Fehér János dr.

## Táplálkozástudomány

**Kis zsírtartalmú tejtermékek hatása a vastagbél epithelialis sejtjeinek rendellenes proliferációjára és differenciálódására.** Holt, P. R., Attilasoy, E. O., Gilman, J. és mtsai (St. Luke's-Roosevelt Hospital Center. 1111 Amsterdam Ave. New York, NY. 10025): JAMA, 1998, 280, 1074.

Huszonkilenc, átlagosan 66–67 éves személyt vizsgáltak, akiknek az anamnézisében a vastagbél adenomatosus polipja szerepelt. 30 hasonló személy kontrollként szolgált. A megfigyelés 12 hónapig tartott és célja annak a tanulmányozása volt, hogy a zsírszegény tejtermékekkel bevitt  $\geq 1200$  mg/nap kalcium hogyan be-

folyásolja a colon epithelialis sejtjeinek rendellenes biomarkereit. A megszokott étrendhez képest javasolták a szénhidrát-, a fehérje- és a zsírbevitel csökkentését (napi 45, 30, illetve 5 g-mal). A kontrollcsoport táplálkozása változatlan volt. Valamennyi megfigyelt személy táplálkozása kedvezőbb volt már a megfigyelés megkezdésekor is, mint az átlagos amerikai népességé. Az energiabevitel átlaga alacsony, 7140 kJ, mindössze 27 energia % zsírral, a kalciumfelvétel 655 mg/nap, a kalciferolé 5,05  $\mu$ g/nap. Vizsgálták a crypták epithelialis sejtjeinek proliferációját, a savas mucin exkréció (sulphomucin-syalomucin arányt), a cytokeratin AE1 expressziót, a sejtek morfológiáját. A táplálkozási és laboratóriumi adatokat a kezdetkor, majd 6 és 12 hónap múlva regisztrálták.

Az étrend fontos etiológiai faktor a colon rákjának kialakulásában. Számos állatkísérletben tapasztalták a kalcium protektív hatását a vastagbél karcinogenezisének. A szabad epesavak és zsírsavak stimulálják a colon epithelium sejtjeinek proliferációját, irritálják, vagy károsítják. A kalcium oldhatatlan komplexek formájában megköti ezeket az anyagokat és így gátolja kedvezőtlen hatásuk kifejtését. A kalcium in vitro gátolja a colon és más epithelialis sejtek proliferációját és elősegíti végső differenciálódásukat. Az étrendben a kalcium és a kalciferol leginkább a tejből, tejtermékekből származik. Patkánykísérletekben a zsírtalan tejpor gátolja a colonban a karcinogenezist.

A tejtermékeket fogyasztóknál a megfigyelési idő alatt szignifikánsan csökkent a sejtek proliferatív aktivitása, a sejtmag mérete és a savas mucin elválasztás, a cytokeratin AE1 megoszlás a normál értékhez állt közelebb. Az eredmények értékelése azt mutatja, hogy a colonrák szempontjából fokozott kockázatú csoportnál a zsírszegény tejtermékek fogyasztása csökkentette a biomarkerek rendellenességére utaló értékeit. Mindez elsősorban a 600–700 mg/nap kalciumbevitel 1200–1500 mg/nap szintre történő emelésének következménye. Előzetes adatok szerint az adenomák kiújulása is ritkábbá vált erre vonatkozóan, azonban a vizsgáltak kis száma miatt ebben az esetben nem lehet végleges választ adni. Nem dönthető el az sem, hogy egyedül a tejtermékek kalciumtartalma okozta-e a változásokat.

A National Institutes of Health körábi konszenzus konferenciája az osteoporosis kockázatának csökkentése érdekében javasolta  $\geq 65$  éveseknél a kalcium bevitelének 1200–1500 mg/nap szintre történő emelését. Ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy ez a kalciummennyiség alkalmas a colon neoplasiák kockázatának mérésére is.

Biró György dr.

## Egészségügyi szervezéstudomány

**Az idősök gyógyszerfelírási módjainak javítása a gyógyszerfogyasztás számítógépes kiértékelésével.** Monane, M. és mtsai (Department of Medical Affairs, LLC. Montvale, NJ): JAMA, 1998, 280, 1249.

A 65 évnél idősebb egyedek 12%-át teszik ki az USA népességének, de az összes felírt gyógyszerek 30%-át fogyasztják el. Az idősebb betegeknél gyakori a gyógyszer mellékhatás (gy. m. h.), mert a korral járó fiziológias változások befolyásolják a gyógyszerek farmakokinetikai és farmakodinamikai sajátosságait. Gy. m. h.-ok gyakorisága 5–35% között változik, attól függően, hogy milyen módszert használnak a gyógyszer mellékhatások kimutatására. A gyógyszer mellékhatások az életminőség romlását, rokkantságot, hospitalizációt eredményezhetnek, súlyos esetben halált is okozhatnak.

Néhány gyógyszer különösen hajlamos mellékhatások okozására. *Beers és mtsai* gerontológiai szakemberek segítségével meghatározták azokat a gyógyszereket, amelyeket különösen kerülni kell az időskorúak kezelésében. Az ajánlások a kerülendő gyógyszerekre, az adagolásra és a kezelés időtartamára vonatkoztak. Amikor ezeket a kritériumokat alkalmazták otthon lakó idősekre, kiderült, hogy az idősök legalább egy olyan gyógyszert szednek, amit kerülniük kellene. A helytelen gyógyszerfelírás a geriatricus gyakorlat hiányára utal. Ennek a problémának a megoldása egy hatá- sos gyógyszer felhasználási ellenőrzésen keresztül (Drog Utilisation Review: DUR) lenne lehetséges. Ebben az ellenőrzési formában a gyógyszerész figyelmeztetést kap, ha potenciálisan

káros gyógyszert írnak fel. A figyelmeztetés alkalmas ad a gyógyszerész és az orvos továbbképzésére a megbeszélés alkalmával a gyógyszer biztonságát és hatékonyságát illetően mielőtt megkiadásra kerülne.

Ez a tanulmány azt célozza meg, hogy olyan program alakuljon ki, amely csökkenti a káros gyógyszerek felírását a geriatrai gyakorlatban a számítógépes DUR intervenció alapján. A beavatkozás magában foglalja az ésszerű, óvatos terápiás alternatívát, a kezelési protokoll visszavonását ha szükséges, és lehetőséget ad a potenciális káros gyógyszer cseréjére, mielőtt az kiadásra kerülne.

A vizsgált személyek 65 éven felüliek voltak és a gyógyszereket Merck-Medico Managed Care (MMMC) nyújtotta kedvezményesen. Ez a kedvezményes gyógyszerellátás kiskereskedelmi és postai szolgáltatás útján történt, amely megközelítően 51 millió amerikaiat lát el. A tanulmány 1996. április 1. és 1997. március 31. közötti időszakban készült és ezen idő alatt 2,3 millió 65 évnél idősebb kapott receptet a postai gyógyszerküldő szolgáltatáson keresztül. Általában megállapítható, hogy a krónikus betegek gyakran fordulnak a postai szolgálathoz gyógyszerigényeikkel. A komputerezett DUR rendszeren keresztül valamennyi célszemélyről adatok készültek és ezen adatok az orvos és a gyógyszerészek konzultációja alapján kiegészítésre kerültek.

Az MMMC egy független tanácsadó orvosi testületet alapított, amelyben geriatráiban járatos orvosok, gyógyszerészek és ápolási szakemberek vettek részt, és akik meghatározták azon gyógyszerek körét, amelyek a legvesélyesebbek az idősek számára. Az MMMC kifejlesztett egy DUR továbbképző programot, amely számítógépes adatbázis alapján azon gyógyszerek elhagyását javasolta, amelyek potenciálisan káros mellékhatással rendelkeztek.

Ez a rendszer 3 kategóriát állított fel: 1. időskorban potenciálisan mellékhatásokat okozó gyógyszerek; 2. maximális napi dózis javaslat, amely a rövid hatású benzodiazepamra korlátozódik, amelyre speciális adagolási ajánlás érvényes a 65 év feletiek esetében; 3. gyógyszer okozta betegségcsoport azon szereket tartalmazza, amelyek nem alkalmazhatók azon idősek esetében, akik olyan spe-

ciális kondícióban vannak, amelyet az adott gyógyszer biztosan rontana.

A betegek anamnéziséről a betegektől nyertek adatokat kérdőívek segítségével. Ezek az adatok azután számítógépre kerültek, ahol szerepeltek a gyógyszerfelírás indikációi is.

A gyógyszerészek felkészítését a DUR programra geriatrai gyakorlatban rendelkező gyógyszerészek végezték. Ez a felkészítés vonatkozott, mind a gyógyszerismeretre, mind az orvosokra való kapcsolattartásra. Ha egy potenciálisan káros gyógyszer került felírásra a számítógép figyelmeztette a gyógyszerészt a gyógyszerész pedig azonnal kapcsolatot létesített az orvossal és megbeszélte a lehetséges gyógyszerváltást. A következő lehetőségek merültek fel: a gyógyszer elhagyása, vagy más gyógyszerrel való helyettesítése, a gyógyszer változtatlan továbbadása, a gyógyszer váltás megfontolásra a következő orvosi viziten. Ha az eredeti terápia megváltozott az orvos és a beteg is értesítést kapott a gyógyszerforgalmazónál. A változást azután számítógépre vitték.

A három DUR kategóriában 23 269 betegnél 43 007 esemény került regisztrálásra a vizsgálati időszakban. Az átlagéletkor 72 év volt, a nők aránya 62%. A betegek átlagban 8 féle gyógyszert szedtek a vizsgálati periódusban. A betegek 25%-a adott választ korábbi megbetegedését illetően, és átlagosan 6 féle megbetegedésről számoltak be. A leggyakrabban 1. hypertonia, 2. osteoarthritis, 3. hypercholesterinaemia, 4. peptikus fekély, 5. angina pectoris voltak.

A háziorvossal 56%-a tartott kapcsolatot. A DUR alapján foganatosított változás aránya 24% volt. 15%-ban azonnali változtatás történt, 9%-ban az új terápiás javaslatot a következő orvosi vizitig elhalasztották. A legmagasabb változási arány a DUR 1-es kategóriában történt, ahol 24%-os volt a más gyógyszerre való áttérés. A maximális napi dózis kategóriában bár a résztvevők aránya kevesebb volt, mégis 25%-os volt a változtatás. A DUR 1-es kategórián belül a tartós hatású benzodiazepam esetében 40% volt a változtatás mértéke. A maximális napi dózis kategóriában a rövid hatású benzodiazepam egyedi gyógyszerként 25%-ban került megváltoztatásra.

A tanulmány rávilágít arra, hogy a számítógép segítségével összekap-

csolt orvos-gyógyász együtműködés csaknem 25%-kal javítja az ellátás minőségét. A tanulmány csak a receptköteles gyógyszerek felírásával foglalkozott, a recept nélkül kaphatókéval nem.

A számítógépes adatbázis kialakításának, amely a gyógyszerészek és orvosok együtműködését szolgálja számos akadálya van és ezek egyike, hogy az orvosok csaknem fele nem jelzett vissza. Ennek ellenére a tanulmány eredményei azt sugallják, hogy a számítógép vezérelte DUR program sikeresen megoldotta az orvos-gyógyász együtműködést és ez javította a gyógyszeres terápia színvonalát.

Kara József dr.

**A betegközpontú diabetes gondozás randomizált, kontrollált vizsgálata az általános praxisban: ennek hatása a betegek folyamatos jó közérzetére és a betegség késői rizikóira.** Kinmonth, A. L., Woodcock, A., Griffin, S. és mtsai (a Diabetes Gondozás érdekében, a Diagnosis Research Team) (General Practice and Primary Care Research Unit Institute of Public Health, University Forvie Sik, Cambridge, CB22SR): *BMJ*, 1998, 317, 1202.

A vizsgálat célja a betegközpontú gondozásban dolgozó asszisztensek és orvosok fokozott képzésének hatását felmérni az újonnan felfedezett II. típusú diabeteses betegek életstílusára, valamint pszichológiai és fiziológiai statusára. Tudott, hogy az orvosoknak és asszisztenseknek nemcsak a betegséggel, hanem a beteg emberrel kell foglalkozni. A „betegközpontú” klinikai módszer ezt elismeri és ilyen értelemben képezi ki a betegekkel foglalkozó orvosokat és asszisztenseket.

A vizsgálat célja: a rutin gondozó csoport (összehasonlítási csoport), valamint a különleges oktatásban részesülő gondozók (intervenció csoport) munkájának randomizált összehasonlítása; egy év eredményeinek analízise, a kezelés hatása, a betegeknek a kezeléssel való megelégedettsége szerint.

Huszonegy intervenció és 20 összehasonlítási csoport munkáját mérték fel egy dél-angliai körzetben. Az intervenció csoportokban 23 orvos és 32 asszisztens, az összehasonlítási

csoportokban 20 orvos és 32 asszisztens dolgozott.

250, (30–70 éves) II. típusú cukorbeteg (142 az intervenció, 108 az összehasonlítási csoportban) vizsgáltak.

Az intervenció: 1,5 nap csoportos tréning az orvosoknak és asszisztenseknek: bevezetve őket a betegközpontú gondozásba és a betegeknek kiadott könyvecske, a „Diabetes in your Hands” kérdéseibe.

Az értékelésnél a betegek életminősége, a jó közérzete, a HbA1c értékek, a vérzsírok értéke, a vérnyomás, és a testtömeg-index szerepelt.

Az életminőséget, a közérzetet speciális kérdőív kitöltése útján határozták meg.

Az eredmények azt mutatták, hogy a főleg az asszisztensekre vonatkozó kiképzéssel a betegközpontú gondozás szignifikáns módon javítja a kommunikációt, a betegek jó közérzetét, megelégedettségét. Az intervenció csoport betegei jobban kommunikáltak az orvosokkal, és jobban meg voltak elégedve a kezeléssel, jobban érezték magukat. A HbA1c koncentráció nem szignifikáns módon volt alacsonyabb az intervenció csoportban, mint az összehasonlítási csoportban, de mindkettőben közel állt a normálhoz. Az intervenció csoportban a testtömeg-index szignifikánsan magasabb volt, akárcsak a vér triglicerid-szint is, mint az összehasonlítási csoportban. Ezt a vérnyomás emelkedése követte, ami fokozza a cardiovascularis megbetegedések rizikóját.

A két csoportban a serum koleszterin, a microalbuminuria és a dohányzási szokások nem különböztek egymástól. A funkcionális és pszichológiai status viszont jobb volt az intervenció csoportban. Ez kezelési dilemmát vet fel. Az életstílusban és a vércukor-kontrollban mért értékek nem különböztek a két csoportban.

Hosszabb, több betegen végzett tanulmány szükséges az eredmények végleges kiértékeléséhez.

A szerzők mindebből arra következtettek, hogy a tréningezett orvosok nagyobb figyelmet fordítanak a konzultációs folyamatra, ettől a betegek jobban érzik magukat, jobban meg vannak elégedve a kezeléssel. A tréningezett team betegeinek test-súlya és cardiovascularis rizikója nagyobb volt, mint a másik csoport betegeinek.

A tréningezett team nehezen tudta összeegyeztetni a betegek jó életét, a betegség rizikóinak kezelésével.

A tréningezett teamnek nem szabad megfelelkezni a betegségre való koncentrálásról.

*Kammerer László dr.*

## Orvosi szociológia

**A tinédzserek és fiatalok sérelmére elkövetett emberölés az Amerikai Egyesült Államokban.** Fingerhut, L. A., Ingram, D. D., Feldman, J. J. (Office of Analysis, Epidemiology and Health Promotion National Center for Health Statistics, 6525, Belcrest Rd, # 750, Hyattsville, MD20782): JAMA, 1998, 280, 423.

A 15 és 24 év közötti gyermekek, ill. fiatalok halálózását elemezték a tekintetben, hogy a halálózási okok között az emberölés milyen arányban jelentkezik, s vajon ezen arányszámok hogyan és mitől változnak. A felmérést 1987-ben kezdték meg, abban az évben, amikor a gyilkosság következtében elhunytak száma radikálisan megugrott. A felmérés utolsó éveiben 1990–1995-ig azonban ez a tendencia a visszajára fordult.

A felmérés célja az volt, hogy összefüggéseket keressenek az áldozattá válás és az áldozat nemi, rasszok szerinti és lakóköznyezeti hovatartozása alapján. Emellett a felmérés minden esetben elkülönítette a fegyverrel és az egyéb módon elkövetett gyilkosságból eredő haláleseteket.

Az 1987-től 1995-ig terjedő időszakot három periódusra tagolják. A 1987–1991-ig tartó periódusban minden településtípuson 10–20%-kal megnövekedett a gyilkosság általi halálózások száma. A következő két évben a növekedés üteme már csökkent, az 1993–1995-ig tartó harmadik periódusban pedig további kismértékű, átlag 8%-os, minden településtípuson jelentkező csökkenés tapasztalható. A vizsgálat jelentős változást a metropoliszokban és azok peremkerületeiben észlelt, a különböző időszakok arányszámait közötti eltérés ezen településtípusokon a legnagyobb. A rasszok szerinti csoportosítás alapján pedig az figyelhető meg, hogy a fekete férfiak halálózási okai között az emberölés gyakrab-

ban szerepel mint a fehérek körében. A fekete férfiak csoportjából meghaltak közül pl. előfordult olyan időszak, amikor több mint 25%-kal nőtt az összhalálozáson belül a fegyveres bűncselekmény következtében meghaltak aránya.

A vizsgálat befejezésekor (1995) a korábbi évekhez viszonyítva csökkent az emberölések száma. Figyelemreméltó változás, hogy az összes bűncselekmény számán belül jelentősen megnövekedett a fegyveres esetek aránya, az áldozatok 70–80%-a ilyen módon elkövetett gyilkosság következtében halt meg.

Akár fegyverrel, akár egyéb módon elkövetett emberölésről van szó, a metropoliszok belvárosaiban és azok peremkerületeiben jóval nagyobb arányban esnek áldozatul a gyermekek, illetve a fiatalok mint a kisebb településeken. Ugyanakkor az még mindig kérdéses, hogy milyen események együttes jelenléte eredményezte az emberölés gyakoriságának visszaesését. Bár most már ismert előttünk a 80-as évek növekvő és a 90-es évek csökkenő tendenciája, mégsem lehet teljes biztonsággal megjósolni – mit hoz a jövő.

*Berta Edina  
főiskolai gyakornok*

## Orvosi statisztika

**Az életminőség mérése a randomizált kontrollált klinikai próbákban: bibliografikus tanulmány.** Sanders, C., Egger, M., Donovan, J. és mtsai (Department of Social Medicine, University of Bristol): BMJ, 1998, 317, 1191.

Az életminőség az utóbbi években az orvosi érdeklődés középpontjába került, különösen, mint a randomizált kontrollált klinikai próbák (RCCT) eredményként értékelhető mérési kimenete (outcome). Leggyakrabban akkor alkalmazzák ezt a mérési módszert, amikor a klinikai gyógyszerki-próbálások során egymáshoz igen hasonló hatásmechanizmusú gyógyszereket kell összevetni. Ilyen esetekben fontos szempontnak számít, hogy ezek a gyógyszerek mennyiben befolyásolják a beteg életminőségét.

A gyakorlati alkalmazás során a kutatóknak számos nehézséggel kell szembenéznük, amelyek nagy része

a módszerek érvényességével kapcsolatos. A szerzők annak céljából készítették el tanulmányukat, hogy felhívják a figyelmet a felmerülő problémákra. Ennek érdekében az 1980 és 1997 között angol nyelven, orvosi szaklapokban megjelenő cikkekből kiindulva kiválasztották azokat a tanulmányokat, amelyekben az életminőség szerepelt, mint a randomizált kontrollált klinikai próbák eredményének mérése. Az elemzéshez az ún. Cochrane-regiszter adataiból indultak ki, amely a randomizált vizsgálatok nyilvántartására szolgál.

Az összes orvosi diszciplínát figyelembe véve, 1980 és 1997 között készített tanulmányok közül a kiválasztás kritériumainak megfelelő vizsgálatok aránya ezen időszakban 0,63-ról 4,2%-re nőtt. Ezt követően a tanulmányok összefoglalóiból 364-et választottak ki, amelyeket tovább elemeztek. Megállapították, hogy a legtöbb esetben (65%-ban) klinikai gyógyszerkipróbálás során került sor az életminőség vizsgálatára, de előfordult más kezelési forma, pszichológiai tanácsadás, életmódvezetés hatásvizsgálata során is.

A leggyakoribb orvosi területek az onkológiai, ill. a cardiovascularis kutatások voltak. Az elemzés harmadik lépéseként 67 tanulmány esetében a teljes szöveget is megtekintették. A tanulmányok nagyobbik része, 48 vizsgálat már ismert kérdőívet alkalmazott, míg 15 esetben saját fejlesztésű módszer alapján dolgoztak. A módszerek három fő csoportba tartoztak: egy részük az általános életminőség, másik részük a mentális életminőség-vizsgálatra volt alkalmas, a harmadik csoportba tartozó módszerek pedig specifikus állapotra kérdeztek rá, mint pl. a fájdalom, fáradtság vagy a szív funkcionális állapota.

A szerzők azt a következtetést vonták le, hogy a vizsgálatok száma nem növekedett olyan mértékben, mint amennyire erre szükség lenne. Ennek okát elsősorban az életminőséget mérő módszerek alkalmazási nehézségeiben látják. Megállapítják, hogy az életminőség-vizsgálatok minősége erősen kifogásolható. Ennek egyik kritikus pontja a válaszadási arány. A tanulmányok közel fele egyáltalán nem ad felvilágosítást a válaszadási arányról, a vizsgálatok másik jelentős részében pedig ez az arány túl

alacsony ahhoz, hogy a levonható következtetés pontos legyen. A szerzők szakemberek bevonásával olyan standardok felállítását sürgetik, amelyek elősegítenék a randomizált kontrollált klinikai próbák során alkalmazható életminőség-vizsgálatok helyes megválasztását, és az adatok összehasonlíthatóságát.

Pikó Bettina dr.

## Diagnosztikai kérdések

**Felső vagy alsó endoszkópiát kell végezni, ha az occult vérzést kimutató teszt pozitív?** Itzkowitz, S. H. (Dr. Henry D. Janovitz Division of Gastroenterology, Mount Sinal School of Medicine, New York): Lancet, 1998, 352, 1490.

A tünetmentes, 50 év feletti, átlagos rizikójú emberek szűrővizsgálatát, melynek során a székletben occult vérzés (fecal occult blood test, FOBT) nyomát mutatják ki guajac-alapú teszttel, széles körben helyeslik, legalábbis az USA-ban. Pozitív teszt-eredményt kaptak nemcsak a szűrővizsgálaton átesettek 2%-ában, hanem sok gastrointestinalis panasz miatt vizsgált betegben is.

A colon neoplasmákról szóló közleményekben az FBOT dominált a tünetmentes betegek esetében, akiknél spontán ürített székletet vizsgáltak, étrendi megszorítások mellett. Miért a colon került a fókuszba? Először is, mert az FOBT-et eredetileg mint a coloncarcinoma szűrő módszerét vezették be. Másodsor, a guajac-teszt sokkal inkább alkalmas a gastrointestinalis tractus alsó szakaszában történt vérzés kimutatására, mert a hemoglobin pseudoperoxidáz aktivitására van szükség a teszt pozitívításához, ami a felső szakasz vérzései esetén már sérül, mire a székletbe kerül.

Így ha egy tünetmentes betegben a FOBT-et pozitívnak találják, az első lépés a megszokott gyakorlat szerint a colon vizsgálata, leginkább colonoscopia elvégzése, mivel ennek diagnosztikus és terápiás értéke meghaladja a sigmoidoscopiáét és az irrigoscopiáét. Azon betegek esetében, akiknél ez a vizsgálat negatív, de a guajac-teszt pozitív maradt, elvégzik a felső gastrointestinalis rendszer

vizsgálatát is. Hogy a felső gastrointestinalis laesiók valójában milyen arányban okoznak FOBT pozitivitást, nem teljesen feltárt. Mostanáig a legjobb tanulmányt ebben a vonatkozásban Rocky és mtsai végezték, akik az elvégzett colonoscopia után azonnal oesophago-gastroduodenoscopiát is végeztek. Összesen 248 beteget vizsgáltak ilyen módon, akikben korábban a FOBT (Hemoccult) pozitív volt. Gondosan kizárták az anaemiás betegeket. Előre meghatározott kritériumokat állítottak fel arra vonatkozóan, hogy mikor tekinthető egy laesio a pozitív FOBT okának. A csoportokat külön-külön elemezték a felső vagy alsó gastrointestinalis rendszerre vonatkozó tünetek jelenléte vagy hiánya, a vizsgált székletminta gyűjtésének módja (3 spontán ürített székletminta a szokásos diéta mellett vagy rectalis digitalis vizsgálat során vett minta) szerint.

A vizsgálók fő következtetése az volt, hogy a felső gastrointestinalis rendszer eltérései gyakoribbak voltak, mint a colonban észleltéké (28,6% vs. 21,8%). A felső gastrointestinalis rendszer eltéréseinek gyakoriságában észlelt növekedés csak akkor volt jelen, ha az elemzésben a felső gastrointestinalis rendszer eltéréseire utaló tünetekkel jelentkező betegek is szerepeltek. Tünetmentes betegekben a felső és alsó gastrointestinalis rendszer eltéréseit azonos számban észlelték, függetlenül a székletminta származási módjától. Nem meglepő módon a tünetek iránymutatóak a vérzés származási helyét illetően. Az a jelenség, hogy több eltérést találtak mind a felső, mind az alsó gastrointestinalis rendszer vizsgálatakor, ha a székletet rectalis digitalis vizsgálat során nyerték, ennek a módszernek az alkalmazása mellett szolgáltat adatokat az erről szóló vitában.

Meg kell-e változtatni a FOBT pozitív betegek vizsgálatának menetét? Jelenleg erre nincs ok. A tünetekkel jelentkező betegekben az endoszkópos vizsgálatot a tünetek irányítják. A tünetmentes egyénekben a FOBT pozitívítása 30–50%-os valószínűséggel coloncarcinomát jelez (50 év felett), és csaknem az összes felső gastrointestinalis eltérés jóindulatú. Kontrollcsoport hiányában a felső gastrointestinalis vérzés gyakorisága tünetmentes, FOBT negatív betegekben nem ismert. Rocky és mtsai



munkája azonban figyelmeztet arra, hogy a FOBT pozitív betegekben a felső gastrointestinalis rendszert is figyelembe vegyük. Bár további vizsgálatok folynak a rectalis digitalis vizsgálat során vett székletminta és az inkább colonspecifikus immunkémiai FOBT előnyeinek kimutatására, nem szabad elfelejteni, hogy a vér nem specifikus tumor produktum. Kifejlesztés alatt állnak székletvizsgálati módszerek tumorspecifikus génmutatások kimutatására, és ez majd segíthet a malignus és benignus gastrointestinalis elváltozásokat hordozó betegek elkülönítésében.

Fehér János dr.

**Praenatalis ultrahang-diagnosztika: az első, hogy kárt ne okozunk.** Steinhorn, R. H. (Department of Pediatrics, Gynecology and Obstetrics, State University of New York at Buffalo): Lancet, 1998, 352, 1568.

A terhesség alatti ultrahangvizsgálatot széles körben alkalmazzák mint egy biztonságos, felbecsülhetetlen értékű segédeszközt, amelynek segítségével fontos információk nyerhetők a növekvő foetusról. Ezek a sajátosságok vezettek ahhoz, hogy széles körben elterjedjen, mint általános szűrővizsgálat. A Lancetnek ugyanabban a számában P. A. Boyd és mtsai közleménye is megtalálható, melyben az antenatalis ultrahangvizsgálattal, mint a foetalis malformatiók – a leggyakoribb perinatalis halálokok – kiszűrésére alkalmas módszerrel 6 év alatt szerzett tapasztalataikról számolnak be.

Bár anyaguk nem randomizált, az erőfeszítés hatalmas. A congenitalis malformatiók regiszterét az oxfordi térségben 1991-ben hozták létre valamennyi klinikai vagy patológiai módszerrel diagnosztizált eset számára élveszületettekben, neonatalis korban elhaltakban, halva születettekben, valamint az indukált és spontán abortusokban. A 33 376 terhesség megközelítően 90%-át vizsgálták antenatalisan az esetlegesen jelen lévő anomáliák kimutatására. Valamennyi vizsgálatot praenatalis diagnosztikus egységben végeztek, így valamennyi vizsgálat valószínűleg egységes szempontok szerint és magas színvonalon történt.

A hatéves tanulmány alatt a vizsgálók congenitalis anomáliák praenatalis kimutatásában a szenzitivitás óriási növekedését észlelték. A vizsgálati időszak végére a születéskor meg erősített vizsgálati eredmény 68%-os volt, magasabb, mint amiről más hasonló tanulmányokban beszámolnak. Bár ez a magas arány ösztönző, az ultrahangvizsgálat nem emel ki minden fejlődési rendelleneséges gyermekeket. Vajon elértük-e a jelenlegi ultrahangtechnikával a teljesíthetőség határát? Ez a tanulmány és több másik is azt mutatja, hogy az eredményes diagnózishoz az anomália típusa fontos. Pl. a szenzitivitás extrém magas (90% feletti) a külső strukturális abnormalitások azonosításában, mint amilyen pl. a velőcső, vagy a hasfal záródásának rendellenessége. Ezzel ellentétben azonban ez a tanulmány és mások is kimutatták, hogy a súlyos belső szervi rendellenességek, mint a szívhibák, diafragma hernia kimutatás 50% alatt marad.

Bár a fejlődési rendellenességek praenatalis mortalitás fontos okozói, egy halálos fejlődési rendellenesség diagnózisa nem változtatja meg a végső kimenetelt. A halálos anomáliák halálosak maradnak, akár művi úton fejezik be a terhességet, akár szüléssel végződik. Mind a halálos, mind a kevésbé súlyos anomáliák antenatalis diagnózisa lehetőséget ad a szülőknek és az egészségügyi személyzetnek, hogy eldöntsék, vajon tovább viselje-e az anya a terhességet, vajon speciális központban történjen-e a szülés, és milyen terápiára van szükség azt követően.

Az oxfordi tanulmányban a szenzitivitás növekedése a specificitás romlásával járt. Ez a vizsgálati periódus későbbi éveiben bukkant fel, amikor a vizsgálók elkezdtek ún. „soft” markereket azonosítani és regisztrálni. Ilyenek a chorioid plexus cysták, a nucha megvastagodása, az echogén bél. A kis javulás a súlyos anomáliák detektálásának szenzitivitásában a „soft” markereknek tulajdonítható. Az oxfordi tanulmány legfeltűnőbb észlelete az volt, hogy 174 terhességben, ahol fejlődési rendellenesség gyanúja merült fel, egészséges gyermek született. E terhességek több mint 90%-ában a diagnózist „soft” markerek alapján állították fel. Két normális terhességet fejeztek be a

gondozást végző ajánlása ellenére a szülők aggodalma miatt, ami az ultrahangvizsgálati leleten alapult.

Még a nagy tanulmányok sem tudták kimutatni, hogy az antenatalis ultrahangvizsgálat javítja a terhességek kimenetelét, amikor a kimenetelt mint egészséges újszülött születését definiálták. Azonban, az oxfordi tanulmány kimutatta, hogy az ultrahangvizsgálat fokozottan érzékeny sok súlyos anomália kimutatására, ezért képes arra, hogy jó információt szolgáltatson, és ezzel elősegítse, hogy a szülők meghozhassák fontos döntésüket még meg nem született gyermekükről. Ez a tanulmány ugyancsak kimutatta, hogy az ultrahangvizsgálat néha félrevezető eredményt is hozhat. Jó döntést csak akkor lehet hozni, ha a beteg helyes információk birtokában van. A „soft” markerek nem teremtenek jó alapot ezen döntések meghozatalához.

Fehér János dr.

## WHO tájékoztatás

**A WHO kezdeményezte az elektromágneses sugárzásra vonatkozó standardok világméretű összehangolását.** WHO Press, 1998. november 17.

A WHO Elektromágneses Tér Programja (Electromagnetic Field Project EMF) az Európai Bioelektromágneses Egyesület 1998. november 18–22-én a horvátországi Zágrábban tartott 4. kongresszusán kezdeményezte, hogy alkossák meg az elektromágneses térre vonatkozó, az emberi expozíciót figyelembe vevő nemzetközileg elfogadható standard kereteit. Az elektromágneses tér a magas feszültségű távvezetékek, radarok, mobiltelefonok és azok átjátszó állomásai működése révén keletkezik. Az elektromágneses tér standardjait azért kell meghatározni, hogy biztosak lehessünk abban, hogy nincs káros hatásuk az egészségre, hogy ezek az eszközök biztonságosak és hogy használatuk nem zavarja más elektromos eszköz működését.

Huszzonegy ország vett részt azon a tanácskozáson, amelyen meghatározzák a munka menetét: Ausztrália, Ausztria, Kanada, Horvátország, Cseh Köztársaság, Finnország, Francia-

ország, Németország, Magyarország, India, Olaszország, Japán, Hollandia, Új-Zéland, Lengyelország, Oroszország, Szlovénia, Svédország, Svájc, Egyesült Királyság és az USA. A WHO-nak ez a kezdeményezése azért aktuális, mert a korábbi Szovjetunió országai és néhány másik ország mostanság fogadja el új EMF standardjait.

A piac globalizációja és a mobil telekommunikáció világszerte észlelhető rendkívül gyors fejlődése ráirányította a figyelmet a meglévő standardok közötti nagy különbségekre. Az EMF expozíciók határértékekben meglévő különbség néhány kelet- és nyugat-európai ország vonatkozásában akár 100-szoros is lehet. Ez a biztonságosságra vonatkozóan jelent problémát, és a lakosság aggodását váltja ki az új technológiák bevezetése miatt megnövekvő elektromágneses sugárzással kapcsolatban.

A WHO által beindított program során áttekintik a meglévő tudományos eredményeket az elektromágneses tér esetleges egészségre gyakorolt hatásait illetően. A későbbiekben ez a munka az EMF expozíciók standardok kidolgozását fogja szolgálni.

*Fehér János dr.*

**Az elektromágneses tér és a népesség: a nagyon alacsony frekvencia (extremely low frequency, ELF).** WHO Press, 1998. november

Mindenki ki van téve a környezetünkben jelen lévő különböző frekvenciájú elektromágneses tér hatásának. Bár mindennapi életünkben és az egészségügyi ellátásban az elektromosság óriási előnyei egyértelműek, az utóbbi 20 év alatt a lakosság egyre jobban aggódik a lehetséges egészségügyi hatásokat illetően, amit a nagyon alacsony frekvenciájú elektromos vagy mágneses tér okozhat. Ilyen expozíció az 50–60 Hz frekvenciájú elektromos áram szállítása és használata során keletkezhet.

Bármilyen egészségügyi következményt világosan azonosítani kell, és amennyiben szükséges, megfelelő lépéseket kell tenni enyhítésükre. A kutatások eredményei gyakran ellentmondásosak. Ez fokozza a lakosság aggodalmát, bizonytalanságához és a bizalom elvesztéséhez vezet.

Az elektromágneses tér együtt haladó elektromos és mágneses hullámokból áll. Fénysebességgel terjednek, frekvencia és hullámhossz jellemzi őket. A frekvencia az időegység alatti oszcillációk száma (1 Hertz = 1 ciklus/1 sec), a hullámhossz az egy oszcilláció (vagy ciklus) alatt megtett távolság.

A nagyon alacsony frekvenciát (ELF) mint 300 Hz alattit definiálják. Ilyen alacsony frekvencia mellett a hullámhossz a levegőben nagyon hosszú (50 Hz-nél 6000 km, 60 Hz-nél 5000 km). Gyakorlati körülmények között az elektromos és mágneses tér egymástól függetlenül hat, és külön mérik.

A természetesen előforduló 50/60 Hz-es elektromos és mágneses térerősség extrém alacsony: hozzávetőleg 0,0001 V/m és 0,00001  $\mu$ T nagyságrendű. Az ELF térrel az ember az elektromos energia előállítás, szállítása és használata során találkozik.

Az elektromos energia az előállítás helyéről nagy feszültségű vezetéseken keresztül jut el a felhasználás közelébe; transzformátorokat használnak a feszültség csökkentésére, és így juttatják el a lakossághoz. Az elektromos és mágneses tér a nagyfeszültségű távvezetékek alatt a magasban hozzávetőleg 12 kV/m és 30  $\mu$ T. A generátor állomások és alállomások körül az elektromos térerősség akár 16 kV/m, a mágneses térerősség 270  $\mu$ T is lehet.

A lakosokban az elektromos és mágneses térerősség mértéke sok tényezőtől függ. Ilyenek a helyi távvezeték től való távolság, a háztartásban használt elektromos készülékek típusa és száma, a lakás elektromos vezetékeinek elhelyezkedése. A legtöbb elektromos készülék és berendezés közelében az elektromos térerő nem haladja meg az 500 V/m, a mágneses térerő a 150  $\mu$ T értéket. Mindkét esetben a térerő lényegesen nagyobb a készülékek közvetlen közelében, de a távolsággal meredeken csökken.

Az áram továbbítására és elosztására szolgáló vezeték karbantartói nagyon nagy elektromos és mágneses térerősségnek lehetnek kitéve. A generátor állomásokon és alállomásokon belül az elektromos térerősség 25 kV/m, a mágneses térerősség 2 mT is lehet. A hegesztők 130 mT mágneses térerősségnek is ki lehetnek téve. Az irodai dolgozókat sokkal kisebb mágneses térerősség éri, amikor fénymásolót, monitort használnak.

Az egyetlen mód, hogy az ELF az élő szövetre hasson, hogy elektromos térerősség és áram keletkezik bennük. Normális körülmények között a környezetünk ELF mező szintje keltette indukált áram nagysága nem éri el a természetes körülmények között a szervezetünkben lévő áramét.

A rendelkezésünkre álló bizonyítékok alapján az mondható, hogy 20 kV/m-ig az expozíció hatása kicsi, vagy ártalmatlan. Állatkísérletben sem az állatok szaporodásában, sem fejlődésükben nem tapasztaltak semmiféle hatást 100 kV/m térerősség esetén sem.

Kevés megerősített bizonyíték van, hogy az otthoni vagy a környezeti ELF mágneses mező befolyásolná az emberi szervezet működését, vagy az emberi viselkedést. Önkénteseket tettek ki 5 mT térerősségnek néhány órán keresztül. Számos klinikai és fiziológiai vizsgálatot végeztek (köztük vérkép, EKG, szívfrekvencia, vérnyomás, testhőmérséklet), és ezekben alig találtak változást.

Néhány vizsgáló szerint az ELF expozíció képes gátolni a melatonin elválasztást. Más vizsgálatok eredménye szerint úgy tűnik, hogy a melatonin védő hatása az emlőrákkal szemben, így a melatonin elválasztás szuppressziója hozzájárulhat az emlőrák előfordulási gyakoriságának megemelkedéséhez, különösen, ha már egy másik károsító tényező a folyamatot beindította. Amíg laboratóriumi állatokban van bizonyíték a melatonin hatására, önkénteseken végzett vizsgálatok ezt nem erősítették meg.

Nincs meggyőző bizonyíték arra nézve, hogy az ELF tér a biológiai molekulák, mint pl. a DNS direkt károsodását okozná. Így azután valószínűtlen, hogy a carcinogenesis folyamatát képes lenne megindítani. Jelenleg azonban folyamatban van egy tanulmány arra vonatkozóan, hogy az ELF expozíció hathat-e, mint a carcinogenesis elindító tényező, vagy lehet-e ebben a folyamatban társtényező. Az állatkísérletek nem szolgáltatott bizonyítékot arra nézve, hogy az ELF expozíció befolyással lenne a rákos megbetegedések előfordulására.

1979-ben Wertheimer és Leeper kapcsolatot találtak a gyermekkori leukaemia és az otthonukat az elektromos távvezetékkel összekötő veze-

ték bizonyos sajátosságai között. Azóta több tanulmányt folytattak, hogy ezt az eredményt megerősítsék. E közleményeket az Amerikai Nemzeti Tudományos Akadémia elemezte 1996-ban, és arra a megállapításra jutott, hogy az elektromos távvezeték közelében lévő lakóhely a gyermekkori leukaemia relatív rizikóját 1,5-szeresre növeli, de egyéb rosszindulatú betegségek előfordulására nincs hatással.

Az utóbbi tíz évben napvilágot látott, foglalkozási ELF expozícióval foglalkozó tanulmány számos ellentmondást bizonyított. Azt sugallják, hogy az elektromos dolgozók leukaemia rizikója némileg emelkedett. Azonban mindig jelen vannak zavaró faktorok: a kemikáliákkal való lehetséges expozíciót nem vették megfe-

lelően figyelembe. Az ok és okozati kapcsolatot az ELF expozíció és a rosszindulatú betegségek között nem erősítették meg.

Az Amerikai Környezeti Egészségtudományi Intézet arra a megállapításra jutott, hogy a ELF-et mint lehetséges humán carcinogent kell figyelembe venni. A „lehetséges carcinogen” a legenyhébb kategória a hárból (lehetséges carcinogen, valószínű carcinogen, carcinogen emberre vonatkoztatva). További két kategóriát is használnak még: „nem osztályozható” és „valószínűleg nem carcinogen”.

A „lehetséges carcinogen” kategória arra utal, hogy korlátozott bizonyítékok állnak rendelkezésre az emberi carcinogenesis vonatkozásában, és állatkísérletekben is az elég-

ségesnél kevesebb bizonyíték áll rendelkezésre az illető hatás carcinogenitására vonatkozóan. Fontos hangsúlyozni, hogy az osztályozás a tudományos bizonyítékok erősségén, és nem a carcinogenitás, vagy az illető hatás által képviselt rákrizikó erősségén nyugszik. Így a „lehetséges emberi carcinogen” minősítés azt jelenti, hogy korlátozott bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy az ELF expozíció rosszindulatú betegséget okozhat. Bár a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján nem zárható ki, hogy az ELF expozíció rosszindulatú betegséget okoz, további összpontosított, magas színvonalú kutatómunka szükséges e kérdés megoldásához.

Fehér János dr.

A Péterfy Kórház Tudományos Bizottsága és Szülő-Nőbeteg Osztálya  
tisztelttel meghívja Önt és munkatársait az  
1999. március 12-én, pénteken 10.00 órakor kezdődő

**New Trends in Obstetric Techniques Especially in Cesarean Section and „Walking Epidural”  
Új irányzatok a szülészeti ellátásban – Császármetszés – „Sétáló epidurális anesztézia”  
című szimpóziumra.**

*Program:*

- |       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 10.00 | Köszöntés és bevezető: <i>Krasznai Péter</i>   | 12.00 | Állófogadás  |
|       | <b>„Walking Epidural”<br/>„Sétáló epidurális anesztézia”</b><br>Moderátor: <i>Técsy Mónika</i>                                 |       | <b>New Techniques in Cesarean Section<br/>A császármetszés új technikája</b><br>Moderátor: <i>Kornya László</i>                        |
| 10.05 | New Trends in Obstetrical Anesthesiology and Walking Epidural<br><i>Pier Guedj</i> , Misgav Ladach Kórház, Jeruzsálem          | 13.00 | The Misgav Ladach Cesarean Section – A Modified Minimal Invasive Technique<br><i>Michael Stark</i> , Misgav Ladach Kórház, Jeruzsálem  |
| 10.45 | Sétáló epidurális anesztézia osztályunkon<br><i>Asbóth Ákos</i> , Péterfy Kórház, Budapest                                     | 14.00 | Tapasztalataink az új császármetszés alkalmazásával<br><i>Krasznai Péter</i> , Péterfy Kórház, Budapest                                |
| 11.15 | Felkért hozzászólások:<br><i>Kincses Zsuzsanna</i> , HIETE, Budapest<br><i>Tamási Péter</i> , Péterfy Kórház, Budapest<br>Vita | 14.30 | Felkért hozzászólások:<br><i>Siklós Pál</i> , Szt. István Kórház, Budapest<br><i>Varga Péter</i> , Baranya Megyei Kórház, Pécs<br>Vita |

Helyszín: ASTRA Magyarország Kft., Törökbálint

A szimpózium hivatalos nyelve: angol és magyar.

Részvételi díj nincs. A rendezvényt az ASTRA Kft. és az ORGANON Kft. támogatja.

Jelentkezés és további információ: dr. Riskó Magdolna (ASTRA Magyarország Kft.), tel.: 457-78-60

# EDNYT®

ENALAPRIL MALEAT

2,5mg, 5mg, 10mg, 20mg tableta



## Hosszú hatású ACE - gátló

Javallatok:

- Essentialis hypertonia valamennyi súlyossági foka
- Renalis hypertonia
- Szívelégtelenség. Digitálisszal és diureticummal együtt adható.

Kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást!

Orvoslátogató Hálózat 431- 4010  
Orvostudományi Főosztály 431- 5780



RICHTER GEDEON RT.

## LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

*T. Szerkesztőség!* Kicsit megkésve, de annál nagyobb érdeklődéssel olvastam Simon Kornél professzor jalkiállítását (Orv. Hetil., 1998, 139, 1123.) és Hankiss főorvos kiegészítését (Orv. Hetil., 1998, 139, 2103.).

Nemsokára a fonendoszkópot és otoszkópot együtt viselő orvos számítógép és TAJ szám nélkül nem lesz elképzelhető. Az orvos menedzser lesz, aki saját magát és intézményét fogja menedzselni. De hogy közben mi lesz a beteggel, ki tudja?

Fiatalkoromban az orvos koromban azt hallottam, hogy a jó belgyógyász neurotikus: útközben hazafelé, otthon, vagy esetleg a színházban is eszébe jut betege, akinél még valamilyen vizsgálatot kell végeztetni, vagy másik gyógyszert érdemes kipróbálni. Kifutott kolleganóm a hatvanas évek elején otthon, a konyhájában jött rá, hogy a hónapok óta betegeskedő és több intézményt is megjárt fiatal nőbetege porphyriás. Vajon van-e még kolléga, aki máshol is gondol betegére, mint a kórházban/rendelőben, vagy a beteg lakásán?

Régi munkahelyemen sem volt olyan vasárnap, vagy munkaszüneti nap (szombat munkanap volt), hogy egyikünk ne ment volna be vizitálni, megnézni az új beteget, és beadni az előírt injekciókat. Ez soha nem maradt a hivatalos ügyeletre.

Hogy mennyire nem betegcentrikus a gyógyítás, azt betegként is tapasztaltam. Sőt, sok minden mást is, ami kevésbé hízelgő, vagy dicséretes ránk, egészségügyiekre.

Beteg és orvosa között a kapcsolatteremtés megismételhetetlen nyitánya az anamnézis felvétele. Aki itt ront, később bánja. Akinek volt módja a beteggel való bánásmódot magasabb fokon elsajátítani, évtizedekig élvezheti ennek gyümölcsét: a beteg feltétlen bizalmát, ragaszkodását. Egy heveny rosszullét enyhítése, vagy szánálása igen sikeres, megnyugvást okoz a betegnek, sikerélményt az orvosnak. Hasonlóan hatásos volt, amikor később körzeti orvosként a kórházba utalt betegemet meglátogattam. A beteg tart az orvostól, meg van illetődve, bizalmatlan, esetleg fél az idegen környezettől, szobatársaktól, az ismeretlen nővértől. És ekkor vá-

ratlanul megjelenik orvosa. Megdöbbenett, hogy ezt egyesek milyen örömmel fogadták. Ez ad erőt, ez inspirálja az orvost, hogy a következő napon lehetőleg többet és jobbat nyújtson.

Mint ahogy régen, úgy ma is diszszonáns, ha a paciens „gazdagabb” mint orvosa és primitívtségében ezt érezteti is: – mi az doktor úr, magának csak Fordja van? –, és esetleg megveszi az egész kórházat, orvosostól. Neki biztosan nem okozna gondot regisztráltatni magát 600 forintért, egy kongresszus fél napjára. Vagy egy olcsóbb szakkönyvet vásárolni 2000 forintért. Igaz, ő nem jár előadásra, és nem is olvas.

Mosolyra készítenek, amikor ugyanazon a rendelési napon megjelenik két fiatal gyári képviselő, és két – véletlenül azonos hatástani csoportba tartozó – egymással konkuráló gyár termékét ajánlja. A nyugdíjaim és fizetésem többszörösét is megkereső kollegákat nem irigylem, inkább sajnálom, hogy elvesztegetik idejüket és a kemény munkával befektetett hat évét. Én tőlük is megkérdezném: Quo vadis? Mert ha ne adj’ isten lennének szomorú napjaik, nincs miből méríteniük.

Rác Egon dr.

### Quo vadis „suprema lex”?

*T. Szerkesztőség!* A Simon Kornél-Hankiss János vitához szeretnék hozzászólni egy 39 évet Svájcban töltött és nemrég hazatért magyar orvos szempontjából. A vita az etikusi magatartás és a személyi érdek viszonyáról, illetve ezek esetleges összeütközéséről szól az orvosi munka kapcsán.

Hankiss kolléga írja: „Világosabb a bűnlajstroma a gazdag országok túlfizetett orvosainak, akiknél már valóban megkérdőjelezhető, miért adják el lelküket az ördögnek, mikor nem szorulnak rá. Mert eladják, ezt bármely kongresszus, tanulmányút igazolja”.

Tipikus turista-szemlélet, mely korekcióra szorul. Először: „Túlfizetettnek” aligha érzik magukat pl. a svájci orvosok, s különösen nem, ha össze-

hasonlítták anyagi helyzetüket más értelmiségi szakmák képviselőinek (mérnökök, jogászok, tanárok) helyzetével. Az említettekkel együtt az ún. „felső középosztályhoz” tartoznak. Viszonylagos jólétük alapja a szakmai munka, jövedelmük az orvoskamara és a biztosítók között kialakított tarifákon nyugszik. Hálapénzt nem kapnak. (Persze elfogadnák, ha valaki felajánlaná.) Adót „okosan” fizetnek, de adót nem csálnak. Más természetű pénzszerzéssel – üzletelés, tőzsdei spekuláció, egyéb gazdasági kalózkodás – nem foglalkoznak. Ez nem is lenne kifizetődő, mert szakmai munkájukból jobban megélnék, mint a zavarosban való halászásból.

Másodszor: A kapitalista verseny kemény talaján mozognak. Jómagam is – előbb mint egy idegklinika fő-ovosa, később magánorvos – *szakember* és *üzletember* voltam egy személyben. Megélhetésem legelemibb előfeltétele volt a korrekt szakmai teljesítés és az előrelátó – alapjában nem etikátlan – versenypolitika. A pusztá „dr. med.” nem garantál az orvosnak jólétet.

Harmadszor: A svájci orvost igazi etikai konfliktusok elé nagyon ritkán állítja az élet. Eskü alatt vallom, hogy „lelkét nem kell eladnia”. Vannak persze páciensek, akik egy „kedvező” (vagy hamis) bizonyítványért meg akarják őt vesztegetni. Ilyenkor *nemet* mond, és pedig nem azért, mert ő olyan szörnyen becsületes ember, hanem azért, mert nem áll érdekében csálni. 1000–5000–10000 frankért egész jövőjét tenné kockára. A korrupszió kockázata nagyon nagy. (Egy-millióval talán már meg lehetne vesztegetni, de ilyen ajánlatokat nem szokott kapni.) Dolgozik a gyógyszeriparnak is. Kutatómunkáját megfizetik, segítenek neki az eredmények publikációjánál. De nem vesztegetik meg. Ingyenes kongresszusi részvételekért és busás külföldi ellátásért nem várják el tőle, hogy hamis adatokat közöljön vagy olyan gyógyszert írjon fel, mely nem felel meg szakmai meggyőződésének.

Mindezek alapján mit tanácsolhatok magyar kollégáimnak? Röviden: nálunk is meg kell valósítani a költségtudatos (és így az orvosi munka értékét is kellően figyelembe vevő), működésében transzparens – esetleg államilag támogatott, de alapjaiban piacorientáltságú – egészségügyet,

melynek bázisa a *biztosított* beteg és a *magánorvos*. (Ilyen volt már Magyarországon 1948 előtt.) Svájcban minden beteg „fillérre” tudja, hogy mi jár neki, és az orvos „percre” tudja, hogy mi a kötelessége. Ebbe a rendszerbe nem illik bele a paraszolvencia. Az orvosi munka teljesítésével és a tiszteletdíj kifizetésével mindenki

megkapta a jussát. (Hogy az egészség nem ingyenes, azt mindenki eleve tudja.) S még egy utolsó megjegyzés: A magyar egészségügy túlságosan kórház- és intézménycentrikus (kommunista maradvány?). A svájci orvoscentrikus. Az egészségügy oroszlánrésze orvosi magánpraxisokban zajlik. (Évi kb. 3000 pszichiátriai konzultációból

átlag 4 beteget utaltam be intézetbe. Az „ideggondozó” fogalma ott ismeretlen. Ezt a munkát is magánorvosok végzik.) A svájci beteg az orvosával áll szemben, nem intézményekkel. Igazi felelősséget ugyanis csak személyek viselhetnek; intézmények felelőssége mindig viszonylagos.

Pintér Emil dr.

### **Köves István (szerk.): Stomák és sipolyok képzése és ellátása**

Számos daganatos betegség sebészi kezelése során megváltoznak a betegek életfunkciói. Mindennaposak a kiterjesztett műtétek, a colostomák, ileostomák, a tracheostomák, húgyhólyag- és ginekológiai műtétek során képzett urostomák, a mellkasi és hasi tartós grainage-ok, enterális táp-sipolyok. A szerzők a szokásos sebészeti módszereken túl bemutatják a szövödmények formáit, elhárításuk módozatait és a mindennapos ápolás gyakorlatát.

Ár: 4900,- Ft

### **Pálóczi Katalin–Kelényi Gábor (szerk.): Non-Hodgkin lymphoma**

A könyv összefoglalja a malignus non-Hodgkin lymphoma (NHL) kórszövettani és immunológiai diagnosztikájával, klinikai osztályozásával, prognózisával és kezelésével kapcsolatos alapismereteket. Áttekintést ad a betegség patogenezisével, immunológiai, molekuláris biológiai tulajdonságaival és immunterápiájával kapcsolatos új tudományos eredményekről. A szerzők területük kitűnő szakmai ismerői, gyakorló patológusok vagy klinikusok, emellett nemzetközileg is elismert kutatók.

Ár: 2900,- Ft

A kötetek kaphatók az orvosi szakkönyvesboltokban és a kiadónál.

### **Springer Orvosi Kiadó**

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775



**Springer**

### **Megrendelőlap** (OH 99/7)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az alábbi könyveket:

*Köves (szerk.): Stomák és sipolyok képzése és ellátása* ..... példányban, 4900,- Ft/pld. áron,

*Pálóczi–Kelényi (szerk.): Non-Hodgkin lymphoma* ..... példányban, 2900,- Ft/pld. áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

Tudomásul veszem, hogy a postaköltséget a kiadó rám terheli.

Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

.....  
aláírás

## MEGJELENT

### Medicus Universalis

1998. évi 5. szám

*Oláh Ilona dr., Hack Zsuzsanna dr.:* Komplex szűrővizsgálat egy csepeli családorvosi praxisban

*Szélvári Ágnes dr.:* Két fővárosi háziorvosi praxis cukorbeteg gondozásának összehasonlítása

*Tegzes Marianna dr.:* A családorvos szerepe az asthma bronchiale diagnózisának felállításában, az asthma bronchialisban szenvedő betegek gondozásában

*Antalics Gábor dr.:* Lehetőségek a graduális oktatásban

*Kocsis István dr.:* „Rezidens lennék, de miért...?”

*Rózsa István dr.:* Egy családorvos rezidens néhány dilemmája

*Ádám Ágnes dr., Hajdu Gábor dr., Muhorainé Kovács Éva:* A terhesgondozás új szemlélete

*Ilyés István dr.:* A családorvos preventív munkájának jellemzői

### Transzfúzió

1998. évi 4. szám

*Udvardy Miklós:* Az antitrombotikus kezelés szerepe az artériás trombotikus megbetegedések ellátásában, különös tekintettel a heparin készítmények alkalmazására

*Vezendi Klára:* Thrombopoetin: a felfedezéstől a klinikai felhasználásig

*Ablonczy Judit, Szalai Adrienn:* Az OVK-szűrősejtek és panelesejtek szerológiai összehasonlító vizsgálatai és anyagi vonatkozásai

*Hollán Zsuzsa:* Az Országos Vértranszfúziós Szolgálat (OVSZ) története. Első rész (1945–1990)

Referáló rovat (Rovatvezető M. Tóth Antal)

Az Országos Vérellátó Szolgálat hírei

### BMJ

1998. évi 6. szám

Ez is nikotin, az is nikotin

Liam Smeeth, Godfrey Fowler

A szívbetegség kockázatának megítélése az alapellátásban

Tom Fahey

Legyen alacsony, vagy elég, ha szépen csökken?

A. Rosengren

Alkohol és daganatos betegségek

Svend Sabroe

Antibiotikum-rezisztencia: mozdulnunk kell!

Pentti Huovinen, Otto Cars

Az intravénás  $\beta$ -blokkolók helye az akut myocardialis infarktus kezelésében

A. Owen

Cerebrális sinusthrombosis és az orális fogamzásgátlók

Jan P. Vanderbroucke

Neutronsugár-terápia az agydaganat kezelésében – Az agysejtek regenerációra képesek

Magyarországon történt: Családorvosok Fóruma – Már kapható az új fogamzásgátlási rendszer – Konszenzusnyilatkozat a thrombosis megelőzéséről és kezeléséről – A Nature a magyar tudomány helyzetéről – Klinikai kutatások a reumatológiában

Túlélés kezelt hypertonia esetén: két évtizednyi követés eredményei

Ove K. Andersson, Torbjörn Almgren, Bengt Persson, Ola Samuelsson, Thomas Hedner, Lars Wilhelmsen

A láz diagnosztizálása kézzel: megfigyeléses tanulmány

Katherine Whybrew, Matthew Murray, Colin Morley

Szex és halál, avagy a hosszabb élet titka  
George Davey Smith, Stephen Frankel, John Yarnell

Lehet, hogy forog a Föld, de azért próbáljunk állva maradni

Matthew Hotopf, Simon Wessely

Befolyásolja-e a mérsékelt alkoholfogyasztás a nemző- és fogamzóképeséget?

Első terhességet tervező párok követéses vizsgálata

Tina Kold Jensen, Niels Henrik I. Hjollund, Tine Brink Henriksen, Thomas Scheike, Henrik Kolstad, Aleksander Giwercman, Erik Ernst, Jens Peter Bonde, Niels E. Skakkebaek, Jørn Olsen

Ahogy a tv-ben látjuk, avagy hogyan végzik az újraélesztést a brit kórházszorozatokban?

P. N. Gordon, S. Williamson, P. G. Lawler

Mennyi idő után részesülnek thrombolysisben az akut szívinfarktust szenvedett betegek Északkelet-Skócia városi és vidéki területein? Prospektív megfigyeléses vizsgálat

John Rawles, Catherine Sinclair, Kevin Jennings, Lewis Ritchie, Norman Waugh

A kővér emberek leveszik a cipőjüket, mielőtt az orvos megmérné a testsúlyukat? Válogatás nélküli betegek vizsgálata a családorvosi gyakorlatban

Timothy Harlow

Rendszeres összefoglaló: A nátha kezelése

Sherif B. Mossad

Az orvostudomány jövője, a jövő orvostudománya: A thrombosis kockázat vizsgálata

Michael Laffan, Edward Tuddenham

Rendszeres összefoglaló: Polycystás ovarium szindróma: mégsem a nőgyógyászok gondja?

Zoe E. C. Hopkinson, Naveed Sattar, Richard Fleming, Ian A. Greer

Bizonyítékokon alapuló esztimertetés: A hölgy, aki sovány akart lenni

Cynthia D. Mulrow

Kutatásról gyakorlati szemmel: Hogyan használhatjuk fel még jobban a kutatási eredményeket?

Andrew Haines, Anna Donald

Sürgősségi képtovábbítás a világhálón

David S. Johnson, Rajinder P. Goel, Paul Birtwistle, Phil Hirst

Renoir reumája

Annelies Boonen, Jan van de Rest, Jan Dequeker, Sjeff van der Linden

Statistikai alapkérdések: Módszerek értékelése: leíró statisztikák és grafikonok

Sheila M. Gore

Statistikai alapok: Valamely esemény bekövetkeztéig eltelt idő

Douglas J. Altman, J. Martin Bland

Statistikai fogalmak magyar elnevezése

Hazai események: *Helicobacter pylori*: tények, álláspontok 1998 – Az MHT VI. kongresszusa

Hangok: Mit is írt a Hogyishívják? – A sors kegyeltjei

Antiarrhythmias kezelés szóda vízzel

A csodadoktor

Levelek a szerkesztőhöz

Következő számunk tartalmából

### Lege Artis Medicine

1998. évi 12. szám

*Pár Alajos dr.:* Immunpatogenezis májbetegségekben II. rész. Vírushepatitisek, alkoholos és gyógyszeres májkárosodások

*Strausz János dr.:* A hörgők endoszkópos vizsgálatának újabb lehetőségei

*Trethón András dr.:* Kawasaki-betegség

*Forgács Iván dr.:* A preventív egészségügy kihívásai az ezredfordulón

*Jánoskúti Lívia dr., Kempler Pál dr., László Zoltán dr., Keltai Katalin dr., Szombathy Tamás dr., Fenyvesi Tamás dr.:* A korai posztinfarktusos periódusban végzett nem invazív tesztek prognosztikai értéke

*Óvári Attila dr., Farkas Róbert, Adrián Erzsébet:* A steril légylárvákkal végzett sebkezelés hazai tapasztalatai

*Bánóczy Jolán dr.:* Az orális carcinomák korai diagnosztikája. – Kinek a feladata?

Magyar szerzők külföldi szakfolyóiratokban publikált közleményeinek magyar nyelvű kivonatai

A Magyar Hypertonia Társaság VI. Kongresszusa és VIII. ABPM Szimpóziuma

*Bula Zoltán dr.:* *Helicobacter pylori* – A probléma hamarosan megoldódik?

*Matos Lajos dr. (szerk.):* CELL

*Frenkl Róbert dr.:* Bánat

*Nagy András László:* Költségvetési érdekégyeztetés '98

Összeállította: *Kovács József dr.:* Irányelvek az életfenntartó kezelések megszüntetése és a haldoklók gondozása terén.

– Kivonat a Hastings Center munkacsoportja által kidolgozott irányelvekből II. rész

*Jobst Ágnes dr.:* Gyógyító szerzetesrendek

*Németh István:* Ecsettel írt diagnózis.

– Betegségtünetek a nagymesterek alkotásain

Angyalok

*Malina János:* Bach és Händel esete egy kóbor lovaggal

### Magyar Nőorvosok Lapja

1998. évi 6. szám

*Hajdú Krisztina dr., Bátorfi József dr., Mészáros József dr., Doszpod József dr.:* Az élő magzatok számának redukciója többes terhességekben

*Tanyi János dr., Rigó János dr., Kis Csitári István dr., Csapó Zsolt dr.:* Juvenilis granulosaeset ovarium tumor társulása terhességgel

*Bagaméry Krisztina Ph D. hallgató, Kovács László dr., Nyári Tibor dr., Falkay György dr.:*  $\alpha_2$  Adrenerg receptorok és imidazolin kötőhelyek a humán placéntában. In vitro receptoranalitikai vizsgálatok  
*Silhavy Mihály dr., Bárdóczy Zsolt dr., Ádám Zsolt dr., Takács György dr.:* Felsőoldali veseagenesiával szövődött uterus didelphys  
*Nagy Károly dr., Szabó László dr., Pusztai Zoltán dr., Godó György dr.:* Chlamydiás előfordulása a terhesség-megszakításra jelentkezők között  
*Fülöp Vilmos dr., Cseh Imre dr., Mok Sámuel dr., Szigetvári Iván dr., Szepesi János dr., Berkowitz Ross S. dr.:* A DOC-2 tumor szuppresszor gén szerepe a mola terhességek és a choriocarcinoma kifejlődésében  
*Hernádi Zoltán dr., Lukácskó Lóránd dr., Sáy Tamás dr., Borsos Antal dr.:* Pefészekrákos betegek cyclophosphamide és cisplatin (CP) kemoterápiája Amifostine (WR-1065) védelemben  
*Bartók Katalin dr., Bánrévi Zsuzsanna dr., Bodó Miklós dr., Csanádi Jolán dr., Cseh Imre dr., Cserni Gábor dr., Fedor László dr., Joós Ágnes dr., Kovács Rita Beáta dr., Nádor Katalin dr., Schaff Zsuzsanna dr., Serényi Péter dr., Szerján Erika dr., Szilágyi Anna dr., Tóth Veronika dr., Vadnay István dr., Zábó András dr.:* A cervix citológia aktuális kérdései I. Pozitív citológia – negatív szövettan?  
 Doszpod József dr. egyetemi tanár 60 éves

**A Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet és Plasztikai Sebészet**  
 Vízkelety Tibor professzor úr 70. születésnapja alkalmából kiadott ünnepi, 1998. évi 5. szám

*Dr. Szendrői Miklós, Dr. Antal Imre., Dr. Kiss János:* A csontmetasztázisok sebészi kezeléséről prognosztikai tényezők figyelembevételével  
*Dr. Mészáros Tamás:* A coxarthrosis kliniko-patológia típusai  
*Dr. Lakatos József, Dr. Bucsi László, Dr. Kiss Jenő, Dr. Dobos Ferenc:* Váparevizíós gyakorlatunk vápakosár és zömítézés spongiózaplasztika alkalmazásával nagy csontvesztéses esetén  
*Dr. Kiss Jenő, Dr. Lakatos József, Dr. Mersich István:* Csontörlemény impaktációjával kombinált cementezett protéziscserével szerzett korai tapasztalataink

*Dr. Bucsi László, Dr. Lakatos József, Dr. Somogyi Péter, Dr. Szendrői Miklós:* Az osteoporosis, mint a cement nélküli totál csípőízületi endoprothesis indikációját befolyásoló tényező  
*Dr. Sólyom László, Dr. Kiss Jenő, Dr. Perlaky György, Dr. Vadon István:* A veleszületett csípőficam okozta arthrosis kezelése totál csípőendoprotézissel  
*Dr. Csorba Ernő:* Kettős intertrochanterikus osteotomia Wagner szerint. Kezdeti tapasztalatok  
*Dr. Nyíri Péter, Dr. Rupnik János:* A combnyaktörést követő femurfejnekrosis és a műtési típus közötti összefüggés  
*Dr. Faluhelyi Anikó, Dr. Bakó Emese, Dr. Szendrői Miklós:* Musculosceletalis tumorok műtétei aprotinin védelemben  
*Dr. Szőke György, Dr. Sangavi S. M., Dr. Murray D. W., Dr. Benson M. K. D.:* Femorális remodelláció a veleszületett csípőficam kezelésében alkalmazott subtrochanterikus osteotomia után  
*Dr. Kullmann Lajos:* Dismeliás gyermekek rehabilitációjának hosszú távú vizsgálata  
*Dr. Barna Judit, Dr. Kiss Sándor, Dr. Rényi-Vámos András:* A musculus tibialis anterior tapadásának átültetése kongenitális dongaláb kezelésében  
*Dr. Palkonyay Gábor, Dr. Dömötör Gábor:* Kezdeti tapasztalataink holmium: yag laserrel az arthroscopiában  
*Dr. Varga Péter Pál:* A gerinc extraduralis metasztatikus folyamatainak műtéti kezelése  
*Dr. Mátyás Ferenc:* Szempontok a hallux valgus kezelési módjának megválasztásában  
*Dr. Mersich István, Dr. Perlaky György, Dr. Bense Andrea, Dr. Kiss Jenő, Dr. Mátyus Balázs, Dr. Novotni Dominik:* Helal műtétek hosszú távú utánkövetése  
*Dr. Bakay Endre, Dr. Hasznos József:* A trapeziometacarpalis ízület artrózisa és műtéti kezelése – Vízkelety Tibor professzor 70. születésnapjára

**Medicus Universalis**  
 1998. évi 6. szám

*Dr. Kékes Ede:* Az essentialis hypertonia kezelésének alapelvei  
*Dr. Riesz Tamás és mtsai:* Az első angiotenzin II antagonistá (AIIA) – a Cozaar® (Iozartán kálium, MSD) alkalmazásával szerzett tapasztalatok a házi-orvosi gyakorlatban  
*Dr. Gyurkovics István:* Kardiovaszkuláris kockázati tényezők feltérképezése és a közöttük kimutatható összefüggések hipertóniás betegeken

*Dr. Dobai Csilla:* Gopten kezelés hatásszája túlsúlyos, hipertenziós betegekben  
*Dr. Czeizel Endre:* A hiperhomociszteinaemia kivédése B-vitaminos kenyér fogyasztásával  
*Dr. Balogh Sándor:* A dohányzási szokások és rizikóállapotok helyzete egy magyarországi vizsgálat alapján  
*Dr. Hajnal Ferenc-Dr. László István-Dr. Nagy Péter:* Házi-orvosok véleménye a munkakörüket érintő egyes szakmai és egészségpolitikai kérdésekről

**MRE-INFO**  
 1998. évi 4. szám

Tájékoztató az MRE vezetőségi üléséről  
 MRA hírei  
 Gönczi Csabáné dr.  
 Szakmai és turisztikai beszámoló az EULAR 11. szimpóziumáról  
 Inspurger Antal dr.  
 Az UEMS Reumatológiai Szekció és az Európai Reumatológiai Szakmai Kollégium közös üléséről  
 Gömör Béla dr.  
 – az alternatív medicináról szóló állásfoglalási javaslat fordítottja Baranyai Piroska dr.  
 A Standing Committee for Health Professionals Bizottság ülése  
 Ujfalussy Ilona dr.  
 A Magyar Kardiovaszkuláris Rehabilitációs Társaság  
 Hoffmann Artúr dr.  
 Mikor történnek a hozzászólások a tudományos előadások kapcsán?  
 A Magyar Egészségpiac – új orvosi szaklap  
 Az orvoskép és személyiség változása a fejlődés melléküneteként I.  
 Hankiss János dr.  
 HOPE Program – van remény!  
 Péntek Márta dr.  
 A XII. Pánamerikai Reumatológiai Kongresszusról  
 Kovács Attila dr.  
 A Bad Bramstedtben tartott EULAR továbbképzésről  
 Szabó Tamás dr., Pálincás Imre dr.  
 Rheumatoid arthritis következtében kialakuló alvási apnoe  
 Varga Eszter dr.  
 Felajánlások Sztálin elvtárs születésnapjára  
 Gömör Béla dr.  
 Löveri László és Gujás Márta költeményei  
 Reprodukció a „Fizioterápia a kultúrtörténetben” Hévízen 1995. november 10-én elhangzott előadásból  
 Gömör Béla dr.

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

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Springer Orvosi Kiadó Kft.



---

**Furon<sup>®</sup>**

---



# **CSAK 20 FILLÉR?**

A furosemid hatóanyagú tabletták között, jelenleg a Furon tabletta 40 mg 50-szeres kiszerezése kínálja a legalacsonyabb napi kezelési költséget. 90%-os támogatottság mellett a betegnek – tablettánként – a különbség tényleg “csak” 20 fillér, de az OEP és így közvetve mindannyiunk számára – tablettánként – már 1,80 Ft a megtakarítás.

A PharmaFelax 1998 november végi adatai szerint, 90%-os támogatás mellett, havonta átlag 3.161.417 db furosemid hatóanyagtartalmu tabletta fogyott.

Amennyiben a Furon tabletta 40 mg 50-szeres kiszerezését alkalmaztuk volna, 11 hónap alatt 62.013.456,-Ft-ot tudtunk volna megtakarítani és más, súlyos betegség kezelésére fordítani.

Ennyit jelent “csak” 20 fillér különbség.

---

**ratiopharm**

---

## HÍREK

A miskolci Semmelweis Kórház II. Belgyógyászati és Hematológiai Osztálya, Tudományos Bizottsága és Vezetősége, a MAB Hemato-Immunológiai Munkabizottsága és a Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium „A Hematológia, a hemosztázis és a transzfúziológia aktuális kérdései” címmel tudományos ülést szervez  
Időpontja: 1999. február 18. 14.00  
Helyszíne: Miskolci Akadémiai Bizottság Székháza (Miskolc, Erzsébet tér 3.)

Felvilágosítás: Dr. Radványi Gáspár főorvos

Semmelweis Kórház, Miskolc

Csabai kapu 9–11. Tel.: 06-46/363-333

### Program:

13.00–14.00 Vendégek fogadása, kávé, üdítő

Házigazda: Dr. Radványi Gáspár

14.00–14.15 Üdvözlések

Prof. Dr. Velkey László, MAB Orvosi és Egészségügyi Szakbizottság elnöke

Prof. Dr. István Lajos, a Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium Elnöke

Prof. Dr. Kiss János István, Semmelweis Kórház Tudományos Bizottság Elnöke

Dr. Koleszár Lajos, Semmelweis Kórház Kórházigazgató Főorvos

14.15–15.55 Előadások (15 perc)

Elnök: Prof. Dr. István Lajos

Dr. Radványi Gáspár

1. Klinikai transzfúziológia: tegnapma-holnap

Prof. dr. István Lajos: Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium Elnöke

2. Atherosclerosis és haemostasis

Prof. Dr. Udvardy Miklós: DOTE II. Belklinika Igazgatója, oktatási rektorhelyettes

3. Csontvelő transzplantációt követő autoimmun-szerű betegségek

Prof. Dr. Palóczy Katalin: Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet Csontvelő Transzplantációs és Immuntherápiás Osztály

4. Clonalis Haemopathiák: Minőség és mennyiség

Dr. Fekete Sándor: Szent László Kórház Hematológiai Osztály, Budapest

5. Malignus hematológiai kórképek és carcinoma társulása

Dr. Jakó János: Jósza András Megyei Kórház

15.55–16.35 Szünet, uzsonna

Vendéglátó: Human Rt.

16.35–18.15 Előadások (15 perc)

Elnök: Prof. Dr. Rák Kálmán

Dr. Nagy Kálmán

6. Az immun-thrombocytopeniák mai diagnosztikája és terápiája (tények és kérdőjelek)

Prof. Dr. Rák Kálmán egyetemi tanár

DOE II. Belklinika

Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság Elnöke

7. Az anticoagulans kezelés problémái

Prof. Dr. Losonczy Hajna egyetemi tanár POTE I. Belgyógyászati Klinika

8. Új terápiás lehetőségek a gyermekkori malignus betegségek kezelésében

Dr. Nagy Kálmán egyetemi docens, osztályvezető főorvos

Megyei Kórház, Gyermekegészségügyi Központ

9. A Miskolci hematológiai betegellátás története

Dr. Berkessy Sándor, Semmelweis Kórház, II. Belgyógyászat és Hematológia

10. Felnőttkori malignus hematológiai betegségek morbiditási adatai BAZ megyében (1991–1998)

Dr. Radványi Gáspár<sup>1</sup>, Dr. Molnár Imre<sup>2</sup>, Dr. Pauker Zsolt<sup>3</sup>: Semmelweis Kórház, II. Belgyógyászat és Hematológia<sup>1</sup>

Semmelweis Kórház, Krónikus Belgyógyászat<sup>2</sup>

II. Rákóczi Ferenc Kórház, Szikszó, Belgyógyászat<sup>3</sup>

A Tudományos Ülés támogatói: Human Rt., Húzott- és Csavararu Rt., Pharmacia és Upjohn, Roche Magyarország Kft.

A **Nemzetközi Pető Intézet** 1999-re is meghirdeti tavaszi szakmai továbbképző kurzusait.

1. *Információs kurzus a konduktív nevelés témaköréből*

A KN története és rendszere. Az egyes életkorokra és tünettípusokra jellemző KN-i specifikumok. A KN-i vizsgálat. A KN hazai és nemzetközi hálózata.

Időpont: április 12–16.

2. *A korai életkornak konduktív nevelése*

A KN bemutatása, alapelvei, a CP modern értelmezése. A KN korai indikációja, preventív szerepe. Bemutató foglalkozások és konzultációk.

Időpont: április 19–23.

3. *Iskoláskorúak konduktív nevelése*

Az iskoláskorúak helye a KN-i rendszerben. Tanulási stratégiák mozgásérült gyermekeknél. Fejlesztés lehetőségei a KN-i programban. Epilepszia. Ortopédiai problémák, segédeszközök. Íráselőkészítés és írástanítás folyamata a különböző diszfunkciókban.

Időpont: április 19–21.

2. *A konduktív nevelés és a felnőttkor*  
Felnöttek a KN-i rendszerben. Agydaganat, trauma utáni állapot, mozgás és beszédzavarok. A gyógyszerbeállítás jelentősége, neurológiai aspektusok.

Időpont: április 19–23.

Jelentkezés: Mozgássérültek Pető András Nevelőképző és Nevelőintézete, Marketing Osztály, 1125 Budapest, Kútvolgyi út 6., telefon: 224-1521, e-mail: fodor@mail.peto.hu

Megalakult a **Magyar Klinikai Onkológiai Társaság** (1097 Budapest, Gyáli u. 5–7. Tel.: 455-8261, 455-8178, fax: 455-8261)

Elnök: Prof. dr. Szántó János

Főtitkár: Dr. med. habil. Bodoky György

Magyarországon a daganatos megbetegedések száma évről évre emelkedik, és a daganatos halálozási arány világviszonylatban is kiemelkedően magas. E szomorú adatok ismeretében úgy éreztük, hogy az orvos társadalmon belül a klinikai onkológiával foglalkozó szakemberek felelősége különösen fontos. Ezért 1998. augusztus 31-én megalapítottuk a Magyar Klinikai Onkológiai Társaságot, mely a gyógyszeres daganatellenes kezeléssel foglalkozó szakembereket kívánja összefogni. Alábbiakban röviden ismertetjük a Magyar Klinikai Onkológiai Társaság célkitűzéseit.

– A Társaság kiemelt feladatának tekintti a homogén betegellátás biztosítását.

– A Társaság célja a klinikai onkológiával kapcsolatos ismeretek gyors és széles körű elterjesztése, alkalmazásának népszerűsítése, módszereinek és eredményeinek ismertetése.

– A Társaság összefogja a klinikai onkológiával foglalkozó szakembereket, rendezvényein szervezi képzésüket és továbbképzésüket, fórumain határozza meg a klinikai onkológia javallatát.

latait, módszereit és hatékonyságának ellenőrzésére szolgáló eljárásokat.

- A Társaság kezdeményezi és támogatja a magas etikai követelményeknek megfelelő kísérleti és klinikai kutatásokat és azok eredményeit közreadja.

- A Társaság törekszik a határterületek szakértőivel való sokirányú kapcsolat kiépítésére.

- A Társaság szervezi és ellenőrzi a chemoterápiára kifejlesztett anyagok klinikai kipróbálását és véleményezi azokat.

- A Társaság a maga egészében vagy szekciói, ill. tagjai útján tagként részt vesz nemzeti és nemzetközi tudományos szakmai szervezetek munkájában, s ezekben megbízottai útján képviselteti magát.

- A Társaság célja a hazai nővér és szakápoló képzés támogatása, továbbképző tanfolyamok szervezése.

A Társaság vezetősége a hazai gyógyszeres onkológiai betegellátás valamennyi régiójából, illetve vertikumból tevődik össze azt az igényt megfogalmazva, hogy a már-már népbetegséggé duzzadt malignus tumorek ellátása kizárólag összehangolt, szakmailag egységes módon javítható. A társaság tiszteletbeli elnöke prof. dr. Eckhardt Sándor, elnöke prof. dr. Szántó János, a vezetőség tagjai dr. Baki Márta, dr. Bodoky György, dr. Moskovits Katalin, dr. Nagyálmási Tamás, dr. Pikó Béla, dr. Pintér Tamás, dr. Szánthó András, dr. Szűcs Miklós, prof. dr. Thurzó László. A társaság további tisztségviselői dr. Arányi Zsuzsa, dr. Erfán József, dr. Kispál Mihály, dr. Osváth Márta, dr. Ruzsa Ágnes, dr. Székely Éva.

Az Orvosi Hetilap 1999, 140, 56. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (LXXXII. sorozat) helyes megfejtés nem érkezett.

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvosi rendszer egyben. Az összes TB és finanszírozott OEP jelentést elkészíti. (50 000 Ft). Kérje ingyenes, postai demoverziókat. (1) 256-7076, (20) 9-686-373, (1) 418-0270, (20) 9-524-536.

#### Felhívás

Idén Palangában (Litvánia) lesz az **Interasma '99 kongresszus május**

28-30. között. Az A4 méretű papírra írt angol nyelvű összefoglalókat 4 példányban *március 15-ig* lehet beküldeni a következő címre: Interasma '99 Red Cross Hospital S Neries st. 3. LT-5800 Klaipeda Lithuania.

Ugyanerről a címről lehet kérni (akár faxon is: 370-621-5516 vagy 370-621-7226) további részletes információt („Secont Announcement”-et), valamint jelentkezési és szállásfoglalási lapot.

Elegendő jelentkező esetén közös utazást szervez és a kongresszussal kapcsolatban rövid szóbeli információt ad dr. Endre László (telefon és fax: 395-8973).

FDA néven új háziorvosi programot fejlesztett ki orvos konzulensek segítségével a GeoCAD Kft. A program a napi feladatok teljeskörű támogatásán kívül teljes gyógyszeradatbázist, teljes BNO/OENO kód táblát, országos település- és irányítószámjegyzéket tartalmaz. Antibiotikum hatásspektrum, gyógyszerinterakciók laborreferenciák és mintavételek, betegstatisztika stb. kezelésére alkalmas. Most kedvező fizetési feltételeket kínálnak. Részletes információ: 60/379-562; 72/438-774.

#### ALTENPFLEGE '99

- Nemzetközi kiállítás és kongresszus az idősek ellátását szolgáló szervezeti megoldások és eszközök bemutató fóruma - Nürnberg, 1999. március 23-26.

Utazás: teljes komfortú nagybusszal  
Elhelyezés: Nürnberg közelében, busszal 20 percnyi távolságra a szállástól, két- vagy háromágyas, zuhanyzós/WC-s szobákban.

Ellátás:

- reggeli a szállodában,  
- busztranszfer a vásárba és vissza, illetve a közös programokhoz,  
- szakmai belépőjegy biztosítása, utazásbiztosítás

Program:

- március 23. indulás a kora reggeli órákban külön autóbusszal Nürnbergbe, érkezés a szálláshelyre kora este  
- március 24. Az ALTENPFLEGE '99 szakvásár - kongresszus - meglátogatása

- március 25. délelőtt fakultatív részvételi lehetőség, idősek otthoná-

nak megtekintése, délután szabad program (városnézés, vásárlás)

- március 26. indulás a kora reggeli órákban külön autóbusszal Budapestre, érkezés kora este

Részvételi díj: 49 000,- Ft, mely összeg az ÁFA-t és a fenti szolgáltatásokat is magában foglalja. Háromágyas elhelyezés igénylése esetén 5000,- Ft engedményt adunk.

Egyéb információk: A fenti ár legalább 30 fő jelentkezése esetén érvényes. Irodánk kísérőt, illetve német nyelvű tolmácsot biztosít. A 60 év feletti jelentkező biztosítási díja 1000,- Ft többletköltséggel jár.

Bármilyen további kérdése merülne fel az utazással kapcsolatban, kérjük keressék irodánkat! Tel.: 268-1438, 268-0999. Irodánk szakmai útjaira a Qualitair Kft. (IATA 31-2-43192) vállal garanciát.

**A Fővárosi Önkormányzat Gyulai Idősek Otthona 1999. május 27-29. között** rendezi Gyulán a *szociális intézményekben dolgozó orvosok konferenciáját*.

Érdeklődni a szervezőnél: Bagyinszki Zoltánné - igazgatónő. 5700 Gyula, Vértanúk útja 1-5. sz., tel./fax: 66/361-373.

Átszervezett ágazatok a magyar Siemens-csoportnál is

A Siemens ház több mint 150 éves fennállása, valamint az elektrotechnika és elektronika területét betöltött vezető szerepe az állandó megújulás, a technikai és piaci változásokhoz való folyamatos alkalmazkodás igényének és képességének köszönhető.

Az új ágazatok működéséről, terveiről, elképzeléseiről természetesen rendszeresen tájékoztatjuk majd újságíró barátainkat is. A Hálózatok ágazat a napokban rendezi bemutató sajtótájékoztatóját, melyre a sajtó képviselőit külön meghívóval invitáljuk.

Ha részletesebb információra vagy fotóra van szüksége valamely hír kapcsán, kérjük, hívja: dr. Bíró Pétert, tel.: 457-1540 vagy Jaszmann Gabit, tel.: 457-1587. Amennyiben rendelkezik mail elérhetőséggel, és elektromos úton szeretné kapni a továbbiakban a Siemens Híreket, kérjük, adja meg mail-címét. Köszönjük!

A DOTE Tudományos Bizottsága, valamint a DAB Orvosi és Biológiai Szakbizottsága a DOTE PET Centrum közreműködésével 1999. február 22-én, hétfőn, 18 órakor a DAB Székházban (Debrecen, Thomas Mann u. 49.) a PET program eredményeiről tudományos ülést rendez.

Program:

1. Trón Lajos: Bevezető
2. Csiba László, Fekete István, Munkácsi Csaba, Bereczki Dániel, Trón Lajos: PET megfigyelések neurológiai megbetegedésekben
3. Csépany Tünde, ifj. Szakáll Szabolcs, Gulyás Balázs, Kiss Emese, Kollár József, Sikula Judit, Molnár Péter, Szegedi Gyula, Csiba László, Trón Lajos: Agyi FDG-PET SLE-ben és Jacob-Kreutzfeld-betegségben
4. Bégány Ágnes, Juhász István, Hunyadi János, Galuska László, Márián Teréz, Trón Lajos: A PET jelentősége melanoma malignumban
5. Ifj. Szakáll Szabolcs, Horváth Géza, Kovács Zoltán, Emri Miklós: PET szerepe recidív medullaris pajzs-

mirigy daganatok nyirokcsomó metastázisának kimutatásában

6. Lengyel Zsolt, Lehel Szabolcs, Sarkadi Éva, Balkay László: A PET szerepe a Hodgkin-kóros betegek diagnosztikájában

7. Galuska László, Varga József, Bajnok László, Mikecz Pál, Trón Lajos: SPECT vizsgálatok pozitron sugárzó izotópokkal

8. Kőszegi Zsolt, Galuska László, Lengyel Zsolt, ifj. Szakáll Szabolcs, Balkay László, Kertész Attila, Édes István, Péterffy Árpád, Trón Lajos: A szívizom-anyagcsere PET vizsgálatának diagnosztikus jelentősége

9. Szentmiklósi József, Boros István, Horváth Géza, Márián Teréz: Halogénezett sztiriklofein származékok mint potenciális PET traccerek: az A2a adenzin receptor szelektivitás farmakológiai elemzése

10. Balkay László, Krasznai Zóárd, Emri Miklós: PET-vizsgálatok kvantitálása: különböző módszerek összehasonlító analízise

11. Márián Teréz, Boros István, Lengyel Zsolt, Szentmiklósi József,

Fekete István, Balkay László: In vivo és in vitro vizsgálatok PET radiofarmakonokkal

12. Veress Gábor, Fekete István, Hegedűs Katalin, Lehel Szabolcs, Márián Teréz: Cerebrális ischaemia korai kimutatása dinamikus FDG-PET vizsgálattal

13. Németh Ferenc, Balkay László, Emri Miklós: Képszegmentációs algoritmusok alkalmazása a PET képfeldolgozás során

14. Emri Miklós, Balkay László, Horváth Géza, Németh Ferenc, Márián Teréz: Agyaktiválásos kísérleti eredmények hiba analízise

15. Kisely Mihály, Tóth Ágnes, Sziklai István, Kollár József, Lehel Szabolcs, Trón Lajos: A vesztibuláris ingerlés hatása a központi idegrendszerre

16. Berecz Roland, Glaub Teodóra, Degrell István, Lengyel Zsolt, Trón Lajos, Emri Miklós: Kognitív funkciók egyidejű vizsgálata agyaktiválásos PET-módszerrel és auditoros kiválasztott válasz regisztrációval

17. Trón Lajos: Zárszó

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Jászládány Nagyközség Képviselő-testülete pályázatot hirdet Jászládány Nagyközség III. sz. házi-orvosi állás betöltésére.

Pályázati feltételek:

– orvostudományi egyetem végzettség,

– házi-orvosi szakvizsga,

– erkölcsi feddhetetlenség.

Pályázathoz csatolni kell szakmai önéletrajzot, diploma és szakvizsga másolatot, erkölcsi bizonyítványt.

Bérezés a Kjt. szerint.

Szükség esetén szolgálati lakást biztosítunk, az álláshely a pályázat elbírálása után azonnal betölthető.

Bővebb felvilágosítás:

Jászládány Nagyközség Polgármesterénél, Hősök tere 6. Tel.: 06-57-454-001.

A pályázat benyújtásának határideje: az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenéstől számított 30 nap.

A Balatontól 13 km-re fekvő Marcali város 285 ágyas kórházának igazgató főorvosa pályázatot tett közzé az

Egészségügyi Közlöny 1998. évi 8. számában az 58 ágyas Sebészeti Osztály és 38 ágyas Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály osztályvezető főorvosi munkaköreinek betöltésére 1999. május 1-től.

A Sebészeti Osztályon belül 20 ágyal traumatológiai részleg működik, az osztályhoz kapcsolódóan szakambulanciák nyújtanak járóbetegellátási szolgáltatást.

A Szülészeti-Nőgyógyászati Osztályon korszerűen kialakított szülőszoba, az osztályhoz kapcsoltan szakambulanciák működnek.

A kórházi ellátási terület lakóinak száma 60 ezer fő.

Az osztályvezető főorvosoktól a sebészeti, szülészeti-nőgyógyászati szolgáltatást igénybevevők magasszintű ellátásának biztosítását, szakmaspecifikus tevékenység továbbfejlesztését várja a kórház.

Mindkét osztályon 1 fő szakorvos felvételére is van lehetőség.

Az osztályvezető főorvosok részére szolgálati lakások kertvárosi környezetben biztosítottak.

Minden tisztelt érdeklődőnek készséggel ad felvilágosítást:

dr. Borsos Sándor kórházigazgató főorvos a 85/311-311 telefonon.

A MÁV Központi Rendelőintézet (Budapest VI. ker., Podmaniczky utca 109.) állást hirdet az alábbi munkakörök betöltésére. Pályázatot a MÁV Központi Rendelőintézet III. emeleti titkárságára kérjük eljuttatni.

Fül-orr-gége Szakrendelő:

vezető főorvos

Feltétel:

– szakirányú képesítés,

– 10 éves szakorvosi gyakorlat.

Csatolandó:

– szakmai önéletrajz,

– végzettséget igazoló okmányok másolata,

– vezetői elképzelés,

– erkölcsi bizonyítvány.

Előny: idegen nyelvtudás, fül-orr-gégészeti határterületekben jártasság (audiológia, laser stb.).

Bérezés: Kjt. szerint.

MÁV utazási kedvezmény.

Onkológiai Szakrendelő:

vezető főorvos

Feltétel: szakirányú képesítés.

Csatolandó:

- szakmai önéletrajz,
- végzettséget igazoló okmányok másolata,
- vezetői elképzelés,
- erkölcsi bizonyítvány.

Bérezés: Kjt. szerint.

MÁV utazási kedvezmény.

**A Svábhegyi Állami Gyermekgyógyintézet** főigazgató főorvosa (Budapest XII., Mártonhegyi út 6.) pályázatot hirdet a *Fejlődésneurológiai Osztályra 1 fő gyermekgyógyász szakorvosi* állás betöltésére, azonnali belépéssel. Bérezés a közalkalmazotti törvényben foglaltak szerint. Jelentkezés a Fejlődésneurológiai Osztályon dr. Katona Ferenc osztályvezető főorvosnál. Előzetes bejelentkezés a 395-4922/181-es telefonszámon.

**A Büntetés-végrehajtás Központi Kórház** főigazgató főorvosa (Tököl, Ráckevei út 6.) pályázatot hirdet az intézet *Tüdőgyógyászati, Belgyógyászati Osztályán megüresedett orvosi állásra*, valamint *szülésznői és felnőtt szakápolói munkakör* betöltésére.

A meghirdetett beosztások pályakezdekkel is betölthetők.

Bérezés megegyezés szerint.

Budapestről kijárással is megoldható.

Személyes informálódás:

(06) 24/489-714 489-700/223 telefonon.

Belgyógyász, ált. orvostan, házi orvos szakorvosokat keres részmunkaidőbe az ország egész területéről, székesfehérvári magánügyleti szolgálat. Exkluzív munkakör - teljesítményarányos bérezés. Szakmai önéletrajzzal mellékelt fényképes jelentkezéseket várunk az „Inspekció” 6701 Szeged, Pf. 2422 címre.

**Budai MÁV Kórház** főigazgató főorvosa (1528 Budapest, Szanatórium u. 2/a) pályázatot hirdet Klinikai Rehabilitációs Osztályára, 1999. január 01-től megüresedő *orvosi állás* betöltésére, belgyógyász szakvizsga előtt álló vagy belgyógyász szakvizsgával rendelkező orvos részére.

A pályázathoz mellékelni kérjük:

- részletes szakmai önéletrajz,

- diploma másolat,
- egyéb képesítést igazoló oklevelek másolata.

Juttatások és egyéb információk:

MÁV 100%-os szabadjegy.

Bérezés a Kjt. szerint.

**Az Országos Sportegészségügyi Intézet** főigazgató főorvosa (Budapest, 1123 Alkotás u. 48.) - pályázatot hirdet az Intézet *Rehabilitációs és Fizioterápiás Osztályán betöltendő orvosi állásra*.

Néhány éves szakmai gyakorlattal, számítógépes ismerettel, angol nyelvtudással jelentkezők előnyben.

Pályakezdek jelentkezését is elfogadjuk. A pályázathoz mellékelni kérjük a részletes szakmai önéletrajzot, a diploma másolatát igazoló oklevelet és egyéb képesítéseket igazoló másolatokat is. Bérezés a Kjt. szerint.

*Jákó Péter dr.  
főigazgató főorvos*

**Az Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet** főigazgató főorvosa (1096 Budapest, Haller u. 29.) pályázatot hirdet *2 fő fiatal radiológus szakorvos*, illetve *szakvizsga előtt álló orvos* részére *radiológus orvosi állás* betöltésére.

- orvosi diploma

- Országos Orvosnyilvántartási, illetve Magyar Orvosi Kamarai tagság igazolása

- érvényes erkölcsi bizonyítvány

- angol nyelvismeret

- invazív kardiológiai eljárások készsége

- önéletrajz

- hivatalos okmányok másolata

Bérezés: megegyezés szerint. Az állások azonnal betölthetők. Lakást az Intézet nem tud biztosítani. Pályázati határidő a megjelenéstől számított 30 nap. A pályázatot dr. Palik Imre főigazgató főorvoshoz kell benyújtani. Érdeklődni a 215-2139-es telefonszámon lehet.

*Palik Imre dr.  
főigazgató főorvos*

**Az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet** (Budapest II., Frankel Leó u. 25-27. 1027) Belgyógyászati és

Gastroenterológiai Osztályán megüresedett állásra orvos munkatársat keresünk.

Az állás azonnal betölthető. Érdeklődni prof. dr. Nemesánszky Elemér oszt. vezető főorvosnál lehet a 212-4000 telefonszámon.

Pályázati feltétel:

- orvosi diploma

- önéletrajz

- a belgyógyászati szakorvosi szakképesítéssel rendelkezők, ill. a gastroenterológia iránt érdeklődők előnyben részesülnek.

Pályázatok benyújtásának határideje: a megjelenéstől számított 30 nap.

A pályázatokat a fenti címre kérjük benyújtani dr. Bálint Géza főigazgató főorvosnak.

**A Pécsi Orvostudományi Egyetem Gyermekklinika** a **Röntgen Osztályra tanársegédi állást** hirdet.

A pályázat feltétele: radiológus szakképesítés.

Bérezés: megállapodás szerint. Érdeklődni a röntgen osztály vezetőjénél, a 310-144/61-53, 61-75-ös telefonszámon.

Jelentkezés: az intézet igazgatójánál.

**A Mosonmagyaróvári Karolina Kórház-Rendelőintézet** kórházigazgatója pályázatot hirdet központi laboratóriumi osztályvezető főorvosi állás betöltésére.

Az állás azonnal betölthető.

Bérezés megegyezés szerint. Lakáskérdés tárgyalás alapját képezi. Érdeklődni dr. Vörös László kórházigazgatónál lehet a 96/215-435-ös telefonszámon.

**A Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** Kórházi orvos igazgatója állást hirdet az Intézet Központi Laboratóriumába *labor szakorvos* (egy idegennyelv ismerete előny), *pályakezde orvos*, *gyógyszerész* vagy *vegyész diplomás* részére.

Jelentkezés: Dr. Csák Éva osztályvezető főorvosnál, 1041 Budapest, Árpád út 126., tel.: 369-8639.

A Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet (1041 Budapest, Nyár utca 103.) főigazgatója pályázatot hirdet az *Intézet Rehabilitációs osztályának* (neurorehabilitációs profillal) *osztályvezető főorvosi állására:*

Pályázati feltétel:

- általános orvosi diploma
- neurológiai szakképesítés,
- mozgásszervi rehabilitáció szakképesítés,
- minimum 10 éves szakmában töltött gyakorlat,
- főorvosi státusz,
- egy nyugati világnyelv ismerete,
- büntetlen előélet,
- magyar állampolgárság.

Előny:

- vezetői gyakorlat,
- tudományos fokozat,
- nemzetközi egészségügyi tapasztalat,
- egészségügyi menedzseri szakképesítés.

Pályázathoz csatolandó:

- szakmai önéletrajz,
- diploma, szakképesítések hiteles másolata,
- menedzseri képesítés hiteles másolata (ha van),
- vezetői program,
- Magyar Orvosi Kamara tagsági igazolása,
- OONyI-ba vételről szóló dokumentum hiteles másolata,

- három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,  
- nyilatkozat a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogáról. Bérézés megállapodás szerint.  
Jelentkezés: Dr. Nagy Péter Pál főigazgatónál. Telefon: 360-0091 (1041 Budapest, Nyár utca 103.)

**Budapest Csepel Önkormányzati Egészségügyi Iroda** azonnali belépéssel felvesz *szemész szakorvost és reumatológiai szakorvost.*  
Jelentkezni lehet az Iroda vezetőjénél személyesen: 1212 Budapest, Áruház tér 8., vagy telefonon: 276-3732, 277-3311/171.

**Lombay Béla-Szabó László-Csízy István:**

## **Képkalkotó eljárások a gyermekkori húgyúti betegségek diagnosztikájában**

A szerzők húsz év tapasztalatait gyűjtötték össze ebben a kötetben. A kórképek rövid összefoglalásán és az esetismertetésekén kívül diagnosztikus és terápiás protokollokkal igyekeznek segíteni a mindennapi gyakorlati munkát. 160 esetük bemutatásával elemzik a hagyományos és legújabb képkalkotó módszereket, azok alkalmazását a különböző gyermekkori húgyúti betegségekben. Egyúttal rövid terápiás vezérfonalat is felvázolnak a radiológusoknak, urológusoknak nefrológusoknak és gyermekgyógyászoknak készült könyvben.

Ár: 3500,- Ft

A kötet kapható az orvosi szakkönyvesboltokban és a kiadónál.

### **Springer Orvosi Kiadó**

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775



**Springer**

### **Megrendelőlap**

(OH 99/7)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem a *Lombay-Szabó-Csízy: Képkalkotó eljárások a gyermekkori húgyúti betegségek diagnosztikájában* c. könyvet ..... példányban, 3500,- Ft/pld. áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

Tudomásul veszem, hogy a postaköltséget a kiadó rám terheli.

Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

.....  
aláírás



**Gerodorm®**  
CINOLAZEPAM

# Az új éjszakai nyugalom

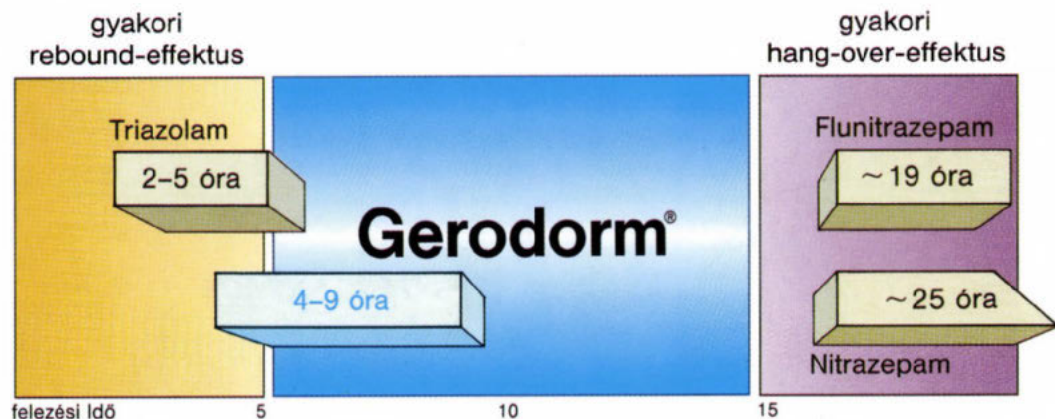
világos, egyszerű, biztonságos



A hatékony el és átaltatószer,  
rövid felezési idővel (4–9 óra).

GRÜNBERGER, J./SALETU, B./KAES, G.: Further Pharmacokinetic and -Dynamic Studies with a Hypnotic Dosage of Cinolazepam Utilizing Pharmacoo-EEG and Psychometry. *Advances In Therapy* 4, 84–98 (1987).

SALETU, B. et al.: Short-term sleep laboratory studies with Cinolazepam in situational insomnia induced by traffic noise. *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 7, 407–417 (1987).



**GEROT PHARMAZEUTIKA**

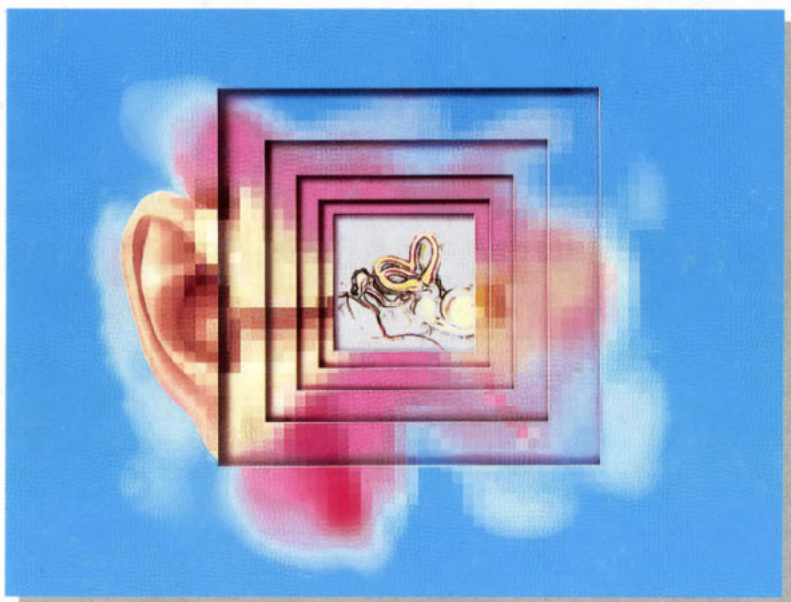
**Magyarországi képviselő**

H-1024 Budapest, Buday László u. 12.

Tel.: (36-1) 345-4533, Fax: (36-1) 345-4526

Ménière-tünetegyüttes esetén

**Betaserc**®



◆  
*Ménière-szindróma, amelyet  
szédülés, fülzúgás  
és fokozódó hallásvesztés jellemez*

◆  
*szédülés,  
különösen időskori szédülés*

◆  
*a mikrocirkuláció zavarainak  
következtében fellépő  
cerebrális keringési elégtelenség*

*Bővebb információért, kérjük, szíveskedjék társaságunkhoz fordulni!*

SOLVAY PHARMA Kft.  
1119 Budapest, Etele út 59-61.  
Tel.: 203-4289, 203-4297, 203-4305  
Fax: 203-4322



SOLVAY  
PHARMA Kft.



# Orvosi Hetilap

295 Ft

8

99

## A szelektív ciklooxygenáz (COX-2)-gátlás

Gömör Béla dr.

395

## ÚJABB DIAGNOSZTIKAI ELJÁRÁSOK

### Életképes myocardium kimutatása kontraszt-echokardiográfia segítségével

Nagy András dr., Lengyel Mária dr., Daniele Rovai dr.,  
Alessandro Distante dr.

401

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

### A juvenilis gégepapillomatosis virológiai vonatkozásai

Major Tamás, Jókay István dr., Soós Györgyike dr.,  
Gergely Lajos dr., Czeglédy Judit dr.

405

## A DIAGNOSZTIKA KÉRDÉSEI

### A szérum eritropoetin szint vizsgálatának diagnosztikai jelentősége

Gidáli Júlia dr., Fehér Imre dr.

411

## HORUS

### A „magyar betegség”. Egy fejezet a kiütéses tifusz XVI. századi történetéből

Varjassy Péter dr.

417

### A reflextan előfutára: Georg Prochaska (1749-1820)

Kiss László dr.

419

## FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

425

## KONGRESSZUSI NAPTÁR

441

## BESZÁMOLÓK

442

## MEGJELENT

446

## HÍREK

447

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

448



Springer

Markusovszky Alapítvány



ELMÉLETI TOMB KOZOS  
KÖNYVTÁRA  
2009 Budapest Nagyvárad tér 4.

# Sinecod®

S I N E C O D E I N O  
Butamiratum dihydrogen-citricum

**TABLETTA, CSEPP, SZIRUP**



*Már két hónapos kortól!*

→ Kízó,  
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 előíratban található.

# Hungarian Medical Journal

February 21, 1999. Volume 140. No. 8.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

**Selective inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2)**  
Gömör, B. 395

## NEWER DIAGNOSTICAL METHODS

**Viable myocardium confirmed by  
contrast echocardiography**  
Nagy, A., Lengyel, M., Rovai, D., Distant, A. 401

## ORIGINAL ARTICLES

**Virological aspects of juvenile laryngeal  
papillomatosis**  
Major, T., Jókay, I., Soós, Gy., Gergely, L.,  
Czeglédy, J. 405

## QUESTIONS OF DIAGNOSTICS

**Diagnostic significance of serum  
erythropoietin assay**  
Gidáli, J., Fehér, I. 411

## HORUS

**The „morbus Hungaricus”. A chapter from history  
of epidemic typhus in XVI. century**  
Varjassy, P. 417

**Georg Prochaska (1749-1820),  
precursor of reflexology**  
Kiss, L. 419

FROM THE LITERATURE 425

CONGRESS CALENDAR 441

CONGRESS REPORTS 442

PUBLISHED PAPERS 446

NEWS 447

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 8. szám – 1999. február 21.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

**Alapította – Established by**  
MARKUSOVSKY 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 Gézané 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 Sótónyi 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.  
Levél cím: Budapest, Pf.: 94. 1327.

A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója  
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.

Levél cím: 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. 5449

Felélés nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002

# REGULON®



## A REGULON

*dezogesztrel tartalmú filmtabletta.*

## A REGULON

*fogamzásgátló tabletták a német  
Grünenhal GmbH és a Richter Gedeon Rt.  
terméke, mely megfelel az Európai Unió  
előírásainak.*

## A REGULON

*összetétele (30 µg etinil-ösztadiol + 150 µg  
dezogesztrel) és a tapasztalatok alapján  
a kiegyensúlyozott hormonstátuszú  
nőknek javasolt.*



*„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

# A szelektív ciklooxygenáz (COX-2)-gátlás

Gömör Béla dr.

Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem Orvostovábbképző Kar Budapest, Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszék (tanszékvezető: Gömör Béla dr.)

A szerző áttekintést ad a ciklooxygenáz (COX)-gátlás utóbbi években ismertté vált körülményeiről, különös tekintettel a két izoform, a COX-1 és COX-2 eltérő szerepéről. A szelektívebb COX-2 gátlásnak komoly gyakorlati haszna lehetséges, a kevesebb mellékhatást előidéző gyulladáscsökkentésben. A COX-2/COX-1 valós meghatározását számos módszertani probléma nehezíti. Feltétlenül támaszkodni kell az egyes szerek hosszas klinikai használatának tapasztalataira.

**Kulcsszavak:** ciklooxygenáz (COX), szelektív COX-2 gátlás

**Selective inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2).** The author gives a broad outline of the circumstances of the inhibition of cyclooxygenase (COX) giving special emphasis to the different role of the two isoforms COX-1 and COX-2. More selective COX-2 inhibition can have required practical effect in reducing of inflammation with less side effects. To set a correct determination of COX-2/COX-1 quotiens is difficult because of numerous methodical problems. We have to rely on the clinical experiences gained through long usage of some drugs.

**Key words:** cyclooxygenase (COX), selective inhibition of COX-2

Ma már ismert, hogy a 100 évvel ezelőtt alkalmazott gyulladásgátló, az acetilszalicilsav is főleg a ciklooxygenáz enzim bénítása útján érte el kedvező hatását. A phenylbutazon 1949-es, majd az indometacin 1963-as bevezetését követően, az utóbbi két évtizedben – nyilvánvalóan a növekvő igény és a jó üzletet sejtető gyógyszerforgalmazás miatt – megállás nélkül növekedett a nem szteroid gyulladásgátló (non steroid antiinflammatory drug)-nak nevezett készítmények száma.

A kiváló terápiás eredmények és nagy piaci versengés enormis mértékű felhasználáshoz vezetett. Magyarországon 1997-ben majd 9 millió doboz szisztémásan ható NSAID került felhasználásra (21).

A NSAID-ok jelentős gastrointestinalis mellékhatásairól régóta tudunk. Megdöbbenő, hogy már 1938-ban közölték az aspirin által okozott, a gyomorban endoszkópiával láthatóvá tehető haemorrhagiát, erosiót és fekélyt (7). *Fries*, a kérdés avatott szakértője, a halált kiváltó második leggyakoribb „reumatológiai” betegségnek nevezi e mellékhatást (12).

A gyógyszerek káros hatását többféle módon próbálták mérsékelni, pl. a vegyületek szerkezetének módosításával (előanyagok, nem savi vegyhatású gyógyszerek kifejlesztésével), vagy a gyomornyálkahártyát védő szerek egyidejű alkalmazásával. Ezek az erőfeszítések nem vezettek egyértelmű sikerhez.

E tanulmány arról kíván áttekintést adni, hogy a kétféle ciklooxygenáz enzim felismerése, a velük kapcsolatos állatkísérleti és *in vitro* humán megfigyelések vajon milyen mértékben fogják megváltoztatni e téren a klinikai eredményeket.

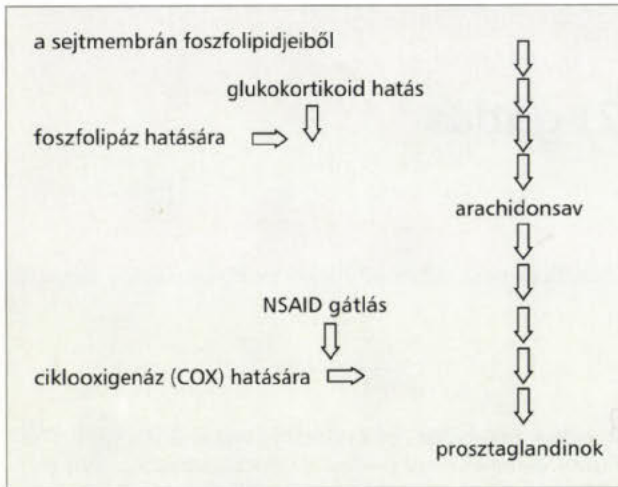
A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány

## Gyulladásgátlás a prosztaglandinbioszintézis gátlása révén

*John Vane* 1982-ben kapott Nobel-díjat a kérdéskör tanulmányozásáért. Már az 1960-as évektől a prosztaglandinokkal foglalkozott. Amiután mérhetővé váltak a gyorsan bomló prosztaglandinok, *in vitro* vizsgálatokban egzakt módon lehetett tanulmányozni, mi hat serkentőleg vagy gátlólag képződésükre. *Vane* azt találta, hogy tengerimalacokon a morfium nem befolyásolta a prosztaglandin képződést, az aspirin az emelkedő dózis arányában, az indometacin pedig a szalicilnál 51-szer erősebben gátolt (34). Így nyert először bizonyítást, hogy a NSAID-ok a prosztaglandinbioszintézis gátlása révén fejtik ki gyulladáscsökkentő hatásukat.

Bár a prosztaglandinkutatás majd 70 évre tekinthet vissza, még az említett nagy jelentőségű felfedezés után sem tisztázódott minden kérdés a gyulladás patomechanizmusát és befolyásolási lehetőségét illetően. Van vélemény, amely szerint a gyulladás egészének csak kb. harmadában „vesz részt” a prosztaglandin (1), és így a NSAID-ok hatásmechanizmusa sem teljesen ezen a rendszeren keresztül érvényesül. Számos prosztaglandin létezik, eltérő, sőt sokszor egymással ellentétes hatásokkal. Összetett szerepük során élettanilag fontos feladatokat is ellátnak, de kóros jelenségekért is felelőssé tehetők.

Az 1. ábrán látható, hogy a glukokortikoidok és a NSAID-ok a foszfolipidből történő prosztaglandin-szintézis két különböző helyén fejtik ki gyulladáscsökkentő eredményező gátló hatásukat.



1. ábra: A glukokortikoidok és a NSAID-ok hatásának helye a prosztaglandin mennyiségben képzésben

## Ciklooxigenáz (COX)-ok

A sejtek membránjában lévő foszfolipidek lebontása során kulcsszerepet játszik a ciklooxigenáz (COX) enzim, más néven prosztaglandin endoperoxid szintáz (PGHS).

A COX enzim valamennyi emlős sejtben termelődik. Már hosszú ideje tanulmányozták kosok ondóhólyag sejtjein, amikor több mint 20 éve izolálták a homogén, aktív COX enzimet (16). A membránhoz kötött, 71 kDa molekulásúlyú hemo- és glikoproteint legnagyobb az endoplazmatikus retikulumban találták (22).

Kiderült, hogy nem egységes COX-ról van szó, hanem a mindig meglévő (konstitutív), élettani feladatokat megoldó COX-1 mellett, gyulladásos ingerekre képződő (induktív) COX-2 különíthető el (14). A két enzim tulajdonságait az 1. táblázat tünteti fel. Fiziko-kémiai tulajdonságaikban nem nagyon különböznek egymástól.

1. táblázat: A ciklooxigenáz enzim két izoformjának tulajdonságai

	COX-1	COX-2
Molekula		
- tömeg	71 kDa	71 kDa
- aminosavak	600–602 aminosav	603–604 aminosav
- összetétel	60%	60%
- azonosság		
Szabályozás	konstitutív	indukált
Előfordulás	mindenütt, leginkább vérlemezkék, gyomor, vese	a) gyulladásos stimulusokra - macrophagok - synoviocyták - fibroblasztok b) hormon stimulusokra - petefészek - magzati szövetek
Funkció	„élettani” prosztaglandinhatás	kóros prosztaglandinhatás

A COX-1 meghatározó funkciója az élettani működéshez szükséges prosztaglandinok előállítása („housekeeping” funkció). Mennyisége meglehetősen állandó, bizonyos stimulusok hatására két-háromszorosára növekszik. Röntgenkristály diffrakciós módszerrel sikerült a háromdimenziós térbeli szerkezetét bemutatni (28). Három, egymástól független egységből áll: egy epidermális növekedési faktor típusú domainből, a membránkötő részből és az enzimműködésért felelős részből. A bifunkcionális enzim először oxidálja, majd peroxidálja az arachidonsavat. Megállapítást nyert, hogy a ciklooxigenáz és peroxidáz aktiváció helye máshol van. Az előző egy hosszú, hydrophob csatorna. Az aktív csatorna felső pólusán tirozin 385 és szerin 530 található. Kimutatták, hogy a gyulladáscsökkentő hatás a COX-1 bénítás révén úgy jön létre, hogy az aspirin a Ser 530-at acetilálja (31).

A nyugvó sejtekben alig fellelhető, COX-2 néven meghatározott izoform felfedezése (13), majd izolálása és klónozása (37) után széles körben elterjedt az az elmélet, hogy a gyulladásos szöveti jelenségekért (pl. a reumatológiai betegségekben is) ennek az enzimnek a nagymérvű felszaporodása felelős, és így a NSAID-ok hatásának itt rejlik a támadáspontja. Interleukin-1 (2), tumornecrosis factor (11), liposzacharidok (19), reaktív oxigéntermékek (11) válthatják ki a 70–80-szoros expressziót. A COX-2 háromdimenziós szerkezete igen hasonlatos a COX-1-éhez, kivéve, hogy az aktív része jóval nagyobb, és ennél fogva nagyobb struktúrákat tud befogadni, mint a COX-1. A centrális csatorna 17%-kal nagyobb, mint a COX-1 esetében (20).

Géneik különböző kromoszómákon helyezkednek el, a COX-1 emberben a 9-es, a COX-2 az 1-es kromoszómán. A gének eltérő hosszúságúak, a COX-2 gén kisebb, 8,3 kB terjedelmű, míg a COX-1 22 kB (14). A COX-2 esetében észlelhető bázisszerkezetek a korai gén mivoltára utalnak. A COX-2 gén mRNS-e 4,5 kB, a COX-1-é 2,8 kB hosszúságú (25).

A jelentősen különböző gének hatására létrejövő hasonlatos, speciális fehérjék erősen különböznek funkciójukban. Úgy tűnik, a COX-1 említett „housekeeping” funkciója eredményezi a normális működést, a szervezet védelmét a gyomor-bél nyálkahártyán, a vesében, a simaizomokban. Érthetőnek tűnik, hogy amíg a gyulladásgátlás, a NSAID-ok előnyös COX-2 gátlása mellett, addig a mellékhatások a COX-1 előnytelen gátlása révén fejlődhetnek ki.

A gyulladásgátlástól elkülönülő, rendkívül érdekes tényekre és esetleges terápiás hasznosíthatóságra is fény derült. Patkányban carcinogen kezelés következtében kialakult vastagbél-daganat esetében a COX-2 mRNS emelkedett szintjét találták (8). Az emberi colorectalis carcinoma esetében jelentősen megnövekedett COX-2 expressziót észleltek (9). A COX-2 szerepére vonatkozó bizonyítékként értelmezhető az a terápiás megfigyelés, hogy a patkányban előidézett colonicarcinoma 40%-os szöveti javulást mutatott szelektív COX-2 kezelés hatására (29). A hosszú ideig NSAID-ot szedők között csökkentek találtak az Alzheimer-betegség kockázatát, ami a kórkép gyulladásos patomechanizmusára utalhat (33).

A génihiányos (knock out) egereken tett megfigyelések azonban megdöbbentő és nehezen magyarázható

eredményeket mutattak. A COX-1 hiányos állatoknak gastrointestinalis fekélyük sem spontán, sem NSAID hatására nem alakult ki (18). Viszont ugyanabban az évben közölték, hogy teljes COX-2 hiány esetében az egerekben myocardialis fibrosis alakult ki, a nőnemű egyedek terméketlenek maradtak, mivel a sárgatest nem alakult ki, s az élettartamuk vese dysplasia miatt jelentősen lerövidült (6). Bebizonyosodott, hogy a COX-2-nek komoly élettani szerepe van a petefészkek normális funkciójának szabályozásában (32). Látható, hogy a két izoenzim funkciója, és így gátlásuk hatása is még további megfigyeléseket igényelnek.

## A szelektív COX-2 gátlás

Az ideális NSAID-nak kedvező gyulladásgátló hatása mellett kevesebb mellékhatása lenne. Ehhez szelektív módon jobban kellene a COX-2 enzimet gátlani, és kevésbé a COX-1-et. E nagy jelentőségű kérdés tanulmányozására modellek szükségesek. A már harminc éve forgalomban lévő NSAID-ok tesztelése, és újabb – immár előnyösebb – tulajdonságúak kiválasztása fontos feladatnak látszik.

Az adott tesztrendszerben meghatározzák, mennyi az a NSAID koncentráció, amelynél a COX aktivitás 50%-a gátolható. Ez az IC<sub>50</sub> érték. Ha a vizsgált szer erősen gátol, az IC<sub>50</sub> érték alacsony. A COX-2 és a COX-1 gátlás egymáshoz való viszonya a COX-2/COX-1 hányadossal fejezhető ki. A COX-1-nél erősebb COX-2 gátlás alacsonyabb hányadost eredményez.

Úgy tűnhet tehát, hogy nincs egyszerűbb dolog, mint keresni azokat a molekulákat, amelyeket minél alacsonyabb COX-2/COX-1 hányados jellemez. Azonban a kérdés nem ilyen egyszerű, mert a tesztiszisztémákkal sok módszertani probléma akad és egyáltalában nem biztos, hogy a legjobb hányadosú molekula lesz a leghasznosabb az emberi szervezet számára.

Anélkül, hogy technikai részletekbe bocsátkoznánk, szükséges felsorolni, hogy a hányados eredményét meszemenően befolyásolja, hogy

- milyen izolált enzimeket használnak (emberi, állati);
- milyen enzimpreparációra kerül sor (tisztá enzim, microsomalis, össz-sejt);
- milyen sejt-, szövetkultúrában zajlik a mérés;
- a szubsztrátumként használt arachidonsav típusa és koncentrációja;
- milyen a stimulációs technika;
- mennyi az inkubációs idő;
- milyen a fehérjekoncentráció.

Ennyi problematikus momentum után érthető, hogy az egyes vizsgálatok teljesen más eredményeket hoznak. Például, ha előinkubáció nélkül vizsgálták az indometacin, ibuprofen, flurbiprofen, piroxicam gátlási képességét, 75-ször erősebb volt a COX-1 gátlás. De ugyanebben a rendszerben 30 perces inkubáció után, a szerek már nem mutatták COX-1 szelektív hatásukat (17).

A különböző rendszerek számtalan eltérő előnyük és hátrányuk miatt szinte összehasonlíthatatlanok (2. táblázat). A 3. táblázat illusztrálja, hogy a különböző szerzők lényegesen eltérő eredményeket (= hányadost) mutattak ki.

2. táblázat: Néhány tesztrendszer ismertetése

Tesztrendszer	Előnyök	Hátrányok
1. aorta endothel-sejt marhából	COX-1 és COX-2 számára azonos inkubációs idő	- állati - túlértékeli a naproxen és alulértékeli az oxicam szelektivitást
2. tengerimalac macrophag	ugyanazon sejteken ugyanolyan inkubációs idő	- állati
3. egér rekombináns enzim	COX-1 és COX-2 azonos expressziójú azonos inkubációs idővel	- állati - a gyógyszer nem tud egyenletesen átjutni a sejtmembránon
4. emberi rekombináns enzim (microsomalis)	COX-1 és COX-2 azonos expressziójú azonos inkubációs idővel	- a különböző laboratóriumok eltérő fehérje koncentrációja miatt összehasonlítási nehézség - oxicamokat túlértékeli
5. emberi rekombináns enzim (teljes vér)	megfelelő penetrációs és sejten belüli eloszlás	- a hányados csak becsülhető, mert a két gátlási görbe nem párhuzamos
6. emberi vérlemezke és liposzacharid (LP5) stimulálta monoclearis sejt	mk. sejt a NSAID hatás célpontja	- a gyógyszer fehérjéhez kötődésére nem számíthatunk
7. emberi sejt vonal	azonos inkubációs idők	- az „elhalt” sejtek távol esnek a természetes sejtektől - e sejtek nem célpontjai a NSAID hatásnak vagy mellékhatásnak
8. emberi teljes vér	in vivo minősíthető rendszer COX-1-COX-2 értékek összehasonlítására alkalmas	- COX-1-re a gastrointestinalis, COX-2-re a synoviocytá ideális

3. táblázat: A COX-2/COX-1 hányados eredménye néhány vizsgálatban

Módszer (a 2. táblázatban jelölt módszerek sorszámának megadásával)	COX-2/COX-1 hányados		
	Indometacin	Meloxicam	Irodalmi hivatkozás
Emberi synoviocyták	100	0,06	36
COX-1: 1.	60	0,8	26
COX-2: LPS stimulálta egér macrophag			
COX-1: 2.	30	0,3	10
COX-2: LPS stimulált			
COX-1: 4.	3,5	0,01	4
COX-2: 4.			
COX-1: 5.	1,5	0,003	30
COX-2: 5.			
COX-1: 8.	0,8	0,09	20
COX-2: 8.			

Modellként leginkább az emberi teljes vér felel meg, vagyis a legjobban közelíti meg a valós COX-2/COX-1 gátlási viszonyokat. A COX-2/COX-1 hányados meghatározása, s így a COX-2 szelektivitás kiértékelése körüli problémák oly mértékű konfúziót okoztak, hogy Vane javaslata szerint (35), már a megfelelő tájékozódás céljából különböző rendszerekben kell megvizsgálni az adott anyagot.

A reumatológiai gyulladáscsökkentő szerek szempontjából nagy érdeklődés övezi a COX-2/COX-1 hányadosra vonatkozó laboratóriumi vizsgálatokat. A tendencia egyértelmű: azok a molekulák, amelyek gyomor-bél mellékhatása a gyakorlatból már jól ismert – magasabb, tehát rosszabb hányadosúak. Az ismertett módszertani problémák miatt természetesen az eredmények nem teljesen hasonlóak. Elfogadhatóan reális képet nyújt az egyik legutóbbi vizsgálat (3) (4. táblázat).

Rendkívül érdekes friss adat, hogy a természetesen előforduló triterpenoidoknak, mint az ursolsav és az oleanolsav, jelentős COX-2 gátlásuk van (24). Nagy jelentőségűnek látszanak az e téren elkövetkező további vizsgálatok.

4. táblázat: A COX-2/COX-1 hányados néhány NSAID-ra vonatkozóan (Churchill és mtsai *in vitro* vizsgálata alapján)

	COX-2/COX-1 hányados
Naproxen	18,5
Ibuprofen	5,8
Indometacin	3,5
Diclofenac	0,5
Meloxicam*	0,01

\*Movalis néven Magyarországon 1998. február 25-én törzskönyvezték

## A klinikai hasznosíthatóság

Ha visszatekintünk a NSAID-ok eddigi történetére, megállapítható, hogy a súlyosabb mellékhatást okozó szerek csak lassan és részlegesen kerültek mellőzésre. Kivételt képez ez alól a phenylbutazon származékok több országban történt betiltása. Mindez persze az is feltételezi, hogy a több mellékhatást okozó szereknek jobb hatásuk is legyen. Ezért messzemenően egyedi módon kellene megítélni a NSAID-ok alkalmazását, hogy a tünetek eredetét és erősségét, illetve az alapbetegséget tekintetbe véve melyik szerből, mennyit és milyen hosszán lenne érdemes adagolni. Ezzel szemben áll az, hogy a mindennapi gyakorlatban tömeges, és így egyben nem individuális kezelést alkalmazunk. Változhat-e ez a gyakorlat a nagy jelentőségű szelektív COX-2 gátlás elmélete ismeretében?

Megtekintve a 4. táblázat eredményeit, a jelenleg kiterjedten használt NSAID-okénál sokkal kecsgetőbb hányadost láthatunk egy új molekula tekintetében. A lényegesen jobb hányadossal jellemezhető szerek igen biztatóak lehetnek a gyakorlat számára. Valójában ebben reálisan reménykedhetünk. Azonban mint minden gyógyszeres kérdésben, feltétlenül hangsúlyozni kell, hogy végleges véleményt csak nagyon nagyszámú klinikai eset észlelése után lehet mondani. Hiszen éppen a post-surveillance tanulmányok mutatnak rá néha olyan

negatív hatásokra, amelyekre a korábbi farmakológiai vizsgálatok egyáltalában nem utaltak. Ilyen hitelt érdemlő klinikai bizonyítékkal manapság csak a meloxicam rendelkezik, a 9323 személyt megfigyelő MELISSA (= Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment) (5) és a 8656 beteget vizsgáló SELECT (= Safety and Efficacy Largescale Evaluation of COX-inhibiting Therapies) (15) tanulmány révén.

Adódhat a kérdés: ha még és még alacsonyabb COX-2/COX1 hányadosú szerek kerülnek fel a palettára, akkor azok még hasznosabbaknak fognak-e bizonyulni. A korábban említettek alapján ez egyáltalában nem feltételezhető. Hiszen a génihiányos egerek példáját véve, ha szinte „teljes” COX-2 gátlás jönne létre, az rendkívül káros a szervezetre. Meg kell említeni, hogy nagyon „jó” hányadost mutató csodaszerekről, mint pl. a japán fejlesztésű NS 398-ról érkeznek hírek, de arra lehet gondolni, hogy a klinikai gyakorlatban az optimális szelektivitású gátlást nyújtó szerek fognak sikert aratni.

**IRODALOM:** 1. Abramson, S. B., Weissman, G.: The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.*, 1989, 32, 1-9. – 2. Arias-Negrete, S., Keller, K., Chadee, K.: Proinflammatory cytokines regulate cyclooxygenase-2 mRNA expression in human macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995, 208, 582-589. – 3. Churchill, L., Graham, A. G., Shih, C. K. és mtsai: Selective inhibition of human cyclooxygenase-2 by meloxicam. *Inflammopharmacology*, 1996, 4, 125-135. – 4. Crofford, L. J., Wilder, R. L., Ristimaki, A. P. és mtsai: Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues. *J. Clin. Invest.*, 1994, 93, 1095-1101. – 5. Dequeker, J., Hawkey, C., Kahan, A. és mtsai: Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, Meloxicam, compared with Piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX-inhibiting therapies (select) trial in osteoarthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1998, 37, 946-951. – 6. Dinchuk, J. E., Car, B. D., Focht, R. J. és mtsai: Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase. II. *Nature*, 1995, 378, 406-409. – 7. Douthwaite, A., Lintott, C. A.: Gastroscopic observations of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. *Lancet*, 1938, 2, 1222. – 8. DuBois, R. N., Award, J., Morrow, J. és mtsai: Regulation of eicosanoid production and mitogenesis in rat intestinal epithelial cells by transforming growth factor- $\alpha$  and phorbol ester. *J. Clin. Invest.*, 1994, 93, 493-498. – 9. Eberhart, C. E., Coffey, R. J., Radhika, A. és mtsai: Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology*, 1994, 107, 1183-1188. – 10. Engelhardt, G., Homma, D., Schlegel, K. és mtsai: Antiinflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new nonsteroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflamm. Res.*, 1995, 44, 423-433. – 11. Feng, L., Xia, Y. Y., Garcia, G. E. és mtsai: Involvement of reactive oxygen intermediates in cyclooxygenase-2 expression induced by interleukin-1, tumor-necrosis factor- $\alpha$ , and lipopolysaccharide. *J. Clin. Invest.*, 1995, 95, 01669-01675. – 12. Fries, J. F.: NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? *Epidemiology and risk appraisal. J. Rheumatol.*, 1991, 18 (suppl 28), 6-10. – 13. Fu, J. Y., Masferrer, J. L., Seibert, K. és mtsai: The induction and suppression of prostaglandin H<sub>2</sub> synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J. Biol. Chem.*, 1990, 265, 16737-16740. – 14. Goppelt-Strube, M.: Regulation of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozyme expression. *Prostagl. Leukot. Essen. Fatty. Acids.*, 1995, 52, 213-222. – 15. Hawkey, C., Kahan, A., Steinbrück, K. és mtsai: Gastrointestinal tolerability of Meloxicam compared to Diclofenac in osteoarthritis patients. *Br. J. Rheumatol.*, 1998, 37, 937-945. – 16. Hemler, M., Lands, W. E. M., Smith, W. L.: Purification of the cyclo-oxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of the two forms of iron in the holoenzyme. *J. Biol. Chem.*, 1976, 251, 5575-5579. – 17. Laneuville, O., Breuer, D.

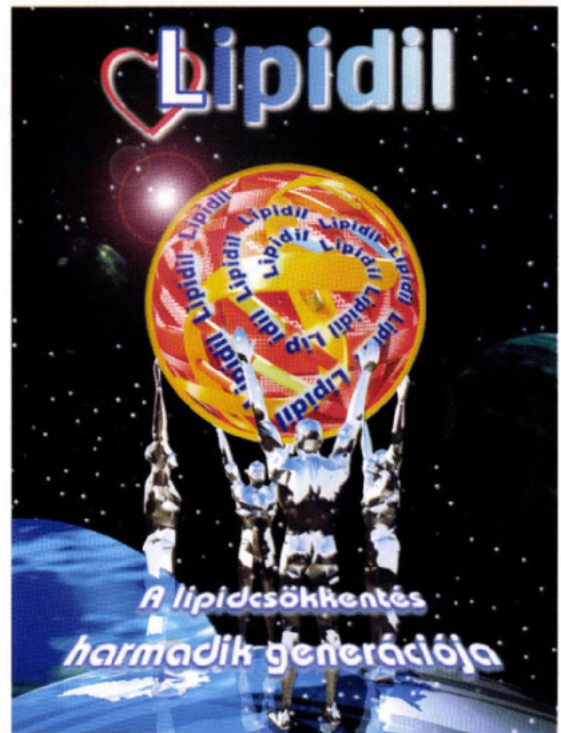


K., DeWitt, D. L. és mtsai: Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and-2 by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 271, 927-934. - 18. Langenbach, R., Mosham, S. G., Tiano, H. F. és mtsai: Prostaglandin synthase 1 gene distribution in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin induces gastric ulceration. *Cell.*, 1995, 83, 483-492. - 19. Lee, S. H., Soyoola, E., Chanmugan, P. és mtsai: Selective expression of mitogen-induced cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J. Biol. Chem.*, 1992, 267, 25934-25938. - 20. Luong, C., Miller, A., Barnett, J. és mtsai: Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. *Nature Struct. Biol.*, 1996, 3, 927-933. - 21. *Magyar gyógyszerpiaci áttekintés: 1997 gyógyszerforgalom.* pharmaFELAX, Budapest, 1998. - 22. Miyamoto, T., Ogino, N., Yamamoto, S. és mtsai: Purification of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes. *J. Biol. Chem.*, 1976, 251, 2629-2636. - 23. Mohr, W., Lehmann, H., Engelhardt, G.: Chondroneutrality of meloxicam in rats with spontaneous osteoarthritis of the ankle joint. *J. Rheumatol.*, 1997, 56, 21-30. - 24. Noreen, Y., Ringbom, T., Perera, P. és mtsai: Development of a Radiochemical Cyclooxygenase-1 and -2 in vitro Assay for Identification of Natural Products as Inhibitors of Prostaglandin Biosynthesis. *J. Nat. Prod.*, 1998, 61, 2-7. - 25. O'Banion, M. K., Winn, V. D., Young, D. A.: cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89, 4888-4892. - 26. Pairet, M., Lidbury, P. A., Engelhardt, G. és mtsai: Meloxicam: Cyclo-oxygenase selectivity, anti-inflammatory activity and gastric and renal safety. *Inflamm. Res.*, 1995, 44 (Suppl. 3), Abst W15/24. - 27. Pairet, M., van Ryn, J., Manz, A. és mtsai: Differential inhibition of COX-1 and COX-2 by NSAIDs: A summary of results obtained using various test systems 27-46. In: *Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Pharmacology, Clinical Effects and Therapeutic Potential.* J. Vane, J. Botting (Eds.). Kluwer: Dordrecht 1998. - 28. Picot, D., Loll, P. J., Garavito, R. M.: The x-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H<sub>2</sub> synthase-1. *Nature*, 1994, 367, 243-249. - 29. Reddy, B. S., Rao, C. V., Siebert, K.: Evaluation of cyclooxygenase-2 inhibitor for potential chemopreventive properties in colon carcinogenesis. *Cancer Res.*, 1996, 56, 4566-4569. - 30. Riendeau, D., Percival, M. D., Boyce, S. és mtsai: Biochemical and pharmacological profile of tetrasubstituted furanone as a highly selective COX-2 inhibitor. *Br. J. Pharmacol.*, 1997, 121, 105-117. - 31. Roth, G. J., Stanford, N., Majerus, P. W.: Acetylation of prostaglandin synthetase by aspirin. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1975, 72, 3073-3076. - 32. Sirois, J., Simmou, D. L., Richards, J. S.: Hormonal regulation of mesangial messenger ribonucleic acid encoding a novel isoform of prostaglandin endoperoxide H synthase in rat preovulatory follicles. *J. Biol. Chem.*, 1992, 267, 11586-11592. - 33. Stewart, W. F., Kawas, C., Corrada, M. és mtsai: Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology*, 1997, 48, 626-632. - 34. Vane, J. R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirinlike drugs. *Nature*, 1971, 231, 232-235. - 35. Vane, J. R.: NSAIDs, COX-2 inhibitors, and the gut. *Lancet*, 1995, 346, 1105-1106. - 36. Vergne, P., Bertin, P., Liagre, B. és mtsai: Differential inhibition of COX-1 and COX-2 by non-steroidal antiinflammatory drugs in cultured synoviocytes. *Arthritis Rheum.*, 1997, 40, S93. - 37. Xie, W., Chipman, J. G., Robertson, D. L. és mtsai: Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 2692-2696.

(Gömör Béla dr., Budapest, Frankel Leó u. 54. 1023)

„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



Kérjük olvassa el figyelmesen az alkalmazási előírást!  
További információkkal készséggel állunk rendelkezésére!

FOURNIER

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

FOURNIER

Kórházak,  
egészségügyi intézmények,  
tudományos társaságok  
szakmai programjait,  
valamint egészségüggyel,  
orvostudománnyal kapcsolatos  
pályázatok, ösztöndíjak  
felhívásait 15 sor terjedelemben  
térítésmentesen közöljük  
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések  
ugyancsak térítésmentesek,  
10 sor terjedelemben.

# INNOGEM<sup>®</sup>

(gemfibrozil)

300 mg kapszula

**Hatékony lipidszint szabályzó  
a gyógyszeresen kezelhető  
hyperlipoproteinaemiák  
minden típusában**

Alkalmas az ISZB rizikófaktorai  
közül az emelkedett vérzsírszint  
(triglycerid, koleszterin) hatékony  
csökkentésére

Kedvezően befolyásolja az athe-  
rogen dyslipidaemia syndromát

Már 900 mg/nap dózisban is  
hatékony (II.b, IV. típus)



*További információ beszerezhető:*  
EGIS Gyógyszergyár Részvénytársaság  
Termék Osztály  
1087 Budapest, Kerepesi út 19.  
Tel.: 113-3803



EGIS GYÓGYSZERGYÁR RÉSZVÉNYTÁRSASÁG

## Életképes myocardium kimutatása kontraszt-echokardiográfia segítségével

Nagy András dr.<sup>1</sup>, Lengyel Mária dr.<sup>1</sup>, Daniele Rovai dr.<sup>2</sup> és Alessandro Distanti dr.<sup>2</sup>

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest (igazgató: Palik Imre dr.)<sup>1</sup>

CNR, Institute of Clinical Physiology, University of Pisa, Pisa, Olaszország (igazgató: Antonio L'Abbate dr.)<sup>2</sup>

Akut ischaemia következtében funkcionálisan károsodott területek életképes szívmot rejthetnek magukban, melynek minél korábbi kimutatása nagy klinikai jelentőségű. Az életképesség kimutatására elfogadott módszer a dobutamin echokardiográfia, a rest-redistribúciós thallium szcintigráfia és a pozitron emissziós tomográfia. A szerzők esetükben egy új noninvazív módszert alkalmaztak. Második generációs echokontrastranyag intravénás befecskendezésével és intermitáló harmonikus képalkotás segítségével sikerült életképes myocardiumot kimutatniuk egy olyan betegben, akinél akut ischaemia következtében bal kamrai aneurysma jelent meg. A kontraszt-echokardiográfia eredményét a negatív coronarographia és a klinikai lefolyás igazolta, a falmozgászavar megszűnése és a bal kamra funkció normalizálódása által. A kontraszt-echokardiográfia előnye, hogy új kontrasztanyagok és technikai lehetőségek segítségével egy olyan noninvazív módszer megjelenése várható, mely különböző klinikai körülmények között a beteggyógy mellett is könnyen és biztonságosan kivitelezhető.

**Kulcsszavak:** életképes myocardium, kontraszt-echokardiográfia

**Viable myocardium confirmed by contrast echocardiography.** In patients with acute ischemic syndrome left ventricular dysfunction may indicate necrotic myocardium as well as viable tissue. Among the well known non-invasive techniques like dobutamine echocardiography, rest-redistribution thallium scintigraphy or positron emission tomography a new method, contrast echocardiography is evolving. In the presented case stunning resulting in left ventricular aneurysm formation was confirmed after intravenous injection of contrast agent and the use of intermittent harmonic imaging in the acute phase of ischemia. The negative coronary angiography and the complete restoration of the left ventricular function confirmed the results of contrast echocardiography. With the development of new second generation contrast agents and new techniques contrast echocardiography will become a feasible method for detection of viable myocardium after intravenous injection.

**Key words:** viable myocardium, contrast echocardiography

Akut ischaemiát követően az érintett myocardium működészavara továbbra is megmaradhat annak ellenére, hogy az ischaemiát okozó érben az áramlási akadály megszűnt. Ezt az átmeneti kontrakciós zavart előidéző állapotot nevezzük „kábultnak” (stunned) szívmotnak.

Az új, második generációs echokontrastranyagok megjelenésével és az új technikai lehetőségek bevezetésével (9) a kontraszt-echokardiográfia hamarosan a mindennapi klinikai gyakorlatban is alkalmazható eljárás lesz az életképes myocardium kimutatására.

### Esetbemutató

1998 márciusában egy 75 éves nőbeteg került a Pisai Klinikára kétórás mellkasi fájdalom miatt, akut szívinfarktust gyanúval. Felvételekor az EKG-n V2-4 elvezetésekben 2 mm-es ST eleváció látszott, R redukció, vagy patológiás Q hullám nélkül. Az anamnézisében hypertoniabetegség, egy évvel korábban epekövét szerepel. Mellkasi fájdalom ezt megelőzően nem volt. Fizikális vizsgálatkor sápadt, verejtékes bőrt, ritmusos, 74/perc szívfrekvenciát, 130/70 Hgmm-es vérnyomást, mitralis regurgitációs zörejűt észleltünk, egyéb szervek eltérése nélkül. A bal leszálló coronariaág elzáródásának gyanúja miatt primer coronaria angioplasticát terveztünk. Az invazív vizsgálatot megelőzően készült echokardiográfia a bal kamra distalis felére kiterjedő bal kamrai aneurysmát, enyhe mitralis és aorta regurgitációt, jelen-

tősen csökkent bal kamra systolés funkciót mutatott (EF: 35%) (1. ábra). A 2D echokardiográfia után kontraszt-ultrahangvizsgálatot végeztünk. A kontraszt-echokardiográfiahoz egy második generációs kontrasztanyagot (NC 100100, Nycomed Amersham, Oslo, Norvégia) használtunk. A fenti kontrasztanyagból 0,20 ml-t fecskendeztünk a jobb cubitalis vénába, amelyet 10 ml fiziológiás konyhasóoldat gyors befecskendezése követett. A vizsgálatokat Hewlett Packard Sonos 2500 echokardiográfiai géppel végeztük, harmonikus üzemmódban (1,8/3,6 MHz) (3) minden szívrevolúció végsystolésjában készítve a triggerelt felvételt (7). Az első vizsgálat csúcsi négyüregű nézetből történt, majd a kontraszthatás lezajlása után, néhány perc múlva, ismételt befecskendezést követően csúcsi kétüregű felvételeket készítettünk. A kontrasztanyag a beadást követően néhány másodpercen belül megjelent a jobb szívfélben, majd néhány szívrevolúció után a bal kamra üregében. Ebben a fázisban kirajzolódott a bal kamrai aneurysma. Ezt követte a myocardialis fázis. Ebben a fázisban homogén kontraszthatást észleltünk a bal kamrafalban, beleértve az aneurysma falát is, anélkül, hogy coronariaelzáródásra utaló perfúziós kiesés megjelent volna (2. ábra). A vizsgálatokat magneto-optikus lemezen rögzítettük. Ezután, mivel a myocardialis kontraszt-echokardiográfia a klinikai gyakorlatban még nem elfogadott módszer, szívkatéterezés történt. A bal kamrai befecskendezés igazolta a kiterjedt aneurysmát, a szelektív bal és jobb coronaria angiográfia pedig ép koszorúérrendszert mutatott. A beteg a továbbiakban konzervatív kezelésben részesült. Az enzimek enyhe emelkedést mutattak (CPK:292 U/l; CPK-MB:46 U/l; SGOT:84 U/l; SGPT:64 U/l; LDH:490 U/l). Egy hetes kórházi kezelést követően, az elbocsátáskor készült EKG, illetve a 2D echokardiográfia a felvételi státushoz képest változást nem mutatott.



1. ábra: 2D echokardiográfia csúcsi kétüregű nézet: az akut szakban bal kamrai aneurysma látható (BK = bal kamra)



2. ábra: A kontraszt-echokardiográfia a bal kamrai aneurysma falában jó perfúziós hatást mutat



3. ábra: 2D echokardiográfia egy hónap múlva: jó bal kamra funkció, falmozgászavar nincs

Az egy hónapos kontrollvizsgálaton a beteg újabb mellkasi panaszról nem számolt be, az EKG-n anterior negatív T hullámok látszottak, és a 2D echokardiográfia jó bal kamra funkciót mutatott (EF: 70%) szegmentális falmozgászavar nélkül (3. ábra).

## Megbeszélés

Az ultrahang kontrasztanyagok kutatása 3 évtizedes múltra tekint vissza (4), de csak az utóbbi években sikerült a klinikai gyakorlatban is alkalmazható kontrasztanyagokat kifejleszteni. A kardiológiai gyakorlatban a kifejezettebb kontraszthatás elérése céljából speciális ultrahangkészülékeket használunk. Ezek a készülékek rendelkeznek harmónikus üzemmóddal, azaz képesek a kibocsátott frekvencia kétszeresét detektálni (második felharmónikus), kiszűrve ezáltal a háttérzajt. Lehetőség van arra, hogy a szívrevolúció csak egy bizonyos fázisában nyerjünk ultrahangképet, csökkentve az ultrahang kontrasztanyagra kifejtett destruáló hatását. A kontrasztanyagok intravénás beadást követően a tüdőkapillárisokon áthaladva bekerülnek a bal szívfélbe. A bal kamra üregét kitöltve az endocardium jobban kirajzolódik, így a falmozgászavarok tisztábban láthatók. A következő fázisban myocardialis kontraszthatást hoznak létre, melynek során kimutatható a coronariaszűkület vagy -elzáródás okozta perfúziós zavar, az infarctus kiterjedése, revascularisatio eredményessége, „no-reflow” vagy életképesség (5, 6).

Akut ischaemiás szindrómát követően fellépő bal kamra dysfunctio utalhat myocardialis necrosisra vagy életképes myocardiumra, illetve a kettő kombinációjára. A myocardialis ischaemia reperfüziós beavatkozással (thrombolysis, coronaria angioplastica, coronaria bypass műtét) megszüntethető, de az életben maradt myocardium még hosszú ideig dysfunctióra maradhat (2). A myocardialis kontraszt-echokardiográfia képes a perfusio igazolásával kimutatni az életképes myocardiumot a myocardialis ischaemia akut, illetve subakut stádiumában is (8). Ez, mint pozitív kontraszthatás jelentkezik a kontrakciós zavarral bíró területeken, és ez a microvascularis integritás az alapja a későbbi funkcionális feléledésnek. A mi esetünkben a mellkasi fájdalmat követő súlyos falmozgászavar mellett észlelt normális perfúzió „kábul” (stunned) myocardiumra utal. Ezt alátámasztotta a normális coronaria-angiográfia, illetve a bal kamrai falmozgászavar megszűnése, melyet az egy hónapos utánkövetéskor észleltünk. A működési zavar megszűnése életképes myocardium esetén a reperfüziót követően néhány órától pár napon belül megtörténik, és függ a dysfunctió terület perfúziós állapotától. Előző vizsgálatokból ismert az intracoronarián alkalmazott echokardiográfias kontrasztanyagok hatékonysága a perfusio megítélésében a dysfunctió myocardiumon belül. Ezen esetekben az utánkövetéskor észlelhető bal kamra funkció javulás alapja az infarctus területén belül kimutatott perfusio (1).

Az ismertetett esetben a felvételtkor és a 7 nappal később, az elbocsátáskor készült echokardiográfia nem mutatott javulást a bal kamra funkcióban. A kontrakciós zavar megszűnése az ischaemiát követő első hét és az egy hónapos kontrollvizsgálat között következett be. E késői feléledés a hosszan tartó ischaemiának tudható be, melyet feltehetően coronariaspasmus vagy -thrombosis okozhatott, melyet ez utóbbi esetben spontán thrombolysis követett. A tartós ST eleváció és a kisméretű enzimemelkedés subendocardialis necrosist valószínűsít, mely szintén hozzájárulhatott a funkciózavar elhúzódásához.

A kontrollvizsgálat során általunk is észlelt, az ischaemiát követően hetekig tartó negatív T hullámokat „sub-endocardialis stunning” jelének tartják (10).

Esetünk érdekessége a bal kamrai aneurysma képeiben megjelenő myocardialis stunning, melynek kimutatása myocardialis kontraszt-echocardiográfiával történt a kontrasztanyag intravénás beadását követően. Az élő myocardium létét a klinikai lefolyás is igazolta, a falmozgászavar megszűnése és a bal kamra funkció normalizálódása által.

**IRODALOM:** 1. Agati, L., Voci, P., Bilotta, F. és mtsai: Influence of residual perfusion within the infarct zone on the natural history of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: a myocardial contrast echocardiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994, 24, 336–342. – 2. Bax, J. J., van Eck-Smit, B. L. F., van der Wall, E. E.: Assessment of tissue viability: clinical demand and problems. *Eur. Heart J.*, 1998, 19, 847–858. – 3. Burns, P. N., Powers, J. E., Simpson, D. H. és mtsai: Harmonic imaging

and Doppler using microbubble contrast agents: a new method for contrast imaging. *Ultrasound Med. Biol.*, 1992, 14, 134–158. – 4. Gramiak, R., Shah, P. M.: Echocardiography of the aortic root. *Invest. Radiol.*, 1968, 3, 556. – 5. Harkányi Z.: Az ultrahangkontrasztanyagok klinikai alkalmazásáról. Új korszak küszöbén. *Lege Artis Med.*, 1998, 8, 254–262. – 6. Kaul, S.: Clinical applications of myocardial contrast echocardiography. *Am. J. Cardiol.*, 1992, 69, 46H–55H. – 7. Porter, T. R., Xie, F., Li, S. és mtsai: Increased ultrasound contrast and decreased microbubble destruction rates with triggered ultrasound imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 1996, 9, 599–605. – 8. Ragosta, M., Camarano, G., Kaul, S. és mtsai: Microvascular integrity indicates myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *Circulation*, 1994, 89, 25262–25269. – 9. Rovai, D., Monaghan, M. J.: New contrast agents and technologies for myocardial contrast echocardiography. *Heart*, 1997, 78 (Suppl. 1), 7–11. – 10. Simon, K., Hackett, D., Szeiler, A. és mtsai: The natural history of postischemic T-wave inversion: a predictor of poor short-term prognosis? *Coronary Artery Disease*, 1994, 5, 937–942.

(Nagy András dr., Budapest, Pf. 88. 1450)

### Rodé Magdolna: Gyermekkori fog- és szájbetegségek

A gyermekek fogaival foglalkozó primer prevenció programban szerepet vállalók munkáját segíti a könyv, amely röviden összefoglalja az ajak, az íny, a fogak, a nyelv és a nyálkahártyák betegségeit, a fogfejlődés, fogzás, fogváltás, fogszabályozás, valamint a fogszuvasodás és a fogágybetegségek kérdésköreit.

Ár: 1690,- Ft

### Taylor-Raffles: Gyermekgyógyászati diagnosztikai atlasz

A kötet az atlaszok minden erényét felvonultatja: a képekhez fűzött ismertetések rövidek, jól összefoglalják a lényegét. Ilyen igényű, korszerű gyermekgyógyászati atlasz magyar nyelven eddig még nem kerülhetett az olvasók kezébe. A könyvet Cholnoky Péter dr. fordította.

Ár: 4900,- Ft

A kötetek kaphatók az orvosi szakkönyvesboltokban és a kiadónál.

### Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775



Springer

### Megrendelőlap

(OH 99/8.)

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel az alábbi könyveket:

Rodé Magdolna: Gyermekkori fog- és szájbetegségek ..... példányban, 1690,- Ft/db áron,

Taylor-Raffles: Gyermekgyógyászati diagnosztikai atlasz ..... példányban, 4900,- Ft/db áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

Tudomásul veszem, hogy a kiadó a felmerülő postaköltséget rám terheli.

Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilapnak előfizetője vagyok, ezért a vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

.....  
aláírás

Megtettük a lépéseket az egyszerű  
és biztonságos terápia érdekében.



**VIAGRA**  
*sildenafil*

**Igazi áttörés**



A következő lépés az Öné...



További információért hívja a 06-80 200-870-es számot.

**VIAGRA 25, 50, 100 mg filmtableta.** **Javallatok:** Tisztázott kóreredetű erektilis dysfunctio (ED) kezelése **Adagolás:** 25-50-100 mg, naponta legfeljebb egyszer. Idős korban első adagként 25 mg **Ellenjavallatok:** 1. nitrogénoxid-képző vegyületekkel (pl. molsidomin, amid-nitrit), nitrátkészítményekkel együttdadás 2. a szexuális aktivitás nem ajánlatos (pl. súlyos szív- és érrendszeri betegségben szenvedők, mint pl. instabil angina vagy súlyos szívelégtelenség) 3. súlyos májelégtelenség 4. alacsony vérnyomás 5. a közelmúltban stroke vagy myocardialis infarctus 6. retinitis pigmentosa 7. hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység. Laktózt tartalmaz. **Figyelmeztetések:** A cardiovascularis állapot felmérése szükséges. Corpus cavernosum angulatio, fibrosis, Peyronie-betegség, priapismus hajlam, vérékenység, aktív fekély fokozott óvatosságot/külön mérlegelést igényel. Az ED kombinációs kezelése nem javasolt. **Rendelésre vonatkozó figyelmeztetés:** A család- és a Viagrát rendelő valamennyi orvosnak szükség- és értelemserűen ki kell kérnie előzőleg azon szakorvosok véleményét, akik szakterületén kívüli szakágazatokban a diagnózis, illetőleg a biztonságos alkalmazhatóság tisztázásában közreműködnek. **Gyógyszerkölcsönhatások:** ketokonazol, eritromicin vagy cimetidin csökkentik eliminációját. Fokozza a nitrátkészítmények vérnyomáscsökkentő hatását, ezért együttdadása nitrogénoxid-képző vegyületekkel vagy nitrátkészítményekkel ellenjavallt. **Mellékhatások:** Fejfájás, kipirulás, szédülés, orrdugulás, látászavar, izomfájdalmak, priapismus.

Készült az OGYI 9455/40/98 alapján. A gyógyszer felírása előtt, kérjük, tanulmányozza a részletes alkalmazási előírást..

## A juvenilis gégepapillomatosis virológiai vonatkozásai

Major Tamás<sup>1</sup>, Jókay István dr.<sup>2</sup>, Soós Györgyike dr.<sup>3</sup>, Gergely Lajos dr.<sup>1</sup>, Czeglédy Judit dr.<sup>1</sup>

Debreceni Orvostudományi Egyetem, Mikrobiológiai Intézet (igazgató: Gergely Lajos dr.)<sup>1</sup>

Fül-Orr-Gégeklinika (igazgató: Sziklai István dr.)<sup>2</sup>

Patológiai Intézet (igazgató: Nemes Zoltán dr.)<sup>3</sup>

A juvenilis gégepapillomatosis a gége leggyakoribb benignus tumora gyermekkorban. Kórokozója a human papillomavírus 6-os és 11-es típusa. A szerzők munkájukban a papillomatosis és a recidivák miatt 5–5 alkalommal operált, és az első műtétkor a 11-es típusra pozitív két eset (6 éves fiú és 5 és fél éves leány) alábbi virológiai sajátosságait vizsgálták: 1. a verticalis transzmisszió vizsgálata az anyai cervix exfoliatumából végzett csoportspecifikus polimeráz láncreakcióval; 2. gégen belüli lokalizáció; 3. kórszöveti jellegzetességek; 4. vírus DNS kimutatása a két beteg formalinban fixált és paraffinba ágyazott archív szöveteiből és egy esetben friss műtési anyagból típusspecifikus primerpárokat felhasználó polimeráz láncreakció segítségével. Maternofoetalis átvitelre utaló jelet a két beteg anamnesisében nem találtak, és az anyai cervix is negatívnak bizonyult vírus DNS-re. A verticalis transzmisszió lehetősége azonban a papillomavírus fertőzések sajátos természetes körlefoyása miatt nem zárható ki. A papillomák általában a laphámhengerhám átmenetekben helyezkedtek el. A hisztopatológiai vizsgálat során malignus elfajulásra utaló jelet nem találtak. A produktív papillomavírus fertőzésre utaló koilocytosis és az abnormális keratinisatio azonban valamennyi vizsgált szövetben jelen volt. A human papillomavírus 11-es típusának genomjából származó rövid amplimerre mindkét beteg valamennyi papillomás szövete pozitív lett.

**Kulcsszavak:** human papillomavírus, laryngealis papillomatosis, kórszövettan, polimeráz láncreakció

**Virological aspects of juvenile laryngeal papillomatosis.** Juvenile laryngeal papillomatosis is the most common benign tumor of the larynx in childhood. The specific etiological factors are non-oncogenic human papillomavirus types 6 and 11. In the present study two cases (a 6-year-old male and a 5 and a half-year-old female) operated five times each and harbouring type 11 DNA in papillomas excised in the first operations are analysed from the following virological aspects: 1. the examination of vertical transmission by general primer-polymerase chain reaction of maternal cervical exfoliation; 2. sites of papilloma predilections in the larynx; 3. histopathology; 4. viral DNA detection from the formalin-fixed and paraffin-embedded archive tissues and from a fresh papilloma tissue in one case by polymerase chain reaction applying type-specific primers. We did not find any signs of maternofoetal transmission in the anamnesis and the maternal cervix proved to be negative for viral DNA. However, the vertical route of transmission can not be excluded due to the special natural history of papillomavirus infections. Papillomas usually localised in normal squamociliary junctions of the larynx. The histopathologic review did not reveal any signs of malignancy. Koilocytosis referring to productive viral infection and the signs of abnormal keratinisation were present in each tissue. All tissues of the patients proved to be positive for the short amplimer deriving from the genom of human papillomavirus type 11.

**Key words:** papillomavirus, human; papillomatosis, laryngeal; histopathology; polymerase chain reaction

A juvenilis gégepapillomatosis a gége általában ritka gyermekkori daganatai közül a leggyakoribb (4). Direkt és gyakran indirekt laryngoscopiával a gégeben bárhol, leggyakrabban a hangszalagokon multiplex, általában exophyticus, nyeles, szemölcsös-bolyhos felszínű növedéket találunk (25, 26, 28). A hisztopatológiai képet a többrétegű el nem szarusodó laphám benignus proliferatioja jellemzi, mely a fibrovascularis stromával együtt ujjszerű nyúlványokat képez. A hámban gyakran talá-lunk abnormális keratinisatióra utaló jeleket (1, 25).

**Rövidítések:** HPV = humán papillomavírus; PCR = polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction); GP-PCR = csoportspecifikus primerpárral (general primers) végzett polimeráz láncreakció; TP-PCR = típus-specifikus primerpárral végzett polimeráz láncreakció; E gének = korai (early) gének; L gének = késői (late) gének; IFN- $\alpha$  = interferon- $\alpha$

A tumor – növekedésének megfelelően – előbb rekedtséget, hangképzési zavart, majd stridort okoz (25, 26). Extrém nagyság esetén akut légzési elégtelenség is kialakulhat (25). Műtési eltávolítás után a papillomatosis igen gyakran recidivál. A természetes körlefoyas kiszámíthatatlan. Az esetek egy része néhány recidíva után spontán remisszióba kerül. Más betegek papillomatosisa makacs módon recidivál, ami ismételt műtétet tesz szükségessé. Kedvezőtlen esetben akár kéthetente(!) ismételt beavatkozások szükségesek a légutak átjárhatóságának biztosítása érdekében (18, 28). Ugyanakkor évek óta fennálló betegség is tartós remisszióba kerülhet – leggyakrabban a pubertás idején (18).

A gégepapillomatosis kezelésének alapja a micro-laryngoscopus maradéktalan papillomaexcisio, amelyet CO<sub>2</sub>-laserrel végeznek (18, 25, 26). A lasertechnika főbb előnyei, hogy szövetcímélő, minimális vérzéssel jár, és a

beavatkozás után nem alakul ki gégeoedema (9). A sebészi kezelést leggyakrabban leukocya interferon folyamatos adásával egészítik ki (7, 22).

A juvenilis gégepapillomatosos vírusetiológiája napjainkban bizonyítottan tekinthető. A kórokozó a Papovaviridae családba tartozó, cirkuláris kettős szálú DNS tartalmú epitheliotrop human papillomavírus nem onkogén 6-os és 11-es típusa (18, 25, 27). A gégepapillomákban – csakúgy, mint más HPV indukált benignus tumorokban – produktív vírusfertőzés zajlik (5). A stratum basale sejteiben megkezdődik az E virális génekről történő transzkripció és a genom replikációja, amely a sejtciklus S fázisával szinkron alacsony (nyugalmi) szinten zajlik. A hámsejtek érési ciklusának megfelelően a felszíni rétegekbe kerülő sejtekben a vírusgenom replikációja felgyorsul, megtörténik a kapszidproteinek kódoló L génekről a transzkripció, és a sejtmagokban komplett víruspartikulák szerelődnek össze. Ugyanakkor a hámsejtek differenciálódási programja – eddig ismeretlen módon – zavart szenved, a sejtek élettartama nő. Ez a légúti nyálkahártyán papilloma képződésében nyilvánul meg (1, 3).

A juvenilis gégepapillomatosos eseteiben a papillomavírusok valószínűleg verticalis transzmisszió révén, a szülés során a fertőzött anyai szülőutakról kerülnek a magzati légutakba. Ezt a feltételezést két tény támasztja alá: 1. a gégepapillomákban ugyanazok a HPV típusok fordulnak elő, mint a genitális condylomákban; 2. a juvenilis gégepapillomatososban szenvedő betegek szüleiben a szexuálisan aktív normál női populációhoz képest (1%) sokkal gyakrabban (kb. 30%) fordulnak elő HPV 6 és 11 okozta genitális elváltozások (16, 18).

Jelen munkánkban célunk a Debreceni OTE Fül-Orr-Gégeklinika beteganyagában szereplő két eset nagyrészt retrospektív vizsgálatával a juvenilis gégepapillomatosos alábbi virológiai sajátosságainak bemutatása: 1. verticalis transzmisszióra utaló jelek; 2. a papillomák gégén belüli elhelyezkedésének vizsgálata; 3. vírusfertőzésre és esetleges malignus degenerációra utaló jelek keresése a két beteg kórszöveti anyagában; 4. HPV DNS detektálása a betegek papillomás szöveteiből PCR segítségével.

## Betegek, anyagok és módszerek

1. eset: 6 éves fiú (1. táblázat). 32 éves anya első (egyetlen) terhességéből vaginalis úton született. A terhességet megelőzően és az alatt sem az anya, sem az apa nem tapasztalt genitális HPV fertőzésre utaló jeleket. Első papilloma-excisóját megelőzően 1 évig tartó rekedtsége miatt laryngitis subglottica diagnózissal került fül-orr-gégészhez. A többgócú papillomatosos és a recidivák miatt 5 alkalommal operálták. Négy és fél éves kora óta részeseül IFN- $\alpha$  kezelésben, melynek jellegzetes, influenzaszerű mellékhatásai jelentkeztek. Többszöröri otitis media kivételével egyéb jelentős betegsége nem volt. Növekedése és fejlődése korának megfelelően zajlik: testtömeg- és -magasságértékei születése óta a 25-ös percentilisnek felelnek meg.

2. eset: 5 1/2 éves leány (2. táblázat). 28 éves anya első terhességéből vaginalis úton született. Egy egészséges, 3 éves testvére van. A szülők nem tapasztaltak genitális HPV infekcióra utaló jeleket. Első papillomatosos-excisója előtt fél évig volt fokozódó rekedtsége. Az ugyancsak többgócú papillomatosos és recidívái miatt 5 alkalommal operálták, 3 éves kora óta kapja az IFN- $\alpha$ -t, mellékhatások nélkül. Egyéb jelentős betegsége nem volt. Növekedése és fejlődése korának megfelelő: testtömege és magassága születése óta az 50-es és a 75-ös percentilis között van.

1. táblázat: 1. eset: 6 éves fiú klinikai adatai

Műtét száma	Életkor	Tünetek	Lokalizáció
1.	2 év 11 hónap	1 éve rekedtség, inspiratoricus stridor	bo. álhanszalag bo. arytájék
2.	3 év 4 hónap	fokozódó rekedtség, stridor	mko. álhanszalag mko. hangszalag bo. arytájék külső felszíne bo. recessus piriformis
3.	3 év 9 hónap	fokozódó rekedtség, stridor	jo. álhanszalag mko. hangszalag
4.	3 év 11 hónap	fokozódó rekedtség, 1 napja erőteljes stridor, nyugalomban is erősen fullad	mko. álhanszalag mko. hangszalag bo. recessus piriformis
5.	4 év 11 hónap	fokozódó rekedtség, stridor	comissura anterior petiolus epiglottidis

2. táblázat: 2. eset: 5 és fél éves leány klinikai adatai

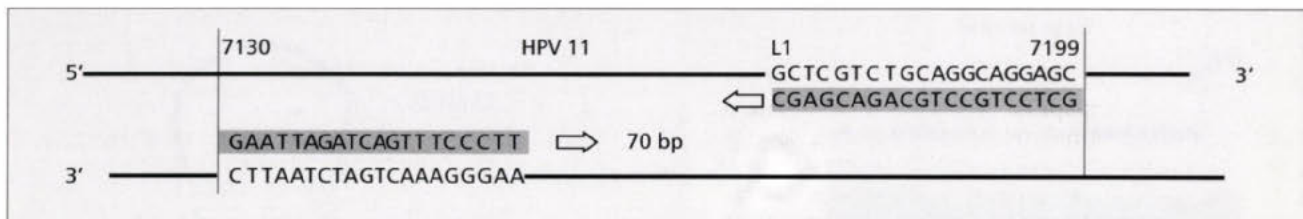
Műtét száma	Életkor	Tünetek	Lokalizáció
1.	1 év 10 hónap	fél éve rekedtség, inspiratoricus stridor	bo. álhanszalag bo. arytájék
2.	2 év 4 hónap	3 napja fokozódó rekedtség, stridor	jo. álhanszalag jo. hangszalag
3.	2 év 7 hónap	2 hónapja fokozódó rekedtség, stridor	jo. hangszalag
4.	2 év 11 hónap	fokozódó rekedtség terhelésre stridor	epiglottis laryngealis felszíne mko. hangszalag
5.	4 év 4 hónap	fokozódó rekedtség, stridor	jo. álhanszalag

Mindkét beteg első archív műtési anyaga, melyet korábbi munkánkban TP-PCR-technikával HPV 6, 11, 16 és 18 DNS jelenléte szempontjából vizsgáltunk, a 11-es típus DNS-ét tartalmazta (6). Ezért a további műtétek során eltávolított szöveteket csak HPV 11 DNS-re vizsgáltuk.

A leány 3 éves korában az anyai cervix friss exfoliatumát HPV DNS jelenlét szempontjából vizsgáltuk PCR technikával. A DNS preparálást nem ionos detergensok és proteináz K felhasználásával végeztük Higuchi szerint (14). A GP-PCR-t Yoshikawa szerint, több HPV típus (köztük a leggyakoribb HPV 6, 11, 16 és 18) nukleinsavának kimutatására alkalmas primerpárral végeztük. Az L1C1-L2C2 primerpár a vírusgenom igen konzervatív L1 régiójából a HPV 6 és 11 esetében egyaránt 244 bp hosszúságú amplimert eredményezett (33), melynek azonosítását az archív mintáknál leírtakkal megegyező módon végeztük. A vírusipizálásra restrikciós enzimhasítást terveztünk.

A papillomák gégén belüli lokalizációjának vizsgálatokor a műtési leírásokat vettük alapul. A hisztopatológiai vizsgálat során HPV fertőzésre utaló jeleket kerestünk: koilocytosis, abnormalis keratinisatio (elsősorban parakeratosis). A metszeteket egy esetleges malignus elfajulás szempontjából is megvizsgáltuk.



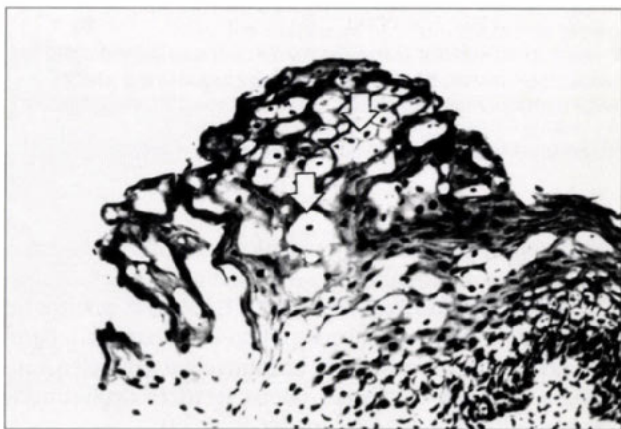


1. ábra: A PCR során alkalmazott HPV 11 típus-specifikus primerpár és a képződött amplimer. A függőleges vonalak melletti számok az amplimerek genomikus lokalizációját jelzik. A primerek és a velük komplementer genomikus DNS szekvenciák bázisrendjét is feltüntettük

A HPV 11 DNS detektálást a fiú 3–5., a leány 2–5. műtétéből származó, formalinban fixált és paraffinba ágyazott archív szövetekből előző munkánkkal mindenben azonos módon végeztük (6). Röviden, a DNS preparálás során a paraffinblokkokból lemetezett 20 µm-es szeleteket xilollal deparaffináltuk, majd a xilolt etanollal oldottuk ki. A DNS szabadabbá tétele érdekében a szöveteket proteináz K-val emésztettük és NaOH-ban főztük. Sósavas neutralizáció után a centrifugált felülúszó DNS-tartalmát etanollal precipitáltuk -20 °C-on, majd a csapadékot Tris-EDTA pufferben oldottuk vissza.

A fiú 2. műtete után friss szövetmintát vizsgáltunk (5).

A betegek mintáiból végzett PCR során típus-specifikus primerpárt használtunk, mely a HPV 11 genomjának L1 régiójából származó rövid, 70 bp-nyi amplimert eredményezett (1. ábra). A TP-PCR-t 40 ciklusban végeztük. A DNS integritásának vizsgálata érdekében előbb a β-globin gén egy 110 bp-nyi szekvenciáját amplifikáltuk. Az amplimereket agaróz gélelektroforézissel, a gél etidium-bromidos festésével UV fényben molekulásúly marker és pozitív kontroll segítségével azonosítottuk.



2. ábra: Érett koilocyták (nyilak) a felszíni sejtrétegekben (a fiú 2. műteti anyagából; 80x)

## Eredmények

Az anyai cervix friss exfoliatuma β-globin pozitív lett, azonban a GP-PCR által amplifikálható HPV DNS szekvenciát nem tartalmazta. A restriktions enzimhasítást ezért nem végeztük el.

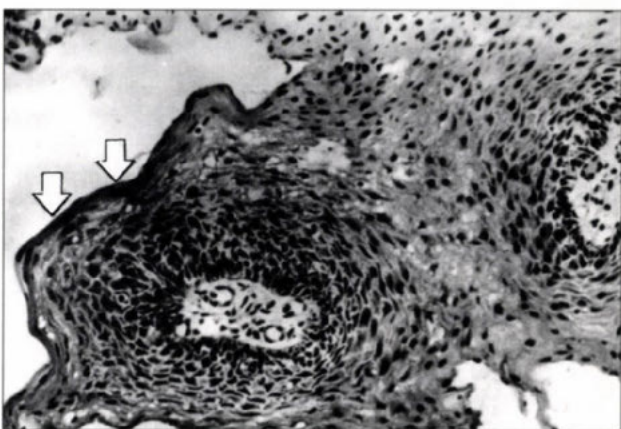
A papillomák intralaryngealis lokalizációját az 1. és a 2. táblázatban tüntettük fel.

A hisztopatológiai vizsgálat során – a kórfolyamat lényegéből következően – a legjellemzőbb elváltozás a basalis és a következő hámszejtrétegek benignus proliferációja volt. Valamennyi metszetben mérsékelt-kifejezett koilocytosist találtunk, mely a többrétegű el nem szarusodó laphám felszíni rétegeiben volt a legkifejezettebb (2. ábra). A másik jellemző elváltozás a parakeratosis volt, ami ugyancsak valamennyi metszetben jelen volt (3. ábra). Malignus elfajulásra utaló jelet egyik metszetben sem találtunk.

β-globin génre a leány 4. műteti anyaga kivételével valamennyi archív szövet és a fiú 2. műtétéből származó friss szövet is pozitívnek bizonyult. A HPV 11 specifikus PCR az összes vizsgált szövetben igazolta a vizsgált DNS szekvencia jelenlétét, még a β-globin negatív műteti anyagban is gyenge vírus DNS pozitivitást észleltünk (4. ábra).

## Megbeszélés

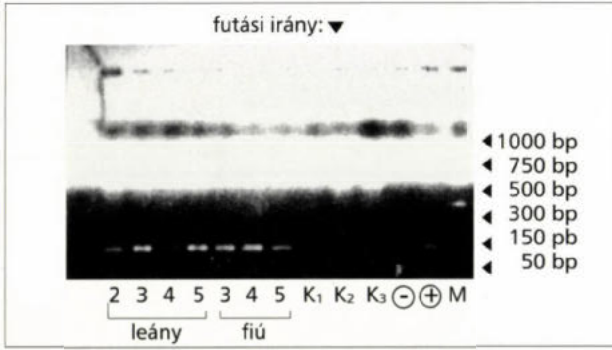
A szülői genitális anamnesis mindkét esetben negatívnak bizonyult. A vizsgált anyai cervix exfoliatum sem tartalmazta a keresett, vírus eredetű nukleinsavat, így



3. ábra: Nyilak: parakeratoticus felszíni hám (a leány 4. műteti anyagából; 80x)

verticalis (maternofoetalis) transzmisszióra utaló jelet nem találtunk. A juvenilis gégepapillomatosisban szenvedő gyermekek esetén az anyák mindössze 30%-ának anamnesisében szerepel genitális HPV fertőzés (18). Ezt a jelenséget a genitális HPV fertőzések sajátos természetes körlefordulásával magyarázzuk.

A szexuálisan aktív nők 15–22%-ának cervix exfoliatuma pozitív HPV DNS-re, a manifest HPV infekciók aránya azonban csak 1–3% (16, 18, 29, 31). A különbség oka az, hogy az érintett nők többsége latens HPV fertőzésben szenved (5). Ilyenkor a cervix hámszejtekből HPV DNS mutatható ki, a fertőzés klinikai és hisztopa-



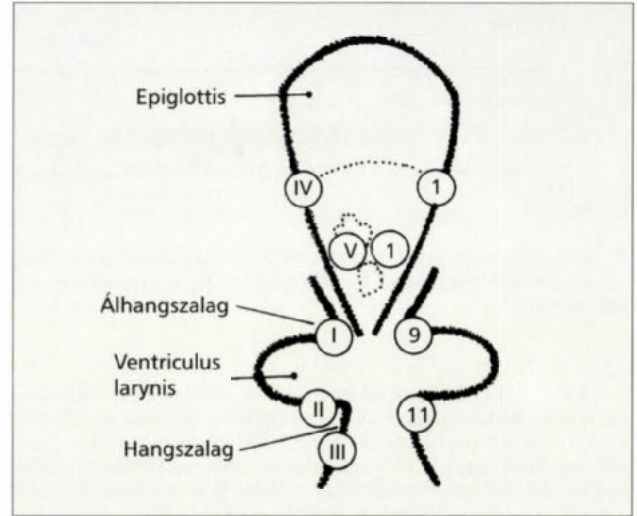
**4. ábra:** Archiv szövetekből származó DNS agaróz gélelektóforézise a HPV 11 specifikus PCR után. A leány 4. műtétéből származó minta csak gyenge HPV DNS pozitivitást mutat. K1-K3: metszési kontrollok (ismert HPV negatív tüdőrákos szövet) (6); -: negatív kontroll (desztillált víz); +: pozitív kontroll (HPV 11 DNS tartalmú pBR 322 plazmidvektor); M: G3161 PCR molekulásúly marker

tológiai jelei azonban hiányoznak és az infekció nem fertőzőképes. A klinikailag ugyancsak tünetmentes, ám fertőzőképes szubklinikai fertőzést a HPV DNS pozitivitás mellett már enyhe hisztopatológiai elváltozások jellemzik. Elsősorban a celluláris immunválasz elégtelen működése esetén a korábban latens fertőzés szubklinikai vagy manifeszt fertőzésbe mehet át (5, 29).

A terhesség alatt a fiziológiás immunszuppresszió mellett az emelkedett progeszteronszint is hozzájárul az addig latens HPV aktiválódásához (2, 32). Az általunk vizsgált anya esetében a szülés után 3 évvel észlelt HPV negativitás nem zárja ki egy korábbi latens genitalis HPV fertőzés lehetőségét, amely a szülés idején fertőzőképes szubklinikai formába ment át. A negatív eredményt magyarázhatja, hogy – a mintavétel idején nem terhes anya jó immunstatusának köszönhetően – a HPV fertőzés latens formában, az általunk alkalmazott GP-PCR érzékenységi határa alatt volt jelen, vagy véglegesen eliminálódott. A végleges eliminatio lehetősége azonban egyelőre vitatott (29).

A juvenilis gégepapillomatosis általános rizikófaktorainak triáisa [1. fiatal (tizenéves) anya; 2. elsőszülöttség; 3. szülés vaginalis úton] mindkét esetben csak részlegesen volt jelen (8).

A papillomák elhelyezkedésének két esetünkben is észlelt laryngealis és azon belül a hangszalagokon megfigyelt praedilectiója a szakirodalomban általánosan elfogadott (25, 28). A papillomák általában azon nyálkahártya területeken alakulnak ki, ahol normálisan is a többrétegű, el nem szarusodó laphám az egyrétegű, több magos csillószőrös hengerhámval érintkezik (5. ábra) (17). Az egy időben fennálló többgócú papillomák és a recidívák az általunk vizsgált két betegben is – kevés kivétellel – a squamociliaris junctiókban alakultak ki. Ezzel összhangban a metszetek egy részében a daganatos laphám szomszédságában ép csillószőrös hengerhámot találtunk. A jelenség oka ismeretlen. Egy feltételezés szerint a csillószőrök csapkodása által felfelé hajtott nyákfilm a squamociliaris junctióknál – mivel a laphám nem rendelkezik csillószőrökkel – örvénylő mozgást végez, ami a fertőző vírusparticulákat ezeken a helyeken koncentrálja (17). Egyéb tényezők, így HPV proteineket kötő sejtfelszíni receptorok is szerepet játszhatnak (17). A be-



**5. ábra:** Squamociliaris junctiók Kashima szerint (15) és papilloma lokalizációk a gége frontális metszetén és az epiglottison.

Római számok: squamociliaris junctiók. I. álhangszalagok: felső felszínüket laphám, az alsót hengerhám borítja; II–III. hangszalagok: laphámmal fedettek, környezetükben hengerhám van; IV. epiglottis laryngealis felszíne: felső részét laphám, az alsót hengerhám fedi; V. petiolus epiglottidis: a hengerhám laphámmal fedett szigetek fordulhatnak elő. Arab számok jobb oldalt: papillomák száma az adott squamociliaris junctiókban a két eset összesítésével. A laphám-hengerhám átmenetekről távoli lokalizációk száma: 5

tegek vizsgálatakor – főleg a remisszióban lévő betegek ellenőrzése során – a laphám-hengerhám átmenetekre különös figyelmet kell fordítani (17).

Az 1. és a 2. táblázat alapján az is megállapítható, hogy – a primer laesióhoz hasonlóan – a vírus latens fertőzés formájában jelen van a klinikailag és hisztopatológiailag ép hámban is (1, 10, 11). Ez a latens fertőzés később (re)aktiválódhat. Az ép szövetek latens HPV infekciójával magyarázhatjuk azt is, hogy a legmondosabb épből történő sebészi kimetszés ellenére is a papillomatosis makacs módon gyakran kiújul. A latenciának az a terápiás konzekvenciája, hogy a sebészi kezelés mellett indokolt a profilaktikus konzervatív terápia is, melynek antivirális hatású készítményeken kell alapulnia (1). Ez utóbbiak közül jelenleg a leukocytá interferont (IFN- $\alpha$ ) alkalmazzák a legkiterjedtebben, melynek hatására a legtöbb betegnél a remissziós időszakok hossza nő és a relapszusok száma csökken (7, 18, 22, 25).

A juvenilis gégepapillomatosis malignus degenerációja nagyon ritka (15, 23, 27). Az esetek többségében az anamnesisben – 10–30 évvel a carcinoma diagnózisa előtt – florid papillomatosis miatti irradiatio szerepel (23, 27). A gégepapillomatosis talaján előzetes irradiatio nélkül kialakuló carcinoma irodalmi ritkaság (27).

A koilocytosist (2. ábra) a human papillomavírusok specifikus cytopathiás hatásának tartják (19). Az érett koilocytá jellemzői a sejt megnagyobbodása, a perinuclearis cytoplasmaticus vacuolisatio, valamint a nuclearis hyperchromasia és polymorphismus (20). A sejtmag hisztopatológiai megjelenéséért a vírusrészcscék intranuclearis összeszerelődése, a perinuclearis vacuolisatióért és a sejt megnagyobbodásáért pedig a citoplazmának

vírusparticulák tömege által a mag felől történő elárasztása a felelős (19). A koilocytosis condyloma acuminatumban is megszokott (19, 20).

A HPV fertőzések másik jellemző kórszöveti megnyilvánulása az abnormális keratinisatio (1, 10, 19). A jelenség oka a hámsejtek human papillomavírusok hatására bekövetkező differenciálódási zavara (3). A vírussal fertőzött sejtek nem a normál érett laphámsejtekre jellemző keratinmolekulákat tartalmazzák, hanem gyakran abnormális keratinok mutathatók ki bennük (1). Az abnormális keratinisatio leggyakoribb – és két esetünkben egyetlen – megnyilvánulása a parakeratosis (2. ábra). A többrétegű el nem szarusodó laphám erősen eosinophil felszíni rétegeiben a sejtek megtartják magfestődésüket. A parakeratosis nem specifikus a HPV fertőzésekre, jellemzően psoriasisban is megfigyelhető (21).

$\beta$ -globin génre a leány 4. műtéti anyaga negatív lett, a HPV 11 genomjából származó 70 bp szakasz jelenlétét azonban ebben az esetben is az agaróz gélen gyenge pozitív csík jelezte. A szövetek műtéti eltávolítása és a PCR analízis között számos tényező befolyásolja az amplifikálható DNS szekvenciák hosszát és mennyiségét (12). Ebben a folyamatban a leány 4. műtétekora a mintavételtől a fixálásig eltelt hosszú idő, vagy az elhúzódozó fixálás a DNS olyan károsodását okozhatta, melynek során a 110 bp és annál hosszabb szekvenciák széttöredeztek ( $\beta$ -globin negatívítás), a 70 bp tartományban azonban megmaradt néhány szekvencia, melyet a szenzitív PCR kimutatathatóvá tett (HPV 11 pozitívítás).

A keresett HPV 11 DNS szekvencia a két gyermek valamennyi papillomás szövetében jelen volt. Ezzel a vírusperzisztálást igazoltuk, amely a HPV 11 etiológiai szerepét erősíti meg. A laryngealis papillomákban detektálható HPV típusok közül a HPV 6 és 11 a leggyakoribb (6, 13, 20, 24). Nagyszámú beteg vizsgálata alapján a juvenilis esetekben a HPV 11, a felnőttkori esetekben pedig a HPV 6 fordul elő gyakrabban. A 6-os és a 11-es típus ugyan szöveti tropizmus és patogenezis szempontjából nem különbözik egymástól (30), mégis a HPV 11 pozitívítás rosszabb prognózist jelent, mint a 6-os típus jelenléte (1, 13). A HPV 11 pozitív papillomatosisban szenvedő betegek elhúzódozó körlefedésre és gyakoribb relapszusokra számíthatnak (13). A HPV DNS kimutatásnak tehát prognosztikai jelentősége lehet.

**Köszönetnyilvánítás:** A szerzők köszönetüket fejezik ki Répásy Gábor dr. és Sziklai István dr. egyetemi tanárnak, a Debreceni Orvostudományi Egyetem Fül-Orr-Gégeklinika előző és jelenlegi igazgatójának, hogy engedélyükkel hozzájárultak a Fül-Orr-Gégeklinika közlemény elkészítése szempontjából nélkülözhetetlen vizsgálatok elvégzéséhez.

**IRODALOM:** 1. Abramson, A. L., Steinberg, B. M., Winkler, B.: Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope*, 1987, 97, 678–685. – 2. Chan, W. K., Klock, G., Bernard, H. U.: Progesterone and glucocorticoid response elements occur in the long control regions of several human papillomaviruses involved in anogenital neoplasia. *J. Virol.*, 1989, 63, 209–218. – 3. Chow, L. T., Broker, T. R.: Papillomavirus DNA replication. *Intervirology*, 1994, 37, 150–158. – 4. Cripe, T. P.: Human papillomaviruses: pediatric perspectives on a family of multifaceted tumorigen pathogens. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1990, 9, 836–844. – 5. Czeglédy J.: Human papillomavírusok a genitális régióban. Kandidátusi értekezés. Debreceni Orvostudományi Egyetem Mikrobiológiai Intézete, Debrecen, 1991. – 6. Czeglédy J., Major T., Juhász A. és mtsai: Humán papillomavírusok génszakaszok kimutatása laryngealis daganatokban és praemalignus elváltozások-

ban polimeráz láncreakcióval. *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 1891–1895. – 7. Deunas, L., Alcantud, V., Alvarez, F. és mtsai: Use of interferon- $\alpha$  in laryngeal papillomatosis: eight years of the Cuban national programme. *J. Laryngol. Otol.*, 1997, 111, 134–140. – 8. Doyle, D. J., Gianoli, G. J., Espinola, T. és mtsai: Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. *Laryngoscope*, 1994, 104, 523–527. – 9. Élő J., Élő G.: A CO<sub>2</sub>-laser alkalmazásának onkológiai szempontjai a fej-nyak sebészetben. *Fül-orr-gégegyógyászat*, 1995, 41, 35–38. – 10. Élő J., Hídvégi J., Bajtai A.: PAPOVA-vírusok és a gégepapillomatosis. *Fül-orr-gégegyógyászat*, 1994, 39, 143–147. – 11. Élő J., Hídvégi, J., Bajtai, A.: Papova viruses and recurrent respiratory papillomatosis. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, 1995, 115, 322–325. – 12. Greer, C. E., Peterson, S. L., Kiviat, N. B. és mtsai: PCR amplification from paraffin-embedded tissues. Effect of fixative and fixation time. *Anatomic Pathology*, 1990, 95, 117–124. – 13. Hartley, C., Hamilton, J., Birzgalis, A. R. és mtsai: Recurrent respiratory papillomatosis – the Manchester experience, 1974–1992. *J. Laryngol. Otol.*, 1994, 108, 226–229. – 14. Higuchi, R.: Simple and rapid preparation of samples for PCR. In *PCR technology*. Szerk.: Erlich, H. A. Stockton, London, 1989, 31–38. old. – 15. Kashima, H., Wu, T., Mounts, P. és mtsai: Carcinoma ex-papilloma: histologic and virologic studies in whole-organ sections of the larynx. *Laryngoscope*, 1988, 98, 618–624. – 16. Kashima, H. K., Shah, F., Lyles, A. és mtsai: A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*, 1992, 102, 9–13. – 17. Kashima, H. K., Mounts, P., Leventhal, B. és mtsai: Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1993, 102, 580–583. – 18. Kashima, H. K., Mounts, P., Shah, K.: Recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 1996, 23, 699–706. – 19. Koss, L. G.: Carcinogenesis in the Uterine Cervix and Human Papillomavirus Infection. In *Papillomaviruses and Human Disease*. Szerk.: Syrjanen, K., Gissmann, L., Koss, L. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1987, 235–267. old. – 20. Kumar, V., Cotran, R., Robbins, S.: A pathológia alapjai. Semmelweis Kiadó, Budapest, 1994, 21. Lapis, K.: *Patológia*. Szerk.: Lapis Károly. Medicina, Budapest, 1989. – 22. Leventhal, B., Kashima, H. K., Mounts, P. és mtsai: Long-term response of recurrent respiratory papillomatosis to treatment with lymphoblastoid interferon alfa-n1. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, 613–617. – 23. Matshuba, H. M., Thawley, S. E., Spector, G. J.: Laryngeal epidermoid carcinoma associated with juvenile laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope*, 1985, 95, 1264–1266. – 24. Pignatary, S., Smith, E. M., Gray, S. D. és mtsai: Detection of human papillomavirus infection in diseased and nondiseased sites of the respiratory tract in recurrent respiratory papillomatosis patients by DNA hybridization. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1992, 101, 408–412. – 25. Pransky, S. M., Seid, A. B.: Tumors of the larynx, trachea, and bronchi. In *Pediatric Otolaryngology*. Szerk.: Bluestone, C. H., Stool, S. E., Scheetz, M. D. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1990, 1215–1218. old. – 26. Ribári O.: *Fül-Orr-Gégészeti Fej-Nyak Sebészet*. Szerk.: Ribári Ottó. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1997. – 27. Solomon, D., Smith, R. R. L., Kashima, H. K. és mtsai: Malignant transformation in non-irradiated recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*, 1985, 95, 900–904. – 28. Strong, M. S.: Recurrent respiratory papillomatosis. In *Scott-Brown's Otolaryngology. Paediatric Otolaryngology*. Szerk.: Kerr, A. G., Groves, J., Evans, J. N., Butterworths, London, 1987, 466–470. old. – 29. Syrjanen, K. J.: Natural history of human papillomavirus infections. In *Papillomavirus Reviews: Current research on papillomaviruses*. Szerk.: Charles Lacey. University of Leeds, Leeds, 1996, 189–206. old. – 30. Tachezy, R., Hamsikova, E., Valdova, J. és mtsai: Antibody response to a synthetic peptide derived from the human papillomavirus type 6/11 L2 protein in recurrent respiratory papillomatosis: Correlation between Southern blot hybridisation, polymerase chain reaction and serology. *J. Med. Virol.*, 1994, 42, 52–59. – 31. Veress, Gy., Kónya, J., Csiky-Mészáros, T. és mtsai: Human papillomavirus DNA and anti-HPV secretory IgA antibodies in cytologically normal cervical specimens. *J. Med. Virol.*, 1994, 43, 201–207. – 32. Veress, Gy., Csiky-Mészáros, T., Kónya, J. és mtsai: Follow up human papillomavirus (HPV) DNA and local anti-HPV antibodies in cytologically normal pregnant women. *Med. Microbiol. Immunol.*, 1996, 185, 139–144. – 33. Yoshikawa, H., Kawana, T., Kitagawa, K. és mtsai: Detection and typing of multiple genital human papillomaviruses by DNA amplification and consensus primers. *Jpn. J. Cancer Res.*, 1991, 82, 524–531.

(Major Tamás, Debrecen, Nagyerdei krt. 98. 4012)

# IRS 19<sup>®</sup>

nazális aeroszolvakcina



## A felső légutak védelmére

- a légutak akut és krónikus-recidiváló fertőzéseinél
- a felső légutak gyermekkori fokozott fertőzésveszélye esetén
- a fertőzések megelőzésére

*Bővebb információért, kérjük, szíveskedjék társaságunkhoz fordulni!*



SOLVAY PHARMA Kft.  
1119 Budapest, Etele út 59-61.  
Tel.: 203-4289, 203-4297, 203-4305  
Fax: 203-4322

# A szérumban lévő eritropoetin szint vizsgálatának diagnosztikai jelentősége

Gidáli Júlia dr. és Fehér Imre dr.

Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet, Budapest (főigazgató: Petrányi Győző dr.)  
Kísérletes Csontvelő-transzplantáció Laboratórium (osztályvezető főorvos: Gidáli Júlia dr.)

Az eritropoetin (Epo) a vörösvérsejtképzést szabályozó hormonszerű glikoprotein. Normális vérképzésnél szerepe van az erythroid progenitorok osztódásának szabályozásában: fokozza az erythroid sorban a sejtosztódást, csökkenti az egész sejtorsóban a programozott sejthalált (apoptosist), csökkenti az ún. inaktív erythropoesist és fokozza a sejtorsó specifikus fehérjéjének, a hemoglobinnak a szintézisét. A vesében az Epo termelő sejtek érzékelik a veseszövet  $O_2$  tenzióját és a hypoxiára hormontermeléssel,  $O_2$  telítettségre (polycythaemia) pedig a hormontermelés csökkenésével, esetleg teljes leállással reagálnak. A szérumban lévő Epo normálértéke széles határok között (3–20 mE/ml) változik. Normális Epo képzés esetén szoros inverz korreláció van a hematokritérték és a szérumban lévő Epo szint között: a hematokritérték csökkenésével a szérumban lévő Epo szint exponenciálisan emelkedik. Sérült Epo termelés esetén (pl. renalis anaemiák) a szérumban lévő Epo szint nem emelkedik a hematokritérték csökkenésével párhuzamosan. A közlemény az Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet Kísérletes Csontvelő-transzplantáció Laboratóriumába 1996 augusztusa és 1997 decembere között Epo mérésre beküldött 278 savómintát vizsgálta diagnosztikus értékük szempontjából, elsősorban azokat a mintákat, ahol az Epo meghatározás a polycythaemia vera diagnózisát volt hivatva eldönteni vagy megerősíteni, illetve azokat, ahol tumoros vagy más betegség miatt fennálló anaemia kezelésében az Epo terápia lehetősége felmerült, és a beteg kezelését az Epo szint szabta meg.

**Kulcsszavak:** eritropoetin, ELISA, polycythaemiák, polyglobuliák, anaemiák, vese insufficiencia

**Diagnostic significance of serum erythropoietin assay.** Erythropoietin (Epo) is a hormone-like glycoprotein regulating erythropoiesis. Under normal conditions Epo stimulates mitoses of the erythroid progenitors and precursors, decreases apoptosis, decreases „ineffective erythropoiesis” and stimulates the synthesis of the specific protein, haemoglobin. Epo producing cells in the kidney sense the  $O_2$  tension of kidney tissue and react to hypoxia with increased Epo production and to  $O_2$  saturation (polycythaemia) with decreased or completely abolished Epo production. Normal level of Epo in the serum is 3–20 mU/ml. If Epo production is functioning normally there exists a strict inverse correlation between serum Epo level and hematocrit: an exponential increase in Epo level can be observed if hematocrit decreases. Any damage in Epo production lead to inadequate production (e. g. renal anaemias). This paper analyses the Epo content of 278 serum samples assayed in the Laboratory of Experimental Bone Marrow Transplantation of the National Institute of Hematology and Immunology between August 1996 and December 1997 for their diagnostic value. Those samples are primarily discussed where Epo assay was used to decide diagnosis of polycythaemia vera or those where decision of Epo treatment of anaemic patients depended on their serum Epo level.

**Key words:** erythropoietin, ELISA, polycythaemias, polyglobulias, anaemias, renal insufficiency

Bár az erythropoesist szabályozó hormon (eritropoetin) létezésére utaló első adatok 1906-ban már megjelentek, megfelelő vizsgálati módszerek hiányában közel 50 éven át még az anyag létezése is kétséges volt. 1950-ben Reismann (19), majd 1953-ban Erslev (10) véreztetett állatokon végzett kísérletei igazolták egyértelműen a hormon létezését és biológiai jelentőségét. Minthogy az eritropoetin (Epo) mind normál, mind anaemiás egyének savójában kimutatható volt, igazolódott, hogy az Eponak mind élettani, mind patológiai körülmények között szerepe van a vérképzés szabályozásában.

A kutatásokat kezdetben akadályozta, hogy nem rendelkezünk érzékeny, jól reprodukálható Epo meghatározási módszerrel. A 60-as évek első felében fejlesztették ki az első jól reprodukálható módszert. Ennek az alapja az a megfigyelés volt, hogy polycythaemiás egerekben exponenciális összefüggés van a beadott Epo mennyisége és az

állatok radioas felvétele között. Rutin vizsgálatokra azonban ez a módszer sem alkalmas, mert kevésbé érzékeny és hosszadalmas. Később számos *in vitro* módszert dolgoztak ki, amelyek azon alapultak, hogy egér csontvelő-, foetalis máj- vagy anaemiás egér lépsejt-tenyészetekben a de novo hemoglobin képződés (a sejtekbe beépülő radiovas mennyisége), ill. a sejtek osztódási aktivitása ( $^3H$ -timidin felvétele) arányos a sejt kultúrához tett Epo mennyiségével. Ezek az eljárások sem váltak be, többnyire irreális eredményt adtak, mert nem Epo specifikusak: az izotópfelvételt számossá, a savóban jelenlévő más anyag is befolyásolhatja.

A minden szempontból megfelelő és klinikai rutin vizsgálatokra is alkalmas módszer kifejlesztéséhez biológiai aktív, homogén Epora volt szükség. Ez a követelmény a humán Epo képződését kódoló gén izolálása, klónozása és a rekombináns Epo kereskedelmi forgalomba kerülésével valósult meg.

Ma két immunológiai meghatározási módszer: a radioimmun-assay (RIA) és az ún. ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay) meghatározás terjedt el. A két módszer azonos eredményeket ad: mindkettő specifikus (csak Epo-t mér) és érzékeny (1–2 mE/ml Epo már megbízhatóan meghatározható) (13, 18, 22). Az eredmények segítséget jelentenek egyes betegségek diagnosztikájában és bizonyos esetekben az Epo szint ismeretében lehet csak eldönteni, hogy várható-e javulás a beteg Epo kezelésétől.

Laboratóriumunkban közel 5 éve végzünk rutinszerűen szérumban Epo (Se Epo) meghatározásokat. Tapasztalataink szerint sok esetben problémát jelent a klinikus számára az eredmények értékelése. Jelen munkánkkal segítséget szeretnénk nyújtani a Se Epo szintek értékeléséhez, annak tudatában, hogy a Se Epo szint csak a vörösvérsejtszámmal, hematokritértékekkel és a hemoglobinnal összehasonlítva értékelhető.

A szérumban Epo szint diagnosztikus értékeléséhez azonban elengedhetetlenül fontos az Epo élettanának és kórtanának ismerete.

Az Epo ~31000 dalton molekulásúlyú glikoprotein. Átmenetet képez a valódi hormonok és a növekedési faktorok között. Kémiai szerkezete és hatásmódja alapján növekedési faktor, képződési módja alapján pedig hormon. Az Epo hatása specifikus, az erythroid sor stimulálására korlátozott, más élettani hatása nincs. Fokozza az erythroid őssejtől (Burst Forming Unit-Erythroid: BFU-E) kezdve az egész erythroid sor osztódásait, csökkenti az egész sejt-sorban a programozott sejtihalált (apoptosis), csökkenti az ún. ineffektív erythropoeist és fokozza a sejt-sor specifikus fehérjéjének, a hemoglobinnak a szintézisét. Mindezeknek a jelenségeknek a végeredménye a fokozott vörösvérsejtképzés, vasbeépülés, reticulocytosis, vörösvérsejtszám emelkedés (9, 20).

A legtöbb Epo receptor (~ 1000/sejt) a BFU-E felszínén található, de többek szerint Epo receptorok az egyéb osztódóképes erythroid praecursorokon is kimutathatók. A granulocyták és megakaryocyták őssejtjein is vannak Epo receptorok, de ezek élettani jelentősége nem ismert (20, 8).

Az Epo a foetalis életben a májban képződik, születés után a vese peritubularis sejtjei termelik. Felnőttben a hormon ~ 90%-a a vesében, a maradék ~ 10% a májban képződik [valószínűleg ez a magyarázata annak, hogy igen alacsony szinten ugyan, de anephriás betegek savójában is kimutatható Epo (7)].

A vesében az Epo termelő sejtek érzékelik a vese-szövet  $O_2$  tenzióját és a hypoxiára hormontermeléssel,  $O_2$  telítettségre (polycythaemia) pedig a hormontermelés csökkenésével, esetleg leállásával reagálnak (1. táblázat).

A Se Epo normálértéke széles határok között (3–20 mE/ml) változik. Ép élettani viszonyok között 10–20 mE/ml Epo szükséges a fiziológiás élettartamból adódó vörösvérsejt-pusztulás pótlására (9).

Normálisan működő Epo képzés esetén szoros inverz korreláció van a hematokritérték és a Se Epo szint között (9): a hematokritérték csökkenésével a Se Epo szint exponenciálisan emelkedik (pl. 20%-os hematokritérték esetén a Se Epo szint a normálérték 100-szorosára, vagy ennél magasabbra emelkedik) (1). Sérült Epo termelés esetén (pl. renalis anaemiák) a Se Epo szint nem emel-

1. táblázat: Az erythropoetin alapvető tulajdonságai

Kémia	31 000 molsúlyú, szialinsav tartalmú glikoprotein
Génlokalizáció	7 kromoszóma
Termelődési hely	felnőttben: vese (interstitialis fibroblastok), (5–10% a májban), foetalis életben: máj
Termelődési inger	szöveti hypoxia (sensor: proximalis tubularis sejtek, Hypoxia Inducible Factor: HIF-1)
Normál plazmakoncentráció	3–20 mE/ml
Meghatározási módszer	ELISA (RIA)
Eltűnési félidő	6–10 óra
Receptor	progenitorokon és a legkorábbi praecursoron
Hatásmód	osztódásfokozás, érésfokozás, apoptosis gátlás az erythroid sorban

kedik a hematokritérték csökkenésével párhuzamosan (4). Normális Epo képződése esetén nagyobb mennyiségű (> 100 ml) vérvesztés indukál Se Epo szint emelkedést. Egy egység (400 ml) vérlebocsátása után 6 nappal 50%-os Se Epo szint emelkedést mértek (15).

Vashiányos anaemiában többnyire csak a súlyosabb esetekben emelkedik a Se Epo szint a hematokrit csökkenésének arányában (5).

Progresszív vesebetegségekben a vese Epo termelése – az Epo termelő sejtek pusztulása miatt – csökken, majd meg is szűnik. A betegek tehát anaemiássá válnak, a Se Epo szint pedig az anaemia ellenére sem képes emelkedni (4).

A koraszülöttek anaemiája a csökkent Epo termelés következménye. A máj Epo termelése már csökkent, de a vesében még nem indult meg a hormonképződés. Ezekben a betegekben sem arányos a Se Epo szint az alacsony hematokritértékekkel (3).

Az Epo képzés teljes hiánya csak anephriás betegekben fordul elő, de a szükséglethez képest alacsonyabb mértékű Epo termelés tapasztalható krónikus gyulladásokban (pl. rheumatoid arthritis), malignus megbetegedésekben és krónikus fertőzésekben, így például AIDS-ben is (21). Az AZT-vel kezelt betegek nagy hányadában az anaemia fokozódik, de ezt a Se Epo szint emelkedése nem követi (12).

A polycythaemiák (erythrocytosisok, polyglobuliák) közül a relatív polycythaemiát emelkedett hematokritérték és kissé emelkedett vagy normális vörösvérsejtszám és csökkent plasmaterfogó jellemzi. A kiváltó ok sokféle lehet. Leggyakrabban súlyos dohányzóknál fordul elő, de előidéző ok lehet a dehidráció, diuretikus terápia, légzési vagy keringési zavar is (14). Az Epo képződés és következményesen az Se Epo szint normális vagy enyhén emelkedett.

Az abszolút polycythaemiákat (polyglobuliákat) az emelkedett vörösvérsejtmassza és emelkedett hematokritérték jellemzi.

A primer polycythaemia (polycythaemia vera: PV) a csontvelő klonális malignus betegsége. Az erythroid sejtek aránya a csontvelőben emelkedett és a BFU-E Epo érzékenysége kórosan magas. Az Epo képzés regulációja normális, ezért a polycythaemia miatt csökken vagy megszűnik az Epo produkció (17). A Se Epo szint ezért

normális, igen alacsony, gyakran egyáltalán nem mérhető. Az emelkedett Se Epo szint a PV diagnózist kizárja (6).

A szekunder polycythaemia (polyglobulia) csoportjába számos különböző kórkép tartozik, amelyeket az emelkedett vörösvérsejtmassza jellemez.

Normálisan regulált Epo termelés esetén a szekunder polycythaemia (polyglobulia) a szöveti hypoxia által kiváltott fokozott Epo termelés következménye. A leggyakoribb kórok a respiratorikus elégtelenség (pl. obstruktív tüdőbetegség).

A szekunder polycythaemia (polyglobulia) másik csoportja a nem szöveti hypoxia által kiváltott fokozott Epo termelés. Igen magas Se Epo értékek fordulnak elő Epo termelő vese és májtumorok, phaeochromocytoma esetén.

Szekunder polycythaemiákban a Se Epo szint csökkenése soha nem fordul elő.

Munkánkban a laboratóriumunkba 1996 augusztusa és 1997 decembere között Epo mérésre beküldött mintákat diagnosztikus értékük szempontjából kívántuk analizálni. Minthogy a beküldött minták túlnyomó része ezekbe a csoportokba tartozott, elsősorban azokat a mintákat ismertetjük, ahol az Epo meghatározás a PV diagnózist volt hivatva eldönteni vagy megerősíteni, illetve azokat, ahol tumoros vagy más betegség miatt a fennálló anaemia kezelésében az Epo terápia lehetősége felmerült, és a beteg kezelését az Epo szint szabta meg.

## Módszerek

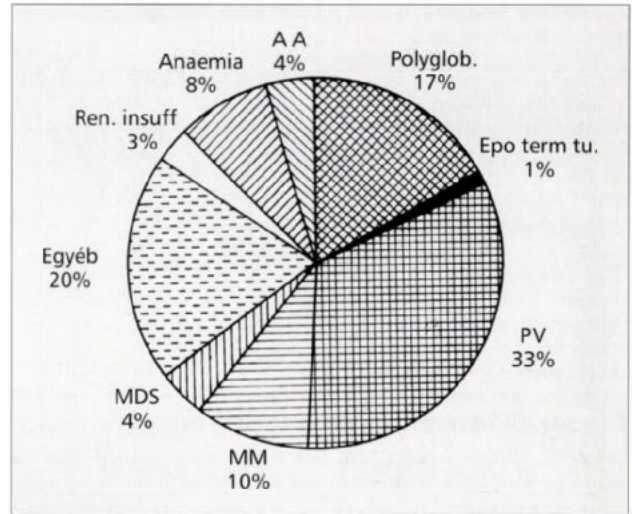
Munkánkban az Epo szintet az R & D Systems (Minneapolis, USA) Quantikine ELISA kitjével határoztuk meg. A mérés elvi alapja, hogy az első inkubálásnál a savóban levő Epo a cső falához kötött specifikus monoklonális Epo ellenanyaghoz kötődik. Ezt követően egy anti-Epo poliklonális-antitest-tormaperoxidáz konjugátummal történő inkubálás során az antitest-enzim konjugátum az immobilizált Epohoz kötődik. A wellekhez adott kromogén az enzimek reakció során oxidálódik, és kék színreakciót ad. A reakció savas leállítás után keletkező sárga szín az Epo mennyiségével arányos, optikai denzitása 450 nm hullámhosszon standard ellenében mérhető. Ezzel a módszerrel a 0,6–200 mE/ml szérumban lévő Epo határozható meg. (200–2000 mE/ml szérumban lévő Epo koncentráció között csak 1:10 hígítást tudunk mérni, e fölötti értékeknél további hígítás szükséges.)

Az Epo szint számítása Statgraf-komputerprogram lineáris regresszió számításával történt. A kalibrálást a kit standardjával, valamint saját belső standarddal (ismert Epo titerű szérumban) végeztük. Normálértéknek 3–20 mE/ml Epo szintet fogadtunk el.

## Eredmények

1996. augusztus és 1997. december között osztályunkra 350 vér, ill. savóminta érkezett Epo meghatározásra. ezekből – a beküldő diagnózis hiánya miatt – a jelen munkában 278 minta adatait ismertetjük.

Ahogy ez az Epo vizsgálatok diagnosztikus értékének ismeretében várható volt, a minták túlnyomó részét a polycythaemia vera diagnózisának eldöntése végett küldték: polycythaemia vera?, ill. polyglobulia vagy szekunder polyglobulia beküldő diagnózissal (141 minta, 50%).



1. ábra: A szérumban Epo meghatározásra beküldött minták beküldő diagnózis szerinti megoszlása

PV = polycythaemia vera; MM = myeloma multiplex; MDS = myelodysplasiás szindróma, AA = anaemia aplastica

Ugyancsak jelentős csoportot képviseltek myeloma multiplex diagnózissal (27 minta, 9,7%), ill. a különböző anaemiák (beleértve az aplasticus anaemiát is) diagnózissal küldött minták (32 minta, 11,5%, ahol az Epo szint mérését gyakran az Epo kezelés indikációjának eldöntésére kérték). A fennmaradó közel 30% myelodysplasiás szindróma, Epo termelő tumor, renalis insufficiencia, ill. egyéb betegségcsoportokból került ki (1. ábra).

A polycythaemia vera diagnózissal, ill. polycythaemia vera vagy polyglobulia? (elkülönítés) beküldött 93 minta közül 57 esetben találtunk diagnosztikus értékű szubnormális, gyakran a mérési határ alatti Epo koncentrációt. Ugyanakkor 9 betegnél a normális érték felső határát meghaladó, ezek közül egy esetben jelentősen, egy esetben pedig igen nagy mértékben emelkedett Epo szintet – a normálérték 10-szeresét – tapasztaltunk. A polyglobulia diagnózissal beküldött 48 esetből 24-ben mértünk normálérték alatti Epo szintet, 4 betegben enyhén emelkedett Epo szintet, a többi esetben normális értéket mértünk. Egyes esetekben normális értéket találtunk a PV-hez társult ectopiás tumor vagy myeloproliferatív szindróma diagnózissal küldött betegekben. A szekunder polyglobulia diagnózissal küldött betegekben 4 esetből háromban mértünk szubnormális Epo szintet.

A 27 myeloma multiplex diagnózissal küldött betegből 18 savóban mértünk emelkedett Epo szintet. Azokban az esetekben, ahol a beküldő diagnózis myeloma multiplexhez társult anaemia volt, minden esetben a normális értéket jelentősen meghaladó, 100 mE/ml-nél magasabb értéket mértünk.

Tizenöt különféle renalis eredetű kórképpel küldött minta közül csak egy súlyos pyelonephritisben és egy diabetes nephropathiában mértünk szubnormális Epo szintet, a többi (renalis anaemia, nephritis acuta, renalis insufficiencia) diagnózissal küldött betegek savójában normális értéket találtunk. Emelkedett értéket kaptunk egy nephrosis diagnózissal küldött betegben, egy krónikusan dializált betegben pedig jelentősen emelkedett szintet mértünk (2. táblázat).

**2. táblázat:** Szérum Epo szint a különböző diagnózissal beküldött mintákban

Beküldő diagnózis	Minta-szám	Nomál érték alatti Epo szint	Normál érték feletti Epo szint	Epo >100 mE/ml (a normálérték feletti Epo szintű csoportból)
PV	93	57	9	2
Polyglobulia	48	24	4	
MM	27	0	18	7
Epo termelő tumor	2	1	1	
Renalis eredetű kórképek	15	2	0	

PV = polycythaemia vera; MM = myeloma multiplex

A beküldött mintákban igen magas értékek (> 3000 mE/ml) is előfordultak. A legmagasabb értékeket aplasticus anaemiákban, hypoplasticus anaemiákban és CLL-ben tapasztaltuk.

## Megbeszélés

Polycythaemia verában a neoplasias vörösvérsejt túlprodukciónak miatt a vörösvérsejtmassza jelentősen fokozódik és ez az endogén Epo produkciót megszünteti (17). Szekunder polycythaemiában ezzel szemben a szöveti hypoxia indukálja a fokozott Epo termelődést, és ilyen módon stimulálja a vörösvérsejtszám reaktív emelkedését. Ez a felismerés indikálja az Epo mérések szükségességét polycythaemia vera és szekunder polycythaemiák elkülönítésében (14, 17). Vizsgálatainkban a csökkent Epo szint a polycythaemia vera diagnózisát az esetek több mint 50%-ában igazolta. A többi esetben normális szintet mértünk, ami a PV diagnózisát nem zárta ki. Hat esetben tapasztaltunk a normálértéket meghaladó Epo szinteket, és egy betegben pedig – a bizonytalan PV diagnózis mellett – a normálérték tízszeresét közelítő Epo szint a PV diagnózisának kizárásához vezetett.

A PV-s betegekben az Epo termelés és reguláció normálisan működik, a betegekben phlebotomia hatására éppen úgy emelkedik az Epo termelés, mint egészségesekben. Ezért az Epo meghatározására szánt vért célszerű nagyobb mennyiségű vér lebocsátása előtt levenni.

Mint ahogy az Epo elsősorban a vesében termelődik, korán felismerték, hogy a vesebetegek anaemiájában az Epo hiánya szerepet játszhat (4, 5). A rekombináns Epo preparátumok megjelenése lehetővé tette a krónikus vesebetegségek okozta anaemiák sikeres terápiáját (11). A jelen sokaságban előforduló vesebetegek mintáinak túlnyomó többségében normálértéket találtunk, mindössze két betegben találtunk csökkent Epo szintet (2. táblázat), ez arra utalt, hogy ezekben a betegekben még van Epo termelő veseszövet.

Az irodalommal megegyezően vagy haematologiai malignitásokhoz társult, vagy citosztatikus terápia által indukált anaemiákban magas, sőt egyes esetekben extrém (több ezer mE/ml) Epo szintet találtunk (16). Kiemelkedően magas értékeket mértünk aplasticus anaemiákban, hypoplasticus anaemiákban és CLL-ben.

Bár ezekben az esetekben az igen magas Epo szint ellenére is felmerülhet az Epo terápia lehetősége, igen nagy mennyiségű Epo volna csak képes a betegek transzfúziós igényét jelentősen csökkenteni. Az irodalmi ajánlások szerint ez gazdasági okokból sem volna járható út (1).

Végezetül ismételtelen hangsúlyozni szeretnénk, hogy a Se Epo szintet mindig az aktuális hematokrit- (vagy hemoglobin-) értékkel összevetve szabad csak értékelni. Ha a Se Epo szint nem emelkedik a hematokritérték csökkenésével párhuzamosan, ez az Epo termelés zavarára utal (pl. előrehaladott vesebetegség, krónikus gyulladás vagy krónikus infekciók). Magas Se Epo szint magas hematokritérték mellett csak Epo termelő tumoroknál fordul elő.

Végezetül hangsúlyoznunk kell, hogy a szérum Epo szint meghatározása ma sem diagnosztikai rutin eljárás, de az egyéb kritériumok alapján nem tisztázható eredetű erythrocytosisok diagnosztikájában nélkülözhetetlen módszer. A szérum Epo szint meghatározás ezen kívül az eritropoetin terápiai alkalmazásának indikációjában nyújthat segítséget.

*Köszönetnyilvánítás:* A munkát részben az ETT 221/1996 sz. és OTKA T 017737 sz. téma támogatta. A szerzők köszönetüket fejezik ki *Ulrich Olgának* a kiváló technikai kivitelezésért és a klinikus kollégáknak az együttműködésért.

**IRODALOM:** 1. *Abels, R. I., Rudnick, S. A.:* Erythropoietin: Evolving clinical applications. *Exp. Hematol.*, 1991, 19, 842–850. – 2. *Brown, M. S., Garcia, J. F., Phibbs, R. H.:* Decreased response of plasma immunoreactive erythropoietin to „available oxygen” in anemia of prematurity. *J. Ped.*, 1984, 105, 973–979. – 3. *Adamson, J. W.:* The erythropoietin/hematocrit relationship in normal and polycythaemic man: implications of marrow regulations. *Blood*, 1968, 32, 567–609. – 4. *Caro, J., Brown, S., Miller, O. és mtsai:* Erythropoietin levels in uremic nephric and anephric patients. *J. Lab. Clin. Med.*, 1979, 93, 449–458. – 5. *Cotes, P. M., Spivak, J. L.:* Erythropoietin in health and disease. In: *Erythropoietin, Molecular, Cellular and Clinical Biology.* Szerk. *Erslev, A. J., Adamson, J. W., Eschbach, J. W., Winearls, C. G.:* Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1991, 184–207. old. – 6. *Erslev, A. J., Caro, J.:* Pathophysiology and classification of polycythemia. *Scand. J. Haematol.*, 1983, 31, 287–295. – 7. *Erslev, A. J., McKenna, P. J., Capelli, J. P. és mtsai:* Rate of red cell production in two nephrectomized patients. *Arch. Intern. Med.*, 1968, 122, 230–241. – 8. *Erslev, A. J.:* Clinical erythrokinetics: a critical review. *Blood Reviews*, 1997, 11, 160–167. – 9. *Erslev, A. J.:* Erythropoietin. *N. Eng. J. Med.*, 1991, 324, 1329–1344. – 10. *Erslev, A. J.:* Humoral regulation of red cell production. *Blood*, 1953, 8, 349. – 11. *Eschbach, J., Egrie, J., Downing, M. és mtsai:* Correction of the anemia of endstage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N. Eng. J. Med.*, 1987, 316, 73–89. – 12. *Fischl, M., Galpin, J. E., Levine, J. D. és mtsai:* Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. *New Eng. J. Med.*, 1990, 322, 1488–1493. – 13. *Garcia, J. F.:* Radioimmunoassay of erythropoietin. *Blood Cells*, 1979, 8, 405–419. – 14. *Landaw, S. A.:* Polycythemia vera and other polycythemic states. *Clin. Lab. Med.*, 1990, 10, 857–871. – 15. *Miller, M. E., Cronkite, E. P., Garcia, J. F.:* Plasma levels of immunoreactive erythropoietin after acute blood loss in man. *Br. J. Haematol.*, 1982, 52, 545–549. – 16. *Piroso, E., Erslev, A., Caro, J.:* Inappropriate increase in erythropoietin titers during chemotherapy. *Am. J. Hematol.*, 1989, 32, 248–250. – 17. *Prchal, J. E., Adamson, J. W., Murphy, S. és mtsai:* Polycythemia vera: the in vitro response of normal and abnormal stem cell lines to erythropoietin. *J. Clin. Invest.*, 1978, 61, 1000–1047. – 18. *Rege, A. B., Brookins, Fischer, J. W.:* A radioimmunoassay of erythropoietin: serum levels in normal human subjects and patients with hemopoietic disorders. *J. Lab. Clin. Med.*, 1982, 100, 829–843. – 19. *Reissmann, K. R.:* Studies on the mechanism of erythropoietic



stimulation in parabiotic rats during hypoxia. *Blood*, 1950, 5, 372. – 20. *Varet, B., Casedewall, N., Lacombe, C. és mtsai:* Erythropoietin: physiology and clinical experience. *Sem. Hematol.*, 1980, 27, 25–31. – 21. *Ward, H., Kurnick, J. E., Pisarczyk, M. J.:* Serum level of erythropoietin in anemias associated with chronic infection malignancy and primary hematopoietic disease. *J. Clin. Invest.*, 1971, 50, 332–335. – 22.

*Wognum, A. W., Lansdorp, P. M., Eaves, A. C.:* An enzyme linked immunosorbent assay for erythropoietin using monoclonal antibodies, tetrameric immune complexes and substrate amplification. *Blood*, 1989, 74, 622–628.

(Gidáli Júlia dr., Budapest, Pf. 424, 1519)

### **Urbancsek János–Papp Zoltán (szerk.): Nőgyógyászati endokrinológia**

Az elmúlt évtizedekben a hormonok elválasztásáról, koncentrációjáról, metabolizmusáról, illetve hatásmechanizmusáról szerzett ismeretek óriási mértékben bővültek. Mindez a fejlődés a menstruációs ciklus, az emberi szaporodás élettanának és kórellettanának mélyebb megértéséhez, a pubertás, a terhesség és a klimaktérium átfogóbb endokrinológiai szemléletének kialakulásához vezetett. A világon az első, szervezeten kívül fogant gyermek megszületésével a humán reprodukciónak mint új tudományágnak olyan, addig ismeretlen mértékű fejlődése indult el, mely nemcsak az új asszisztált reprodukciós eljárások kialakulásához és azok eredményességének fokozásához, hanem – paradox módon – a hormonális fogamzásgátlás egyszerűsödéséhez és biztonságosabbá válásához is vezetett. A szülészeti-nőgyógyászati diszciplínának kevés olyan területe van, amely valamilyen módon ne kapcsolódna az endokrin rendszerhez, és talán nincs is olyan szülészeti-nőgyógyászati kórkép, amely kialakulásának hátterében ne volna kimutatható különböző endokrin rendszerek működészavara. A nőgyógyászati daganatok, az endometriózis, a női androgenizációs kórképek esetében ez a kapcsolat még inkább szembetűnő. A nőgyógyászati sebészet napjainkban is egyre terjedő „minimal invazív” endoszkópos beavatkozásainak is számos endokrinológiai vonatkozása ismeretes. A könyv a legfontosabb témákat, kórképeket, azok kivizsgálását és kezelését foglalja össze. A nagy érdeklődésre való tekintettel a kiadó változatlan utánnomással biztosítja, hogy a korábban hetek alatt elfogyott kötetből minden érdeklődőhöz eljusson az endokrinológia ezen ismeretanyaga.

Ár: 2700,- Ft

### **L. H. Opie : Gyógyszeres kezelés a kardiológiában**

A világ egyik legismertebb kardiológusának magyar nyelven is megjelent kötete méltán népszerű az olvasók körében. Az Opie professzor köré szerveződött rangos szerzőgárda a kardiológiában alkalmazott terápia területeit átfogó, alapos és részletes, kiválóan fogalmazott művet alkotott. A könyvet *Gyenes Gábor, Kancz Sándor és Müllner Erika* fordította.

Ár: 3900,- Ft

A kötetek kaphatók az orvosi szakkönyvesboltokban és a kiadónál.

### **Springer Orvosi Kiadó**

1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775



**Springer**

### **Megrendelőlap**

(OH 99/8.)

Alulírott megrendelem postai teljesítéssel az alábbi köteteket:

*Urbancsek–Papp (szerk.): Nőgyógyászati endokrinológia* ..... példányban, 2700,- Ft/pld. áron,

*Opie: Gyógyszeres kezelés a kardiológiában* ..... példányban, 3900,- Ft/pld. áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

Szállítási cím: .....

Tudomásul veszem, hogy a kiadó a felmerülő postaköltséget rám terheli.

Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilapnak előfizetője vagyok, ezért a vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

.....  
alíráás

# NITROMMIT



EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.  
További információ beszerezhető:  
Termékosztály  
1101 Budapest, Salgótarjáni u. 20.  
Telefon: 260-2282

## TERMÉKCSALÁD

- tapasz
- aeroszol
- retard tableta
- szublingvális tableta



**...helyes irány a  
nitrát terápiában**

## A „magyar betegség”. Egy fejezet a kiütéses tifusz XVI. századi történetéből

A XV–XVI. század fordulóján „új”-nak mondott, veszedelmes, járványos betegség jelentkezett Európában, mely óriási pusztítást okozott. *Fracastoro* szerint Ciprusról, e petechialis láznak nevezett betegség akkori hazájából érkezett Itáliába, illetőleg Dél-Európába: hajókkal szállított katonák hurcolták be kontinensünkre (3).

Mit tudhatunk ennek a betegségnek korai történetéről, melyet ma a kiütéses tifusszal azonosítottak?

A megbetegedés valószínűleg sporadikusan már előfordult az ókorban, illetőleg a középkorban is, de a pestisről és egyéb járványos betegségekről nem tudták elkülöníteni. A Thuküdidész pestise néven ismert, Kr. e. 430–425-ben pusztító athéni járvány kapcsán a pestis mellett felmerült a kiütéses tifusz lehetősége is. Nagy valószínűséggel typhus exanthematicusnak tartható az 1083-ban a Salerno melletti La Cava kolostorban, majd az 1096-ban Csehországban fellépett járvány. Németország területén – középkori források szerint – szintén többször pusztítottak jellemzően erős fejfájással járó járványos megbetegedések, melyek kiütéses tifusznak vélhetők (3, 6, 9). Az adatok hiányosságai miatt azonban utólag biztos diagnózist felállítani nem lehet.

Bizonyíthatóan legelőször 1505-ben Veronában jelentkezett ez az új járvány, s még abban az évben végigpusztította egész Itáliát. Az ott dúló háborúk miatt 1528–1530 között ismételen nagy epidémiát okozott. Ezeknek az olaszországi járványoknak köszönhetjük a betegség első, azonosíthatóan pontos leírásait. A reneszánsz olasz orvosok közül *G. Cardano* említi először „bolhacsípés” betegség néven 1536-ban. Az első részletes leírás pedig *G. Fracastoronak*, a járványtan megteremtőjének, tulajdonítható. A járványos betegségekről írott, 1546-ban megjelent könyvében a szemtanú hitelességével írja le és nevezi el ezt az újfajta járványos megbetegedést febris lenticularisnak (3, 5). A betegség elnevezésének a későbbi századok során több tucatnyi szinonimája támadt (2). Leíróik a kórkép egy-egy jellemzőnek tartott tulajdonságát emelték ki, s nevezték el róla az újnak vélt entitást.

A háromrészes szakadt, a török elleni harcokkal, nyomorúsággal sújtott Magyarországon a XVI. század elején különösképpen megteremtődtek a különféle járványos betegségek feltételei. A pestis, a vérhas, a malária mellett megjelent ez az új betegség is.

Az első, magyarul hagymáznak nevezett epidémia 1542-ben lépett fel hazánkban. Valószínűleg Itáliából, olasz zsoldosokkal érkezett. Történeti források szerint a pápa néhány ezer katonát küldött 1542-ben Magyar-

országra a török elleni harcokhoz, akik csatlakoztak a Buda felmentésére induló sereghez. (Budát az előző évben foglalta el a török, s ezzel az ország középső része fennhatóságuk alá került.) Az ellenük induló, főként németekből álló, 55 000 főre becsült sereget *Joachim* brandenburgi választófejedelem vezette. Buda visszafoglalása meghiúsult, a Buda alatti táborban kiütéses láz tört ki. Ott, illetőleg a Győr irányába történő visszavonulás során körülbelül 30 000 ember pusztult el a gyilkos járványban (2)! Magyarország történelme bizonyosan másként alakul, ha nem tör ki ez a járvány... *Langius* olasz tábortorvos szemtanúként írt a későbbiekben erről a járványról, de ő még nem használta rá a „magyar láz” elnevezést (2, 3).

Az első, később morbus hungaricus néven elhíresült járvány 1566-ban tört ki I. Miksa Komárom körül gyülekező kb. 50 000 fős seregében. Az ott táborozó sereget megtizedelte ez a pusztító betegség, és a táborból elbocsátott, hazainduló zsoldosok széthurcolták a ragályt Bécsen át Csehország, Németország, Belgium irányába, egyben széthordva a híret az új, magyarországi betegségről. A nagyhírű *Kolozsvári Jordán Tamás* volt Miksa seregének orvosa, katonatorvosként ő kísérte el a táborba *Unghad Lajos* császári marsallt. *Magyary-Kossa* szerint azért kapta meg a bécsi orvosi kar javaslatát erre a veszélyes feladatra, hogy megszabaduljanak a kiváló magyar orvos növekvő konkurrenciájától... (5). Mindenesetre az utókor szerencséje, hogy ott volt, s évszázadok múlva is idézett leírását adta e pusztító betegségről. 1576-ban Frankfurtban jelent meg „Pestis phaenomena” című könyve, melynek egy fejezete foglalkozik ezzel a táborban kitört járvánnyal. A fejezet címe: „De lue panonica”. A megbetegedés azonban inkább a febris hungarica, ill. a morbus hungaricus néven terjedt el, elsősorban Európa német nyelvterületein. A név a járvány előfordulási helyére utalt, kétes hírnevet jelentve Magyarországnak.

Felmerülhet a kérdés, hogy a typhus exanthematicus vagy más megbetegedés állhatott a „magyar betegség” elnevezés alatt? A régi orvosi leírások gyakran csak általánosságokat tartalmaznak, a néhány száz éves terminológiák mára már mást jelentenek, ezek miatt sokszor csak valószínűsíthetők a régi kórképek. Ugyanakkor egy több tízezer fős, több országból verbuvált táborban többféle megbetegedés is előfordulhatott, így az egyes betegségek tünetei össze is mosódhattak. Óvatosan kell tehát mérlegelni a régi adatokat.

*Győry Tibor* igen részletes, alapvető orvostörténeti monográfiát írt „Morbus hungaricus” címmel 1901-ben,

mely magyar és német nyelven egy időben jelent meg. Ebben egyértelműen és részletesen kifejtette, hogy e fentiekben ismertetett járványok – melyek főként magas lázzal, jellemző foltos kiütéssel, erős fejfájással, zavartsággal jártak – a kiütéses tifusszal azonosíthatóak. Győry Tibort idézve: „lehetetlen más, mint a XVI. századbeli Jordanus álláspontjára helyezkednünk, s a modern terminus technicussal élve: kiütéses (foltos) hagymáznak, typhus exanthematicusnak kell kijelentenünk a bajt” (2). Véleménye szerint sem a pestis, sem a malária, sem a hastífusz vagy más enterocolitis tüneteivel járó fertőzések, sem az akkoriban csömörnek nevezett tünetegyüttes nem jöhettek szóba.

Annak igazolása, hogy a morbus hungaricus nem valamiféle más vagy addig ismeretlen kórkép, legjobban Jordán Tamás saját leírásából látható: „Ez a betegség nem is igen különbözik attól, melyet az olaszok le petechienek neveznek, a melyről Fracastorius igen tudosan és mások utána pontosan beszéltek. De bár néhány tünete itten nem lett észlelve, tudni kell, hogy számtalanszor megesik, hogy ugyanazon betegség vidékek és életmódok szerint különböző és egymáshoz nem hasonló véletleneket képes létrehozni.” (Győry T. ford.)

Már a nagy német orvostörténész, *Heinrich Haeser*, 1882-ben megjelent részletes orvostörténeti kézikönyvében is a typhus exanthematicus súlyosabb lefolyású változatának tartotta az „ungarische Krankheit”-et (3). Magyar-Kossa szerint először 1836-ban nevezték a magyar betegséget kiütéses tifusznak (5).

Ismereteim szerint a legkorábbi orvosi mű, mely a „magyar betegség” valamilyen nyelvű szinonimáját használja, *Balthasar Conradinus* 1571-ben, Grazban kinyomtatott könyve, melynek címe: *Febris Miscellanea Ungarica. Kurtzer Unterricht...* A könyv másodszor 1574-ben jelent meg Strassburgban, szintén németül (1. ábra). Harmadszor Passauban nyomtatták ki 1594-ben, latinra fordítva. A szerző, Conradinus, születési ideje, ill. halálának időpontja nem ismert. Életéről is keveset tudunk. A XVI. század utolsó harmadában a gazdag, 30 000 lakosú tiroli Schwaz bányaváros elismert orvosa volt, ahol pestisorvosként is működött és a pestis gyógyításáról egy kis könyvet is írt (4). 1570 körül Grazban működött – amint ez a *Febris Miscellanea Ungarica* strassburgi kiadását elősegítő Michael Toxites doktor előszavából kiderül. A második kiadás ismeretlen orvostörténeti irodalmunkban, pedig témáján túlmenően is tartalmaz magyar vonatkozású adatokat! A legfigyelemreméltóbb megjegyzés az előszó ajánló részében található. Egyebek mellett Conradinus itt leírja a szörnyű járvány során szerzett saját tapasztalatait. Elmondja, körutazásai során gyakran tapasztalta, hogy egy-egy házban tíz vagy tizenkét ember is feküdt magatehetetlenül, egyik sem tudott segíteni a másiknak. Ha pedig egy jámbor keresztény ember segítségükre kelt, hamarosan az is megbetegedett, s ha nem is halt meg, könyörtelenségéért szenvedéssel fizetett meg. Majd így folytatja: „Így ez megesik sok nagy tudományú orvossal is, akik ezen vagy más vidékeken, szép, fiatal életüket hűségese segítségnyújtásuk miatt, kockáztatva a segítségadást, elveszítik. Melyek közül én különösképpen egy becsületes vidékről való, érdemdús, drága embert, *Doctor Martinus Siebenbürgert*, akarok becsületbéli köteleességemből

FEBRIS MISCELLÆ-  
NEA VNGARICA  
ΘΗΡΙΩΔΗΣ.

**Kurtzer vnter-  
richt / wie ein iheder sein  
hauß in diesen gefehzlichen leuff-  
sen des maligne Epidemialischen Fie-  
bers / die Vngerisch Sucht genant / vnd auch  
Schweißfeuchten / Hirntoben / Hals vñ Lung  
geschwer / Auch seitenwehe / vnd Pleune / vnd  
dergleichen bösen vmbgehende Disel  
vnd leger / halten vnd regies  
ren soll.**

**Durch den Hoherfarnen Bal-  
isarem Conradinum / der Arzney Doctorn  
erwa gestelt / jezunder einer Ehlichen Land-  
schafft in Kärnten bestelten Leib vnd Wund-  
Arzt / jederman zu gutem in Truck  
verfertiget vnd gebessert.**

Impræta & Priuilegio Cæ-  
sareæ Maiestatis.

M. D. LXXIII.

1. ábra: Balthasar Conradinus 1574-ben Strassburgban kinyomtatott könyve

megnevezni.” Ki lehetett – a neve alapján Erdélyből származó – Márton doktor? Erdélyi magyar vagy szász nemzetiségű volt-e? Élt-e Magyarországon, vagy csak a neve utal származására?

Általában véve is kevés adatunk van a háromrésze szakadt, XVI. századi Magyarországon élt és működött orvosdoktorokról. *Weszprémi István* nagy, négykötetes orvostörténeti biográfiájában mintegy negyven orvost említ név szerint az egész évszázadból. Minden bizonnyal jóval nagyobb azoknak a száma, akiknek a neve nem maradt fenn – összességében talán néhány százra becsülhető. A magyar (származású) orvosok kiválóságát mutatja, hogy közülük a legnagyobbak európai hírnévre tettek szert. Példaként említve néhányukat: *Zsámboki János*, *Kolozsvári Jordán Tamás*, *Balsarátí Vitus János*, *Jessenius János* stb.

A *Weszprémi* által ismeretett orvosok közül a Márton keresztnévet e században azonban csak egy erdélyi ember viselte, *Brenner Márton*, az erdélyi Besztercéről származó humanista tudós orvos. Néhány egybeesés ellenére is kizárható azonban azonossága a Conradinus könyvében említett orvosdoktorával – ő Nagyszébenben, sárgaságban halt meg, 1553. január 24-én (11). (A kevéssé ismert *Brenner Márton* is méltó az utókor tiszteletére. Bécsi és bázeli tanulmányai után nagy-hírű orvos lett a XV. század végén hazánkban. Bázeli kapcsola-

tai révén pedig, mint igazi humanista tudós, több jeles, magyar vonatkozású könyvet adott ki. A Mátyás király tudós köréhez tartozó *Brandolini* két munkája mellett Bázalban, 1543-ban megjelentette *Bonfini* híres *Rerum Ungaricarum Decades* tres című történeti művét. Érdekes és jellemző a korra, hogy ez az első Bonfini-kiadás egy orvosnak volt köszönhető, mint ahogyan a még 15 könyvvel kibővített, 1568-as, teljes kiadás is. Ez utóbbit egy másik nagy hírű magyar orvos, *Zsámboki János*, adta ki!

*Siebenbürger* (vagy *Sibenbürger*) nevű orvosdoktorról egyedül *Magyary-Kossa Gyula* közöl egy adatot (5). Külföldi „ódonkönyvkereskedő” katalógusában talált rá *Dionysius Siebenbürger* pestisről szóló kis munkájára, mely német nyelven 1545-ben, Nürnbergben jelent meg. Az ismertető szerint: „The author probably a Transylvanian (= *Sibenbürger*)”. *Dionysius Siebenbürger* ezenkívül több német kalendáriumot is írt, származására vonatkozóan azonban a legutóbbi ideig nem került elő adat. A Régi magyar könyvtár című bibliográfia 1996. évi kiegészítése szerint viszont nem erdélyi származású, hanem braunauai születésű és Salzburgban működött (10). Neve alapján így csak az ősei lehetnek erdélyiek – ami *Martinus Siebenbürger* esetében is felmerül. Bizonyosat ugyanis az orvos Márton doktorra vagy rokoni kapcsolataira vonatkozóan sem tudunk, *Conradinus* fenti említésén kívül egyéb adatunk nincsen. Van viszont egy több mint érdekes névazonosság!

Az *Allgemeine Deutsche Biographie* öt és fél oldalt szentel egy bizonyos *Doctor Martin Siebenbürger* életrajzának (1). Ő az életrajz szerint erdélyi szász családból a Nagyszében melletti Heltauiban született, majd apja után 1507-ben Bécsbe költözött. Később háromszor is a bécsi egyetem jogi fakultásának dékánjává választották, majd karrierje csúcán Bécs polgármestere lett 1521 és 1522-ben. Polgármesterként elszántan harcolt a rendi szabadságjogokért az uralkodói hatalom kiterjesztésével szemben, ezért végül I. Ferdinánd 1522-ben elítéltette és lefejeztette. Három fia (egyikük keresztnéve sem volt Márton) és egy lánya maradt utána, akik később is bécsi lakosok maradtak. Óhatatlanul felmerül a lehetőség, rokona, esetleg unokája volt az áldozatos orvos Márton, a kivégzett bécsi polgármesternek? Az sem tudható, vajon a három *Siebenbürger* rokonságban állt-e egymással.

Márton doktor akár magyar születésű volt, akár csak származása szerint volt az, önfeláldozó tevékenysége ma is példaértékű mindannyiunk számára.

A kiütéses tífusz a XVI. századot követően sem távozott el Európából, a második világháború utáni évekig bezárólag visszatérő járványokat okozott. Ennek okai a vissza-visszatérő háborúk, a velük járó nyomor, az összezsúfolt és rossz higiénés viszonyok közepette mozgott embertömegek voltak.

A „magyar betegség” elnevezés és kórkép igen sokáig használatban volt, még a múlt század első felében is értekeztek róla, nagyjából határainkon túli orvosok. E témával foglalkozó nagyobb bibliográfiák, monográfiák adatait áttekintve megállapítható, hogy az évszázadok során százánál is több korabeli könyv, ill. tanulmány foglalkozott a morbus hungaricusszal (2, 5, 7, 11). Mára azonban a kiütéses tífusz visszaszorulása, illetve más betegségek előtérre kerülésében e fogalom eredeti jelentése elfelejtődött, és érdekes módon a századforduló tájékán a tuberculosis vált hazánkban a morbus hungaricus szinonimájává.

De ez már az orvostörténelem egy másik fejezete. Erről a közelmúltban az Orvosi Hetilap hasábjain egy jeles orvostörténeti közlemény már értekezett (8).

**IRODALOM:** 1. *Allgemeine Deutsche Biographie*. 34. Kötet. Leipzig, 1892, 168–173. old. – 2. *Györy T.*: *Morbus Hungaricus*. Orvostörténelmi tanulmány. Lloyd Társulat. Budapest, 1901, 5–8, 120, 150–152. old. – 3. *Haeser, H.*: *Lehrbuch der Geschichte der Medizin*. III. kötet. Jena, 1882, 4–12, 357–379. old. – 4. *Hirsch, A.* (edit): *Biographisches Lexikon der hervorragenden Ärzte aller Zeiten und Völker*. Verlag von Urban & Schwarzenberg. München–Berlin. 1962, II, 93. old. – 5. *Magyary-Kossa Gy.*: *Magyar orvosi emlékek*. Budapest, 1929, II, 118. old., 1931, III, 167–169, 216 old., 1940, IV, 236. old. – 6. *McGrew, R.*: *Encyclopedia of Medical History*. McGraw-Hill. New York, 1985, 352. old. – 7. *De Plouquet, G. G.*: *Litteratura medica*. Tübingae, 1808, II, 103–104. old. – 8. *Riskó T.*: Valóban „morbus hungaricus” a tuberculosis? *Orv. Hetil.*, 1997, 46, 2946–2949. – 9. *Schreiber, W., Mathys, F. K.*: *Infectio. Infectious diseases in the history of medicine*. Roche Editiones. Basel, 1987, 143–152. old. – 10. *Szabó K., Hellebrant Á.*: *Régi magyar könyvtár*. III. kötet. Mutató függelék. 5. füzet. OSzK. Budapest, 1996, IV. old. – 11. *Weszprémi I.*: *Magyarország és Erdély orvosainak rövid életrajza*. Medicina, Budapest, 1962, II, 354–359. old., 1968, III, 111–128. old.

Varjassy Péter dr.

## A reflextan előfutára: Georg Prochaska (1749–1820)

A brain drain (agyelszívás) jellemzően 20. századi fogalom – a szellemi elit külföldre, elsősorban az USA-ba való csábítását jelenti. Maga a jelenség azonban jóval korábbi keletű: a 18. századvégi, 19. századeleji Bécs – többek közt – a környező országok „kulturális venasectió”-jának (9) köszönhetőe medicinájának európai élvonalba kerülését. Az egyetemi oktatást újjászervező holland *G. van Swieten* (1700–1772), a belgyógyászatnak új távlatokat nyitó cseh *J. Škoda* (1805–1881) s honfitársa, a kiváló kórboncnok *K. Rokitsky* (1804–1878) a legismertebb

„idegenlégiosok” a császárváros orvosnagyjai közt. Mi most egy olyan, a „kulturális venasectió”-val Bécsbe került orvosra emlékezünk – születésének 250. évfordulóján –, aki nem tett ugyan úttörő jellegű felfedezést, de az előfutár minősítést mindenképpen kiérdemelte. A bécsi orvosi kar morva származású élettanáráról, *Georg Prochaskáról* van szó, akit az idegrendszeri reflexműködés tisztázásában *Ch. Bell* (1774–1842), *Magendi* (1783–1855), *Hall* (1790–1837), *J. P. Müller* (1801–1858), *Szecszenov* (1829–1905) és *Pavlov* (1849–1936) előfutárá-

nak tekint ma az orvostörténetírás (1, 4, 10). A bécsi orvosi iskola monográfusa (8) az *E. von Brücke* (1819–1892) – előbb köznigsbergi, majd bécsi egyetemi tanár, az érzékszervek s az emésztés élettanának jeles kutatója – előtti időszak legkimagaslóbb fiziológusának tekinti Prochaskát.

#### Hérofilosztól Descartes-ig

A reflextan megalapozójának, a *reflex* (visszatükröződés) kifejezést az idegi tevékenységre elsőként alkalmazó (1) nagy francia matematikus, filozófus és természetbúvár *R. Descartes* (1596–1650) tekinthető. A halála után, 1662-ben kiadott *Traité de l'homme* – közismertebb latin nevén *Tractatus de homine* – c. értekezésében így körvonalazta az idegtevékenység alapjául szolgáló reflexmozgást (*Katona Ferenc* fordításában): „... a tűz... ha közletről éri lábunkat... mozgásba hozza a lábunk azt a részét, amelyhez ér. Az itt levő finom ideghálózat meghúzódik, amire feltáruznak a pórusok..., ahol a fonalak végződnek, ahogyan az egyik végén meghúzott kötélmegszólaltatja a harangot. Amikor a pórusok nyílásai feltáruznak, a spiritus animalis... az idegek belsejében azokhoz az izmokhoz árad, amelyek... rendeltetése a láb eltávolítása a tűztől”. (4) (1. ábra; 12).



1. ábra: Descartes eredeti ábrája a reflexről – Servit nyomán (12)

A *filozófus* Descartes megkísérelte a fizikára és a matematikára épülő világkép megszerkesztését. E mechanikai modell alapján próbálta meg a *természet tudós* Descartes felismerni a természetben uralkodó általános

törvényeket. A felismerés eszközét az észben, a *rációban* s nem a tapasztalásban vélte megtalálni. A kételkedő ész ismeri fel azokat az alaptételeket (axiómákat), amelyekből *dedukció* útján mindenre következtetni lehet. A descartes-i (kartezianus) ismeretelmélet fő iránya tehát az alapvető összefüggésekből vezet visszafelé a részletekig, az ismerttől az ismeretlenig (4).

Az életjelenségek vizsgálatában abból az alaptételből indul ki, hogy a mechanikai mozgás az életműködések fenntartó folyamata. Ezt a tételt vonatkoztatta az idegi működésre is. Az idegrostok az izmokban, az érzékszervekben végződnek, itt hatnak rájuk a külvilág mechanikus ingerei. Az ingerhatásra ugyancsak mechanikus ingerválasz: az idegrostok hirtelen megrövidülése és a pórusok megnyílása a felelet. A nyitott pórusokon a *spiritus animalis* – a lélek fizikai része Descartes felfogásában – tároló helyéről, az agykamrákból az idegrostok csövecskéin az izmokhoz áramlik. „... a légzés és minden egyéb folyamat... a spiritus animalis mozgásán alapul, hasonlóan... a maloméhoz, amelyet a víz szabályos áramlása állandóan folyamatban tart” (*Tractatus de homine*) (4).

Látható, hogy bár Descartes filozófiájának alapköve, a kételkedés elsősorban a skolasztikus filozófia és a nem kellően megalapozott tudomány ellen irányult (11), mechanikai modelljében mégis kénytelen olyan skolasztikus fogalmakra támaszkodni, mint a pórusok, cső alakú idegek és a spiritus animalis (Descartes anyanyelvén: esprit animal). A Kr. e. 3. században élt alexandriai orvos *Hérofilosz* ún. *pneuma*-elmélete volt az első összefoglaló teória az idegrendszer működéséről. E tanítás, elsősorban a nagy római kísérletező, a jó ezer évvel később élt *Galénosz* közvetítésével a 16. sz. végéig fennmaradt. Galénosz korában, a Kr. u. 2. században lett a pneumából *spiritus*.

A Galénosz által módosított elmélet vázlata a következő: a belelegzett levegő a szívben vérrel keveredik és *spiritus vitalis* (életerő) keletkezik belőle. A májban ebből *spiritus naturalis* (természet-erő) lesz, amely az ereken át az agyba jut. Az agyalapi ereken, a csodarecében (rete mirabile) jön létre a *spiritus animalis*, a szellemi erő, amely az agykamrákba áramlik. Az agykamrákból a pórusokon keresztül a cső alakú rostokon (idegeken) át eljut az izmokhoz, és azokat felfújva, mozgást hoz létre. Descartes kortársa, *W. Harvey* (1578–1657), a vérkeringés felfedezésével száműzte a spiritus vitalis és naturalist, ám még ő is hitt a harmadik spiritus létezésében. Mind Harvey, mind az öt követő anatómusok, mint pl. *Th. Willis* (1622–1675) vagy *G. A. Borelli* (1608–1679) azonban már igyekeztek materializálni a spiritus animalist, melyet nem légneműnek, hanem fényszerű, részben folyékony anyagként fogtak fel. Így lett a spiritusból *fluidum*, ill. *succus nervosus* (5).

#### A kartezianus reflextan továbbfejlesztője

Prochaska továbbfejlesztette, konkrét fiziológiai megfogalmazását adta a descartes-i reflextannak (1). Érdekes módon ő is a fizikát hívta segítségül az idegrendszer működésének megértéséhez. Amíg azonban a racionalista Descartes a *deduktív* (az általános felől az egyedi felé haladó) módszer híve volt, Prochaska az *induktív* (az egyeditől az általános felé haladó) módszerben bízott.

Példaképeinek a karteziánusi fizikát leromboló I. Newton (1643–1727) tekintette, vele együtt vallotta: Hypotheses non fingo (nem találok ki elméleteket).

Newton a földi gravitáció titokzatos okát *vis attractivá*-nak nevezte, megfigyelte és rendszerezte annak hatásait, és így állította fel a mozgás törvényeit – írta még 1784-ben, prágai tartózkodása idején a *De functionibus systematis nervosi commentatio* c. munkájában Prochaska, majd így folytatta – nekünk is így kell eljárunk: az idegműködés mindmáig latens és ismeretlen okát *vis nervosá*-nak nevezzük el, megfigyeljük hatásait, vagyis az idegrendszer funkcióját, úgy rendszerezük azokat, hogy megállapíthassuk e működés törvényeit (7).

A *vis nervosa* Prochaska koncepciójának az egyik pillére. Nem a descartes-i *spiritus animalis* újabb változata, sem az akkoriban divatos életerő (*vis vitalis*) egyik formája. Prochaska felfogásában a *vis nervosa* az idegek képessége reagálni az ingerekre, s azokat mindkét irányba nagy sebességgel továbbítani. Az agyba továbbított inger ott percipiálódik, az izomba továbbított inger mozgást vált ki. A *vis nervosa* Prochaska szerint ugyanúgy rejtekezik, mint a szikra az acélban és kovakőben a tűzcsiholás pillanatáig, és csak az inger hatására nyilvánul meg. A *vis nervosa* által közvetített reakció nagysága arányban van az inger nagyságával. A *vis nervosa* elválasztható az agytól, létezik az ideg és az agy közti összeköttetés megszakításakor is. Egészeiben véve Prochaska felfogása modern volt, s közelített a későbbi idegingerület koncepcióhoz (7).

E koncepció másik pillérét a *sensorum commune* fogalma alkotja, vagyis annak a központnak a fogalma, amelyben megtörténik a reflexió, a visszaverődés. Prochaska helyesen ismerte fel, hogy a reflexió nem csak az agyban lehetséges. „A *sensorum commune* mellett, amely a medulla oblongatában, a ponsban és a kisagy karjaiban van, különösen a ganglionokban és ideganasztomózisokban találjuk azt a helyet, ahonnan a külső ingerek, a befelé futó idegimpulziók visszaverődnek, reflektálódnak: amelyek pedig felkerülnek a *sensorium commune*hoz, ott verődnek vissza” – vélte Prochaska (4). Prochaska felfogása közelítette meg tehát legjobban a reflexfogalom körvonalazását, mielőtt az idegletlan eljutott az érző és a mozgató idegek elkülönítéséig (4).

Ezt az elkülönítést Prochaska is megtehetette volna – ha kísérletezett volna! A gondolat, hogy az idegek érző és mozgató részre oszthatók már a Kr. e. 3. században felmerült. A már említett pneumatan-alkotó Hérofilosz kortársa és ellenfele *Erazisztratosz* szemmel látható és kézzel tapintható különbséget tapasztalt a gerincvelőből kiinduló idegek közt: a puhábbakat érző, a keményebbeket mozgató „rostoknak” vélte. Sajnos, a kétféle funkció zseniális megsejtése teljesen feledésbe merült (4). Éppen a kétféle funkció, az „impulziók” agyba, ill. az izmokba való vezetése sejtette meg Prochaskával a kétféle ideg létezésének szükségességét.

Helyesen írta le már 1778-ban a gerincből kilépő ideggyökök kettősségét. Megsejtette, hogy e *morfológiai* kettősség mögött *funkcionális* kettősség is rejtőzhet. Amire az utóbbit 1812-ben a *Disquisitio anatomico-physiologica organismi corporis humani* c. munkájában kimondta – már megelőzték őt. 1811-ben ugyanis az edinburghi Charles Bell megjelentette az *Idea of a New Ana-*

*tomy of the Brain* (Az agy új anatómiájának elmélete) c. kis kötetét, amelyben leírta, hogy ha a kísérleti állat gerincvelőjéből kilépő mellső gyököt megérintette, az a végtag mozdult meg, amelybe az illető gyök idegei szétágtak. A hátsó gyök érintésekor nem jött létre rángás. Tizenegy évvel később, 1822-ben pedig a francia *Magendie* bebizonyította, hogy a mellső gyök átvágása a végtag bénulását okozza, míg a hátsó gyökér átmetszésével a végtag elveszti érzékenységét. Két évvel Prochaska halála után tehát kísérletileg is bebizonyított Prochaska megsejtése (7), s így született meg az idegletlan egyik alaptörvénye, a *Bell–Magendie-törvény*: a gerincvelő mellső szarvából mozgató, hátsó szarvából érző idegek lépnek ki (6).

Sem Bell, sem *Magendie* nem hivatkozott Prochaskára. Az idegrendszerrel alkotott koncepciója, amely képes volt az összes addig ismert tényt logikusan összefüggő rendszerbe sorolni, és ezzel irányt szabni az idegletlani kutatások számára (7), gyorsan feledésbe merült. Kortársai, utódai is inkább az anatómust, a kórboncnokot becsülték Prochaskában. A kismartoni származású *J. Hyrtl* (1810–1894), akit Prochaskához hasonlóan szintén Prágából „szívott el” a császárváros, híres Anatómiájának 15. kiadásában, 1881-ben ezt írta: „In Oesterreich hat nur ein Mann den Namen eines grossen Anatomen verdient... es war der Czeche Georg Prochaska”, vagyis Ausztriában csak egy férfi szolgált rá a nagy anatómus névre: Prochaska (7). Ma már azonban e téren szerzett érdemei is szinte ismeretlenek. Az egyetlen nevéhez fűződő eponymont (*penicilli Prochaska*: az arteriolák ecetszerű szétágazása) még a cseh kiadású bonctankönyvek is elfelejtik megemlíteni. Feledésbe merült az a tény is, hogy Rokitanskyt megelőzve ő látta el az akkor még önálló szakként nem létező kórbonctan feladatkörét is. Ilyen minőségében írta le elsőként a világon a *chorionepitheliomá*-t (a külső magzatburok hámfájának burjánzásából keletkező daganatot) és a *cystoma papilliferum tenuipapillare*-nek nevezett petefészek-daganatot (7).

A cseh fejedelmek fennhatósága alatt álló Morvaország egyik kis falujában 1749. április 10-én született Prochaska kovácsmester gyermekének, Jirinek (azaz magyarul Györgynek, németül Georgnak) rövid életrajza a következő:

1776-ban Bécsben szerzett orvosi oklevelet, 1778-ban pedig a szemorvoslás magisztere címet. 1778 és 1791 között a prágai orvosi karon a bonctan és a természet tanára. 1786-tól az ún. felsőbb anatómia és a fiziológia professzora. Már prágai évei alatt hírnevet szerzett az anatómiai injekciós technikai fejlesztésével, mellyel nemcsak a véredényeket, hanem pl. a fültőmirigy, ill. a mellékherék csatornarendszerét is láthatóvá tudta tenni.\* Mint gyakorló szemorvos élete során több mint 3000 hályogműtétet végzett, s valószínűleg elsőként írta le a cataracta membranosát. Fő kutatási területe azonban az élettan, s ezen belül is az idegrendszer működése. Felismerte – de kísérlettel nem bizonyította –, hogy a gerinc-

\*Az 1825-ben nyugat-európai tanulmányútja során Bécsben is körülnéző *Almásy Balogh Pál* így ír e preparátumokról: „Legnagyobb kintsei ezen Muzeumnak – értsd: a bécsi egyetem „Anatómiai Múzeumának” KL –, a híres *Liberkühn* és *Prochaska* ritka és drága injectiójainak gyűjteményje” (Tudományos Gyűjtemény, 1827, VII. kötet, 20. old.).

velő idegeinek morfológiai kettőssége mögött funkcionális kettősség rejtőzhet, továbbfejlesztette és konkrét élettani megfogalmazását adta a karteziánus reflextanak.

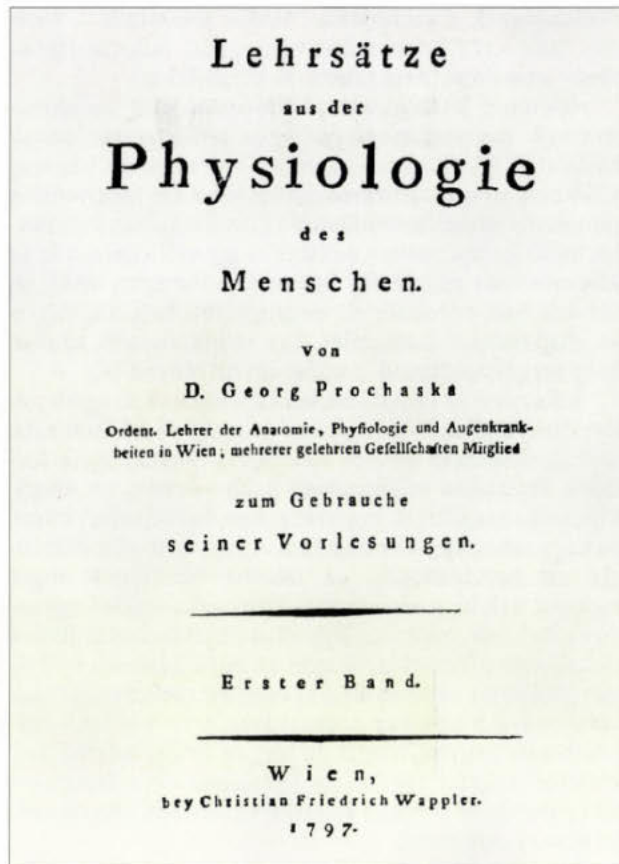
1791-ben kinevezik a bécsi egyetem felsőbb anatómia és élettan tanszékére. (Beer szemézsprofesszorral való kinevezéséig valószínűleg előadta a természetet is.) Bécsi működése alatt élettantankönyvet s több monográfiát adott ki. Élete végén a német természetfilozófia hatása alá került – ilyen szellemben átdolgozott, 1820-ban kiadott élettanát 1822-ben oroszra is lefordították – többek közt e tankönyvből tanulta a fiziológiát Szecsenov is. 70 éves korában, 1819-ben vonult nyugdíjba, utóda Lenhossék Mihály lett. 1820. július 17-én hunyt el Bécsben.

#### Prochaska és a magyarok

A szűkszavú, lexikális adatokat most Prochaska alig ismert magyar vonatkozásaival egészítjük ki. Az 1791–1820 közötti bécsi professzorsága alatt 1809-ben megfordult magyar földön is: kificamodott lábát a pöstyéni fürdőben gyógyította. A „bécsi orvosi évkönyvek” (Medizinische Jahrbücher des kais. königl. öster. Staates) 1813-as és 1815-ös évfolyamában tanulmányt is jelentetett meg „a pöstyéni meleg fürdőkről” (7). Sem a kiváló Prochaska-monográfus (7) sem Györy Bibliographiája nem említi, hogy 1818-ban önálló füzet formájában is kiadta Bécsben pöstyéni „jelentését”. Az *Einige Nachrichten und Bemerkungen über die warmen Bäder in Piestan* c. munka megtalálható az Országos Széchényi Könyvtárban, jelzete 212 798.

Prochaska német(!) nyelvű élettantankönyve *Haller Prima lineae physiologiae* c. művét követve 1800-tól 1819-ig ún. köteles tankönyv volt a pesti orvoskaron is. Korrigálnunk kell azonban Högyes adatát, aki szerint *Physiologie oder Lehre von der Natur des Menschen* c. Prochaska-mű lett volna a „megszabott” irodalom az előadásokhoz (2). A Högyes által említett könyv Prochaska utolsó műveként csak 1820-ban jelent meg, mint élettantankönyvének utolsó, *természetfilozófiai* szellemben átdolgozott kiadása. A köteles tankönyv a kétkötetes *Lehrsätze aus der Physiologie des Menschen* lehetett (2. ábra), melynek első kiadása 1797-ben hagyta el a bécsi nyomdát. Második, javított kiadása 1802-es, míg a harmadik, javított és bővített változata 1810–11-ben jelent meg. Közben, 1806-ban megjelent a latin nyelvű változata is (7) – valószínű, hogy ez utóbbit használták a pesti karon is.

Külön tanulmányt érdemelne a Prochaska–Lenhossék kettős kapcsolatának története. *Id. Lenhossék Mihály* (1773–1840) előbb Prochaska diákja Bécsben, később kollégája, azaz a pesti orvosi kar élettantanára 1809 és 1820 között – kinevezésében döntő tényező volt Prochaska ajánló levele Lenhosséknak a bonctanban való jártasságáról (3) – s végül Prochaska 1819-es nyugdíjaztása után 1820 és 1825 között utóda a bécsi katedrán. Lenhossék bizonyos mértékig „hálátlan” tanítványnak bizonyult: ötkötetes tankönyvének (*Physiologia medicinalis*) 2. kötetében élesen bírálta egykori mesterét, Prochaskát, aki öreg napjaira feladta newtoni elveit – Hypotheses non fingo – és az akkoriban divatos Schelling-féle természetfilozófia követője lett. Ennek is volt „köszönhető”, hogy a birodalmi főorvos (protomedicus)



2. ábra: Prochaska élettantankönyvének 1. kiadása – Kruta nyomán

Stiftt báró Prochaska nyugdíjaztatása után a „romantikus hipotézis-medicina” ellenzőjét, Lenhossékot ültette a bécsi katedrára (8).

S végül arról se feledkezzünk meg, hogy Prochaska unokája, *Emilia Schiffner* (1819–?) – *Johann Christof Schiffner* (1779–1857), a bécsi Allgemeines Krankenhaus igazgatójának a lánya – *Sauer Ignác* (1801–1863), a kiváló pesti belgyógyász tanár felesége lett (7).

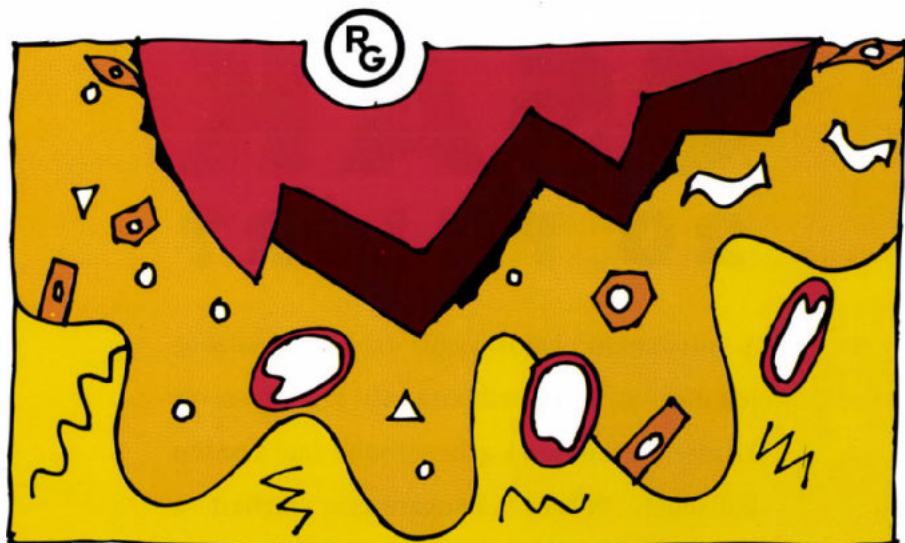
**IRODALOM:** 1. *Bálint P.* (szerk): Az élettan tankönyve, 2. átdolgozott kiadás, Medicina, Budapest, 1965, 773. old. – 2. *Högyes E.*: Millenniumi Emlékkönyv a budapesti kir. tud. egyetem orvosi karának múltjáról és jelenéről. Budapest, 1896, 117. old. – 3. *Györy T.*: Az orvostudományi kar története 1770–1935. Budapest, 1936, 261. old. – 4. *Katona F.*: Az agy felfedezése. Gondolat, Budapest, 1969, 34, 58, 121. old. – 5. *Kenéz J.*: A spiritus animalisól a gátló neuronokig. Orv. Hetil., 1973, 114, 452–454. – 6. *Kenéz J.*: Forradalmi átalakulás a medicinában a XIX. század elején. Orv. Hetil., 1984, 125, 1330–1333. – 7. *Kruta, V.*: Med. dr. Jiří Procháska, 1749–1820. Život-Dílo – Doba. Praha., 1956, 172, 180, 204–205, 215, 230, 232. old. – 8. *Lesky, E.*: Die Wiener Medizinische Schule im 19. Jahrhundert. Graz-Köln, 1965, 94. old. – 9. *Magyary-Kossa Gy.*: Magyar orvosi emlékek, I. kötet. Budapest, 1929, 10. old. – 10. *Mette, A. – Winter, I.*: Geschichte der Medizin. Einführung in ihre Grundzüge. Berlin, 1968, 284. old. – 11. *Rezső M.*: Descartes in: Orvosi Lexikon (szerk. *Hollán Zsuzsa*) I. kötet, Budapest, 1967, 807. old. – 12. *Servít, Z.*: Jan Marek Marci z Kronlandu. Bratislava–Praha, 1989, 220. old.

Kiss László dr.



# PÓTOLJA A HIÁNYT!

Kuriózum a sebgyógyításban



  
**CURIOSIN**

20,5 mg cink-hyaluronát

10 ml oldat

Hazai kutatók által kifejlesztett originális gyógyszerkészítmény.

Természetes anyagokból előállított hatóanyaga  
**a lábszárfekélyek, felfekvések és  
nehezen gyógyuló sebek gyógyulásának  
oki terápiáját jelenti.**

Összetételében a hyaluronsav mellé rendelt cink-komponens  
bakteriosztatikus hatása révén jelentősen csökkenti  
a sebek gyógyulási idejét.



**RICHTER GEDEON RT.**

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5780

*További részletes információt az alkalmazási előírat tartalmaz.*

---

# Furon®

---



# CSAK 20 FILLÉR?

A furosemid hatóanyagú tabletták között, jelenleg a Furon tabletták 40 mg 50-szeres kiszáradása kínálja a legalacsonyabb napi kezelési költséget. 90%-os támogatottság mellett a betegek – tablettánként – a különbség tényleg “csak” 20 fillér, de az OEP és így közvetve mindannyiunk számára – tablettánként – már 1,80 Ft a megtakarítás.

A PharmaFelax 1998 november végi adatai szerint, 90%-os támogatás mellett, havonta átlag 3.161.417 db furosemid hatóanyagtartalmu tabletták fogyott.

Amennyiben a Furon tabletták 40 mg 50-szeres kiszáradását alkalmaztuk volna, 11 hónap alatt 62.013.456,-Ft-ot tudtunk volna megtakarítani és más, súlyos betegség kezelésére fordítani.

Ennyit jelent “csak” 20 fillér különbség.

**ratiopharm**

## Genetika

**Genetikai vizsgálatok gyulladós bélbetegségekben: Közös Európai tanulmány eredményei megerősítik a betegség 12-es és 16-os kromoszómával való kapcsolatát.** Currant, M. E., Lau, K. F., Hampe, J. és mtsai (Axys Pharmaceuticals Inc., La Jolla, California): *Gastroenterology*, 1998, 115, 1066.

A gyulladós bélbetegségek etiológiája és pontos patogenezise nem ismeretes. Epidemiológiai vizsgálatok tanulságai szerint a betegség hátterében az öröklődésnek jelentős szerepe van. A *Gastroenterology* című folyóirat 1998. novemberi számának egyik vezető témája a gyulladós bélbetegségek kialakulásában szerepet játszó kromoszómák, kromoszómáreszletek kutatása volt. A genetikai faktorok azonosítására végzett vizsgálatok közül az egyik megközelítési módban nagyszámú, többszörösen érintett család teljes genetikai állományát hasonlítják össze.

Előzetes francia és angol vizsgálatok eredményei a 12-es és a 16-os kromoszóma jelentőségét mutatták a betegségben, de ezeket az eredményeket a későbbi, belga és kanadai vizsgálatok nem erősítették meg. Ezért is került sor egy több, különböző európai országban megtalálható centrum bevonásával, egy jóval nagyobb betegcsoportban végzett, 16-os és 12-es kromoszómára fókuszáló vizsgálatra.

A tanulmány 359 érintett testvérpár 274 családból lett mikroszatellit markerek segítségével a 16-os és a 12-es kromoszómákra nézve genotipizálva. A testvérpárokat mint Crohn-beteg, illetve mint colitis ulcerosás testvérek csoportosították. A 12-es kromoszómában mind a Crohn-betegségre ( $p = 0,003$ ), mind a colitis ulcerosára nézve ( $p = 0,03$ ) találtak olyan egymástól különböző génszakaszt, ami a betegséggel asszociációban volt. A 16-os kromoszómában a Crohn-betegséggel kapcsolt génszakaszt találtak. A két betegségre nézve talált eredményeket összehasonlítva úgy tűnik, hogy a 16-os és a 12-es kromoszóma a családi halmozódású Crohn-betegség esetén jelentősebb szerepet játszik,

mint a colitis ulcerosában. Ugyanakkor feltételezhető, hogy a nagyszámú családon megismételt az IBD patomechanizmusa szempontjából fontos, későbbi azonosításra váró gének találhatók meg.

*Nemetz Andrea dr.*

**Nincs kapcsolat a 3-as, a 7-es, a 12-es és a 16-os kromoszómák locusai és a gyulladós bélbetegség között.** Rioux, J. D., Daly, M. J., Green, T. és mtsai (Whitehead Institute /Massachusetts Institute of Technology Center for Genome Research, Cambridge, Massachusetts): *Gastroenterology*, 1998, 115, 1062.

A *Gastroenterology* c. folyóirat 1998. novemberi számában négy dolgozat is foglalkozott a gyulladós bélbetegségek (IBD) genetikai hátterével. Egy összefoglaló, áttekintő munka mellett három munkacsoport eredményei is közlésre kerültek olyan kromoszómaszakaszok vizsgálatáról, melyek a Crohn-betegség, illetve a colitis ulcerosa családi halmozódásában előzetes vizsgálatok tanulságai szerint szerepet játszhatnak.

Ahogy megelőző folyóiratreferátumunkban erről beszámoltunk, az együttes európai munkacsoport nagyszámú beteganyagot megerősítette a korábbi eredményeket, melyek a 12-es és a 16-os kromoszómák egyes szakaszainak jelentőségét mutatták a gyulladós bélbetegségek kialakulásában.

Egy kanadai munkacsoport ugyan csak azt tűzte ki célul, hogy az eddig, vizsgáltaktól eltérő populáción megismételje a korábbiakban leírt eredményeket. Ezért olyan locusokat vizsgáltak a 3, 7, 12 és 16 kromoszómákon, melyeket más kutatások kapcsolatba hoztak a Crohn-betegség, illetve a colitis ulcerosa kialakulásával. Vizsgálataikba 161 többszörösen érintett családot vontak be, melyben 114 Crohn-beteg testvérpár, 36 colitis ulcerosás és 50 „vegyes” testvérpár volt megtalálható.

A torontói vizsgált IBD-s népesség körében nem lehetett a korábban jelentősnek tartott kromoszómaszaka-

szok szerepét igazolni a gyulladós bélbetegségek kialakulásában. Az eltérő eredményeknek több oka is lehet. Először is, a vizsgált betegpopulációkban más-más a Crohn-beteg, a colitis ulcerosás, illetve a „vegyes” testvérpárok aránya. Ez pedig döntő jelentőségű lehet, hiszen több adat utal arra, hogy e két entitás genetikai hátterében különbségek vannak.

Nehezen összehasonlíthatóak az egyes vizsgált populációk között a betegek körlefolysa. Ez pedig szintén fontos tényező, hiszen egyre több adat mutat arra, hogy a klinikailag jól elkülöníthetően eltérő lefolyasú Crohn-beteg csoportok genetikai hátterében is eltérések tapasztalhatóak. Befolyásolhatja az eredményeket a genetikai háttér is: a harmadik, ebben a folyóiratszámában található, e témájú amerikai munka az Askhenasi zsidó csoportban az IBD 16-os kromoszómával való kapcsolatát sokkal erősebbnek találta, mint a nem zsidó populációban.

A multifaktoriális, valószínűleg poligénes öröklődésű gyulladós bélbetegségek pontos, minden alcsoportra kiterjedő genetikai háttere továbbra sem tisztázott. További betegségintás és körlefolyas tekintetében jól összehasonlítható csoportokban végzett vizsgálatok közelebb visznek bennünket a betegség kialakulásának megértéséhez.

*Nemetz Andrea dr.*

**Varicella – purpura fulminans kapcsolódása faktor V Leiden heterozygotizmussal és átmeneti protein S-hiánnyal.** Woods, Ch. R. és mtsai (Sections of Infectious Diseases and Hematology-Oncology. Department of Pediatrics. Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem): *Pediatrics*, 1998, 102, 1208.

A purpura fulminans a bőr akut, gyorsan terjedő vérzéses nekrozisa, amely DIC-kel társul. A posztinfekciós alakja 7–10 nappal követi az akut infekció kezdetét. Az ecchymoticus elváltozások szimmetrikusak és főleg az alsó végtagokon fordulnak elő. A zsigerek károsodása ritka, de haematuria és gastrointestinalis vérzés előfordulhat.

Purpura fulminansban már írtak le a múltó vagy kongenitális protein C- vagy S-hiányt (PC, PS).

A PC fontos antikoaguláns tényező a haemostasis kényes molekuláris egyensúlyában. Az aktivált PC (APC) lebontja az aktiválódott Va és VIIIa koagulációs faktort és vele csökkenti a prokoaguláció mechanizmusát. A PS az APC kofaktora.

A faktor V Leiden egy V faktor változat, pontmutáció eredménye. Rezisztenciát okoz az APC-vel szemben, semlegesíti annak alvadást gátló hatását. A thrombophilia leggyakoribb genetikai oka.

A szerzők egy varicellával fellépő purpura fulminans esetet ismertettek. A beteg átmeneti PS-hiány mellett heterozygota volt az V faktor Leidenre nézve.

Öt éves fiúnak a varicella kiütés 6. napján megfájdultak a lábai. Rajtuk ütéshez hasonló elváltozások keletkeztek, amelyek másnapra nagyobbak és sötétebbek lettek. Fájt a hasa, dysuriás volt, megduzzadt a penise és a scrotuma, a vizelete piros. Láza, hányása, hasmenése nem volt. A családban nem fordult elő vérzéses hajlam, stroke vagy thrombophilia. A kiütés 2-7. napja között amoxicillint és ibuprofent kapott.

A 10. nap is láztalan. Testszerte pörkös varicellás nyomok. A lábai a nekrotikus elváltozásoktól duzzadtak és fájdalmasak. A hasa tapintásra érzékeny. Hb: 10,9 g/dl, Htk: 30,8%, thrombocytaszám: 219000. WBC: 20900. PT: 100 sec.-nál hosszabb, APTT: 300 sec.-nál hosszabb, fibrinogen: 15 mg% alatt, prothrombin assay: 30% (norm. 50–150), faktor V assay: 38% (50–150), faktor VIII: 64% (50–200). A VII, IX és XI faktor plazmaszintje normális. PC aktivitás: 33% (60–140). PS aktivitás és antigén nem mutatható ki.

Friss fagyasztott plazma adása után 48 óra múlva teljesen rendeződött a PT, az aPTT, a fibrinogén, a faktor VIII és a PC, de a PS aktivitása nem.

A hasi UH megvastagodott hólyagfalat jelzett (intramuralis bevérzés). A bőrbioopsia számos fibrinthrombus mutatott ki vasculitis nélkül. A szövettani kép a purpura fulminansnak felelt meg.

A beteg láztalan maradt, a bőr elváltozásai nem nőttek, a haematuria megszűnt. Három nap múlva hazarendték. Két hét elteltével a II, V, VII, VIIIc, IX, X és XI faktor szintje rendben volt. A PS értéke négy hónap alatt

normalizálódott. A gyermek anyja és egyik testvére a faktor V Leidenre nézve heterozygota.

A faktor V Leiden heterozygotizmus járó átmeneti PS aktivitáshiányt – mint a varicellával társult purpura fulminans potenciális okozóját – már leírták. Úgy tűnik, sem a faktor V Leiden mutáció, sem a PS aktivitáshiány egymagában nem elegendő a varicellával társult posztinfekciós purpura fulminans kiváltásához. Erre utal a faktor V Leiden mutáció relatív gyakorisága és a varicellához társult purpura fulminans ritka párosítása is.

Hasonló esetek megfigyelése alapján feltételezhető, hogy varicella infekció folyamán antikoagulációs útvonal több konkurráló rendellenessége szükséges a purpura fulminans létrejöttéhez.

Feltehető, a varicella infekció alatt antiprotein S autoantitestek képződnek és hoznak létre múlt PS-inaktivitást. Ezek az ellenanyagok csak pár hónapig léteznek, utána a PS-aktivitás visszatér. Ez történt a közölt esetben is.

Betegüknél a véralvadás kaszkádját a varicella aktiválta, és a kezdeti PC-aktivitás hiányát a felhasználatos koagulopathia okozhatta, amelyet gyorsan helyrehoztak.

A szerzők felhívják a figyelmet a varicella vakcináció megfontolására faktor V Leiden mutáció fenállásakor.

*Kollár Lajos dr.*

## Belgyógyászat

**Hypokalaemia.** Gennari, F. J. (Dept. Med. Univ. Vermont Coll. Med. Burlington, Massachusetts): *N. Eng. J. Med.*, 1998, 339, 451.

A hypokalaemia (Hk), 3,6 mmol/l alatti serum  $K^+$ -koncentráció, a kórházi felvétellel szoruló betegek több mint 20%-ában észlelhető. Ambuláns betegekről csak becslést lehet adni, náluk 10–40%-ban fordul elő Hk. A súlyos Hk életveszélyes állapot, cardiovascularis betegségekben a se.  $K^+$  enyhe csökkenése is növeli a morbiditást és mortalitást.

A  $K^+$ -anyagcserét hormonok szabályozzák. A magas intracelluláris, alacsony extracelluláris  $K^+$ -koncentráció fenntartásában az insulin és ca-

techolaminok játszanak szerepet. Mindkettő a sejtártya  $Na^+/K^+$ -ATP-áz közvetítésével növeli a sejt  $K^+$ -tartalmát és fordítva, a Hk gátolja, a hyperkalaemia fokozza az insulin szekréciót. A  $Na^+/K^+$ -ATP-áz szintézisét a pajzsmirigyhormon befolyásolja. Az alkaliák növelik a  $K^+$ -sejtbe áramlását, de pl. terminális veseelégtelenségben erre nincs hatásuk.

Tisztázatlan az aldosteron szerepe a  $K^+$ -transcellularis megoszlásában. A hormon fő hatása a  $K^+$ -renalis kiválasztására irányul. A feedback itt is érvényesül: a hyperkalaemia stimulálja az aldosteron elválasztást, a Hk gátolja.

Az enyhe Hk többnyire tünetmentes. A súlyosabb Hk-t nem specifikus tünetek: gyengeség, lelassulás, székrekedés kíséri. 2,5 mmol/l  $K^+$ -szint alatt izomnecrosis, 2,0 mmol/l-nél kisebb  $K^+$ -szint mellett ascendáló bémulás jelentkezhet. A tünetek a Hk kialakulásának sebességétől is függenek. A Hk arrhythmogen, valószínűleg renalis  $Na^+$ -retentio következtében növeli a vérnyomást.

A Hk legtöbbször  $K^+$ -vesztés, ritkábban a  $K^+$  sejtbe áramlásának következménye. Gyógyszeres eredetű Hk-ban is az utóbbi mechanizmus vagy elégtelen felvétel, fokozott  $K^+$ -vesztés a kiváltó ok. A  $\beta_2$ -sympathomimeticumok Hk-t okoznak. Egyetlen adag albuterol a se.  $K^+$ -ot 0,2–0,4 mmol/l-rel csökkenti. A hatás 4 órán át tart. A xanthin származékok növelik a  $Na^+/K^+$ -APP-áz aktivitását és a sympathicus aminok felszabadulását, súlyos Hk azonban csak akut theophyllin mérgezésben fordul elő. A  $Ca^{2+}$ -csatorna blokkolók kísérletesen növelik a sejt  $K^+$  felvételét, de szokásos adagjuk nem okoz Hk-t. Az insulin csak túladagolásban, ketoacidosis kezelése során vált ki Hk-t.

A thiazid diuretikumok  $K^+$ -szintet csökkentő hatása dózisdependens, magas  $Na^+$ -bevitel mellett kifejezettebb, valamint a metabolikus alkalosis kiváltó diuretikum alkalmazása esetén is. Az acetazolamid által okozott Hk metabolikus acidosisal párosul.

A glukokortikoidok nem közvetlenül hatnak a renalis  $K^+$ -kiválasztásra, a mineralokortikoidok viszont azt növelik. A penicillin és szintetikus származékai fokozzák a renalis  $K^+$ -ürítést. Hasonló az aminoglycosid antibiotikumok, a cisplatin és a foscarnet hatása. Utóbbiak a  $Mg^{2+}$ -kivá-

lasztást is növelik. A hashajtók, beöntések ugyancsak Hk-t okoznak.

A nem gyógyszeres Hk kiváltó oka lehet hyperthyreosis, ritkán izomgyengeség, akut paralysis kíséretében. Hasonló tünetekkel jár a familiaris hypokalaemiás periodikus paralysis. Hirtelen Hk előfordul delirium tremensben. A báriumvegyületek a  $K^+$  sejtből történő kilépésének gátlásával, hányást-hasmenést előidéző hatásukkal súlyos Hk-t okozhatnak. Anaemia perniciosában a kezelés során az új sejtek képződése fokozott  $K^+$ -inkorporációval jár. Napi 1 g-nál kevesebb  $K^+$ -bevitel Hk-t idéz elő, melyet az intracelluláris  $K^+$  kilépése kompenzál. Normálisan a székklettel 10 mmol/nap  $K^+$  ürül. Hasmenés esetén a  $K^+$ -vesztés akár napi 80–90 mmol is lehet.

$Cl^-$ -vesztéssel kísért állapotok: hányás, drainage alkalosison keresztül okoznak Hk-t. A korrekció is az alkalosis rendezése. Ritka genetikus zavaron alapul a metabolikus alkalosist és Hk-t okozó  $1\beta$ -hydroxysteroid-dehidrogenáz hiány. Hk kíséri a distalis renalis tubularis acidosis. Malignus haemoblastosisokban is előfordul Hk.

A súlyos Hk kórházi kezelést igényel. Az iv. pótlás mennyisége legfeljebb 20 mmol/óra lehet. Az orális pótlás biztonságosabb, több napot igényel.

Holländer Erzsébet dr.

## Gastroenterologia

**Csökkenti a vastagbél-beöntés az akut pancreatitis széptikus szövődményeit?** Sahin, M. és mtsai (Departments of General Surgery, Microbiology and Pathology, University of Selcuk of Medicine, Konya, Turkey): Am. J. Surg., 1998, 176, 331.

Az akut pancreatitis a hasnyálmirigy különböző aetiologiai tényezők okozta nem bakteriális gyulladása, az interstitiumba kiszabadult aktiválódott pancreas enzimek önmérsztése. A kérdés felvetése a klinikai diagnózis nehézsége és a hatásos kezelés hiánya miatt még mindig időszerű. Bakteriális és gombás infekció súlyosbítja a beteg állapotát és széptikus szövődményeket, pl. ARDS-t és MOF-t okozhat.

A széptikus szövődménynek eredete az utóbbi évekig ismeretlen volt.

Az a tény, hogy a pancreas infekciót és szepszist kiváltó mikroorganizmusok közönséges bélbaktériumok, arra utal, hogy azok a bélcsatornából származnak, transzlokálódnak. A vastagbél a baktériumok, a gombák és a paraziták óriási tartálya. A székklet szárazanyagának a harmadát baktériumok alkotják.

A szerzők a baktériumok transzlokációjának a meggátlása végett patkányokon vastagbél-beöntéseket alkalmaztak és vizsgálták azok hatását mesterségesen létrehozott akut pancreatitisben.

23 patkánynak lekötötték a bilio-pancreatikus ductusát. 11 állat rectalis beöntésekkel háromszor colonisztiztítást is kapott (I. csoport). A II. csoportban 12 állat volt a kontroll. A patkányokat 72 óra múlva elpusztították.

A serum amylase valamennyi állatban jelentősen emelkedett. A szövettani vizsgálat mindegyikben a pancreas interstitialis vizenyőjét, gyulladásos reakciót és vérzéses elhalásos góccokat mutatott.

Baktériumtenyésztést is végeztek. Az I. csoportból 3 állat mesenterialis nyirokcsomója lett pozitív, a II. csoportból mind a 12. Az utóbbiak mája 5, vére és pancreasa 1–1, a lépe 2 esetben lett pozitív. Az I. csoportból csak egy májpozitív példányt észleltek. Tehát vastagbél-beöntés a bakteriális transzlokáció gátlásával csökkentheti az akut pancreatitis széptikus szövődményeit.

Pancreatitisben a gyulladás miatt megromlott bélmotilitás a baktérium transzlokációnak egyik fő mozgatója. A csökkent bélpropulsio akadályozza a normális perisztaltika tisztító működését, amely intestinalis statist és baktérium-túlszaporodást eredményez. A baktériumok direkt átjuthatnak a mucosán, a vér- vagy a nyirokkeringés útján elérhetik a gyulladt pancreast és széptikus szövődményeket okoznak. Ezekhez hozzájárulhat még a gazda károsodott immunvédelme és a mucosa integritásának shock kiváltotta sérülése.

Hasnyálmirigy-gyulladásban a széptikus szövődmények forrása a bélflóra, amelynek csökkentésére a szerzők a következőket javasolják: Folyékony étrenddel megelőzhetjük az intestinalis stasist. Hashajtókkal vagy beöntésekkel kiürítjük a colont, ezáltal megfogytokzik a baktériumok

száma. Az antibiotikumok hozzájárulnak a baktériumok túlszaporodásának a megelőzéséhez. Mivel a nekrotizáló pancreatitisben 25%-ban Candida albicans a kórokozó, a terapiához adott fungicid is hasznos lehet. A baktériummasszát csökkentő beöntéses módszer előnye az egyszerűsége és az olcsósága.

Ésszerűbb a kaskádrendszer szepsziszhez vezető aktiválódását megelőzni, mint vele felvenni a harcot.

Kollár Lajos dr.

**Az appendectomia és a colitis ulcerosa.** Sandler, R. S. (Department of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill): Lancet, 1998, 352, 1797.

Bár a colitis ulcerosa etiológiája nem ismert, a betegség előfordulásában észlelhető feltűnő variáció a geográfiai és migrációs tényezőkkel kapcsolatban a környezeti faktorok, mint az ételvitel, étrend vagy fertőzések fontosságára utalnak. Ez nem jelenti azt, hogy a gének ne lennének ugyancsak fontosak. Állatkísérletek azt mutatják, hogy bizonyos rágcsáló törzsek genetikailag érzékenyek colitisre, és az emberek között is egyes családokban halmozódik a colitis előfordulása. A lehetséges géneket mostanában azonosítják.

Legalább 9 tanulmány vizsgálta az appendectomia és a colitis ulcerosa közötti kapcsolatot az elmúlt öt évben. Valamennyi azt mutatta ki, hogy a colitis ulcerosás betegek között kisebb arányban fordultak elő olyan egyedek, akik korábban appendectomián estek át, mint a nem colitis ulcerosások között. Lehet ez egy valódi kapcsolat? A tanulmányokat különböző országokban, különböző besorolásával végezték. Epidemológiai tanulmányban a következetesség ilyen foka figyelemre méltó.

Az észlelés specifikusnak tűnik a colitis ulcerosa és appendectomia esetére. Az appendectomia nem társult a Crohn-betegség kockázatának csökkenésével, bár a Crohn-betegség sok tekintetben hasonlít a colitis ulcerosára. Valójában az appendectomia a Crohn-betegség megnövekedett rizikójával társult. Tanulmányokat folytattak a colitis ulcerosa és egyéb műtéttípusok (tonsillectomia, cholecys-

tectomia) közötti összefüggés tanulmányozására is, kapcsolatot azonban nem találtak.

Az appendectomia és a colitis ulcerosa között megfigyelt kapcsolat szoros. Az appendectomia 3–5× gyakoribb a colitis ulcerosa nélküli csoportban, mint azok között, akik colitis ulcerosában szenvednek; egy tanulmányban az appendectomia colitis ulcerosában nem szenvedők között 60-szor gyakoribb volt.

A retrospektív tanulmányokban némi zavart okoz, hogy mi volt előbb. Talán a colitis ulcerosa csökkentette az appendicitis kialakulásának kockázatát? Ez valószínűtlennek látszik, mivel az eredmények nem változtak, ha a vizsgálok kizárták azokat az egyéneket, akikben az appendectomia a colitis ulcerosa fellépése után történt.

Van valami kézzel fogható magyarázat az észlelt kapcsolatra? Lehetőséges, hogy az antigénfeldolgozó lymphoid szövet az appendixben mediálhatja a betegséget, mely az enterális baktériumokkal lehet kapcsolatban.

Van-e praktikus haszna ezeknek a kutatásoknak? Annak ellenére, hogy az appendectomián átesettek körében a colitis ulcerosa előfordulási gyakorisága alacsonyabb, az appendectomia nem ajánlható, mint preventív beavatkozás, különösen mivel a megfigyelések nem bizonyítják az okot. A felfedett kapcsolat az appendectomia és colitis ulcerosa között nagyon fontos lehet, mert bizonyítékokat szolgáltat a bél immunrendszerének szerepéről a betegség kialakulásában.

Fehér János dr.

## Máj- és epeútbetegségek

**Akut és krónikus hepaticus encephalopathia kezelése májcirrhosisos betegeknél.** Ferenci, P. Z. Gastroent., 1998, 36, 909.

A különböző terápiás ajánlások ellenére nem létezik egy megtámadhatatlan kezelési terv hepaticus encephalopathiában (HE). A hiányosság oka abban keresendő, hogy a tünetek skálája az egész minimális elváltozásoktól, a csak speciális vizsgálómódszerekkel detektálható agyi működés-

zavarokon keresztül egészen a mély kómáig terjedhetnek. Éppen ezért nagyon változóak a terápiás hatást lemérő módszerek, és a cél is más és más.

Minden diagnosztikus módszer (vér ammóniaszint, EEG, kiváltott potenciálok, pszichometriai tesztek) csak egyéb betegségek kizárására, ill. a kezelés hatékonyságának ellenőrzésére használható, és nem is mindig elérhető a mindennapos klinikai gyakorlatban.

Májcirrhosisos betegek 80%-ánál az agy működészavarát valamilyen exogén faktor váltja ki. Ha ezeket az anyagokat valamilyen módon elimináljuk, akkor javulás várható. Pl. diuretikumok, szedatívumok, diétás hiba vagy gastrointestinalis vérzés okozta fehérjetúlterhelés esetén. Az eliminálás legegyszerűbb módja a folyadékterápia. A májfunkciók romlásának következtében igen gyakran hypoglykaemia áll a HE hátterében, ilyenkor a perenteralisan adott glükóz az első terápiás választás.

A HE kialakulását három hipotézis háromféleképpen magyarázza. Az első szerint a vér megnövekedett ammóniatartalma felelős a tünetekért, ilyenkor a terápia célja a vér ammónia szintjének a csökkentése. A vér ammóniaszintje befolyásolható a szintézis szubsztrátjainak csökkentésével. A teljes gyomor-bél tractus kiürítése („total body wash out”) nagyon hatásos, de a nagy folyadékterhelés miatt (1–2 l 20%-os laktulóz vagy 10–20%-os mannitol) veszélyes lehet. A bélbaktériumok által lebontott és onnan felszívódó aminosavak is szubsztrátjai az ammóniaszintézisnek. Nem felszívódó aminoglikozidok adásával, pl. neomycinnel ez gátolható, de egy hónapnál tovább nem adható az ototoxikus mellékhatások miatt. Ilyenkor metronidazollal, aminopenicillinnel és vancomycinnel lehet próbálkozni. Az ammóniumtermelő baktériumok mennyisége nem felszívódó diszacharidok adásával is visszaszorítható. A laktulózt pl. tejsavvá és propionsavvá bontják, melyek a colon pH-ját savas irányba tolják el. Ez egyrészt bakteriosztatikus, meggátolja az ammónia felszívódását, másrészt elősegíti annak átdiffundálását a vérből a bélbe. Az ozmotikus terhelés akkor optimális, ha a betegnek napi egyszerűen van pH 6 alatti széklete. A laktulóz hatékonysága kb. megegyezik a

neomycinnel. A két szert nem érdemes együtt adni, mert a neomycin savas közegben nem bomlik le. A laktitol ( $\beta$ -galaktozid-sorbitol) úgy hat, mint a laktulóz, de kevésbé édes, és tablettában is kapható. Az ammónia eliminálását elősegítő ornitin-aszpartát infúzió fokozza a glutaminszintézist. Benzoát vagy fenilacetát komplexet képez az ammóniával, és 1 mol kb. 2 mol nitrogént választ ki a vizelettel. A Na-benzoát tartósítószerként is jól bevált, súlyos mellékhatása nem ismert, viszont ascites mellett figyelembe kell venni a többlet nátriumbevitelt. Az elágazó szénláncú aminosavak koncentrációjának emelése fontos részét képezi a betegek speciális diétájának. Az ideális a napi 70 g/nap-nál alacsonyabb fehérjebevitel, és az aromás aminosavak, illetve a methionin csökkent aránya. Több tanulmány szerint nem előnyösebb a vegetáriánus táplálkozás a hús fogyasztással szemben. A nyomelemek és vitaminok szerepét általában alábecsülik. Kiemelendő a cink adása, amivel az életminőség jelentősen javítható.

A másik hipotézis a hibás neurotransmitter szintézist teszi felelőssé a tünetek kialakulásáért. A kezelés fő eleme az elágazó szénláncú aminosavak szintjének emelése, hogy a katekolaminerg ingerületátvitel normalizálódjon.

A GABA-benzodiazepin hipotézis szerint endogén benzodiazepin keletkezik, ezért antagonisták adása javallt, melyek a centrális GABA-A receptorra hatnak. Embernél eddig csak a flumazenilt használták.

Összefoglalásul a cikk terápiás ajánlásai röviden.

Akut HE-ben elsőként a laktulóz- vagy mannit- és 1–2 l 5%-os glükózinfúzió adandó. Kezeleni kell a feltételezett kiváltó okot (pl. hypoxia, hypokalaemia, dehidráció, fertőzés, gyógyszerek stb.). Erre a kezelésre a betegek állapota 75%-ban egy napon belül javul. A fehérjeszegény táplálással egyidőben neomycint vagy laktulózt kell adni. Ha csak parenterális táplálásra van mód, akkor az módosított aminosav-oldattal történjen. A hosszútávú laktulózterápia hasznát eddig egy tanulmány sem bizonyította. A perzisztáló és terápia refrakter HE-nél májtranszplantáció jöhet szóba, ha az agyat ért károsodás reverzibilis, aminek

a megítélése azonban sokszor igen nehéz. A szubklinikai HE felismerése pszichometriai tesztekkel lehetséges, azonban ennek a kategóriának egyelőre csak a klinikai tanulmányokban van jelentősége.

Veres Amarilla oh.

## Csecsemő- és gyermekgyógyászat

**Kapcsolat a reumás láz és szérum albuminszint, valamint a vasraktárak telítettsége között bangladesi gyermekekben.** Zaman, M. M., Yoshiike, N., Rouf, M. A. és mtsai (National Centre for Control of Rheumatic Fever and Heart Diseases, Sher-e-Bangla, Nagar, Dhaka 1207, Banglades): *BMJ*, 1998, 317, 1278.

A gyermekkori malnutrició egyaránt okozhat metabolikus és immunzavarokat. Ezek következtében megváltozhat a gyermekekben a reumás lázat okozó  $\beta$ -hemolizáló *A Streptococcus* torokfertőzésekre adott szöveti válaszreakció.

A fejlődő országokban az egyébként reumás lázban is kialakuló fehérvér- és vashiány általánosan érinti a gyermekeket. A vashiány ismétlődő fertőzésekre hajlamosít, ami viszont feltétele a reumás láznak. A szerzők ezért azt kutatták, hogy a szérum fehérjeszint, valamint a vasraktárak telítettsége összefügg-e a reumás láz kialakulásával.

Vizsgálatukba 183, 5–20 év közötti nemrégiben *A* típusú  $\beta$ -hemolizáló fertőzéssel átesett bangladesi beteget vontak be: közülük 44-nél alakult ki reumás láz. Meghatározták vérében a hemoglobin koncentrációt, a hematokritértéket, transzferrin szaturációt, C-reaktív proteint és hasonlították össze a reumás lázban nem szenvedő betegekkel ( $n = 139$ ). A két csoportot a gyermekek gazdasági-társadalmi körülményei (lakás, testvérek száma, lakóhely stb.) alapján további alcsoportokra osztották. Eredményeik azt mutatták, hogy az alacsony szérum albuminszint és a vashiány hajlamosít a reumás láz kialakulására. A szerzők szerint ennek egyrészt az lehet az oka, hogy a vashiány hajlamosít a fertőzésekre, másrészt idült enyhe-közepes szérum

fehérjeszint mellett – a reumás láz kialakulásában központi szerepet játszó – a T-sejt mediálta immunreakciók fokozódnak.

Vásárhelyi Barna dr.

**Mikor kezdjük el a csecsemőnek anyatejen kívül más táplálékot is adni?** Wer, L. N., Alpert, J. J. (Department of General Pediatrics, Boston, University School of Medicine, Boston): *Lancet*, 1998, 352, 1569.

Az az elhatározás, hogy mikor kezdjük el a csecsemőnek anyatejen kívül más táplálékot is adni, nem alapulhat szokásokon, hiedelmeken vagy reklámokon. Az alapja a csecsemő táplálkozási igényeinek felmérése, fiziológiai érettsége kell legyen, valamint az a vágy, hogy az ételallergiákat és a betegségekre való hajlam kialakulását lehetőség szerint elkerüljük. Századunkban az arra vonatkozó ajánlás, hogy mikor kezdjük el a csecsemőnek az anyatejen kívül más táplálékot is adni, néhány naptól egészen egy éves korig terjedt. A legutóbbi angol és amerikai ajánlások az anyatejen kívüli egyéb táplálékok bevezetésének 4–6 hónapos életkorig való halasztását szorgalmazzák. A szakemberek ajánlásával bizonyos esetekben szemben áll a szülők véleménye: a kiegészítő táplálásban részesülő csecsemő lesz egészséges és pufók, hogy az alvási idő előtt adott kiegészítő táplálék elősegíti, hogy a csecsemő át-aludja az éjszakát, és persze nagy vonzerőt jelentenek a gyárilag előállított bébiételek reklámjai.

A *Lancet* e számában *Mehta K. C. és mtsai* a korán bevezetett kiegészítő táplálás hatását mérték fel a növekedésre, de nem találtak különbséget az antropometriai adatokban vagy a testösszetételben (a normális variációkon felül) 1 éves korban azon csecsemők között, akik már 3–4 hónapos korukban kiegészítő táplálásban részesültek azokkal összehasonlítva, akik csak 6 hónapos koruk után. Vizsgálataik kimutatták, hogy a korai kiegészítő táplálás nem növelte az energiabevitelt, de a szénhidrátokból származó energia növekedett, a zsírok-ból származó pedig csökkent a tej-jel/tápszerral tápláltakhoz viszonyítva. Továbbá mind az energia-, mind a fehérjebevitel alacsonyabb volt a

közönségesen előállított ételekkel táplált gyermekek esetében. A vizsgá-lók gondolkodtak azon, hogy bár kezdetben úgy tűnik, hogy a gyermek növekedését az étrendi módosítás nem befolyásolja, a későbbi növekedésre és egészségi állapotra kifejtett hatásai nem ismeretesek. A korai kiegészítő táplálás hatása a későbbi elhízásra még vita tárgya. A korai leválasztás csökkenti az anya tejelválasztását, ez a szoptatás nem táplálkozási előnyeitől fosztja meg mind az anyát, mind a csecsemőt. A szoptatás csökkenti a csecsemő fogékonyságát a gastroin-testinalis és légúti fertőzésekre, csökkenti az anya mellrák kockázatát, és nem lényegtelen anyagi előnyt jelent a tápszerekkel szemben. Megfordítva viszont, idővel a csecsemőnek több energiára és mikrotápanyagra van szüksége, mint amit az anyatej, vagy a tápszerek tartalmaznak. Például az anyatej és a vassal dúsított tápszer megfelelő mennyiségű vasat tartalmaz a csecsemő 6 hónapos koráig, ezután viszont a vasban gazdag táplálék válik döntő fontosságúvá a vashiányos anaemia megelőzésében.

Bár a korán bevezetett kiegészítő táplálás klinikai következményei alig dokumentáltak, úgy tűnik, hogy a csecsemő bélrendszere 4–6 hónapos korig éretlen a kiegészítő táplálékok feldolgozására, pl. a szénhidrát-emésztés és zsírfel szívódás kevésbé hatékony, mint felnőttben. A hasmenés és a következményes malnutritio, ami néhány korai kiegészítő táplálásban részesülő csecsemőben életének első fél évében kifejlődik, az elégtelenül megemésztett keményítő következménye lehet. Ezzel szemben a szoptatás trophicus faktorokat szolgáltat, ami elősegíti a bélrendszer érését (és immunglobulinokat, amiknek jelentőséget tulajdonítunk a fertőzések megelőzésében). Egy másik fiziológiai kapcsolat, ami a kiegészítő táplálás késleltetése mellett szól, a vese érése. Négy hónapos korra a csecsemő veséje megfelelően éretté válik a kiegészítő táplálékból származó anyagok kiválasztására, amelyek magasabb ozmolaritásúak, mint amik az anyatejből vagy tápszerből képződnek.

A kiegészítő táplálás bevezetéséhez bizonyos készségek megfelelő fejlettségére is szükség van. A legtöbb csecsemőben 4–6 hónapos korra tűnik el a kilökési reflex, ekkorra tudja szá-

ját megfelelően zárni a kanál körül, és a táplálékot a nyelve elülső részéről annak hátsó részére továbbítani, valamint a fejét szabadon mozgatni, hogy érdeklődését vagy érdektelenségét kifejezze. Az újszerrű tapasztalatok elfogadására – mint pl. az étel szerkezete, íze – való képesség és hajlandóság ritkán fejlődik ki 4 hónapos kor előtt. Azonban, ha 6 hónapos kor utánra halasztjuk a kiegészítő táplálás bevezetését, az elfogadtatás nehéz lehet.

A kiegészítő táplálás korai bevezetése a csecsemő bélrendszere számára kihívást jelent, hogy kirekessze a potenciálisan allergén makromolekulákat. A kiegészítő táplálás 4 hónapos kor után történő bevezetése elősegíti a táplálékallergia és az atópiás dermatitis megelőzését. A bél éretlensége, a limitált immunkompetencia és a genetikai hajlam interakciójának módja nem ismeretes.

A tudományos bizonyítékok fényében a csecsemő 4–6 hónapos kora látszik megfelelőnek a kiegészítő táplálás bevezetésére. Az anyatej továbbra is az ideális tápanyagforrás a csecsemő számára, és a szoptatás ösztönzése igéri a legnagyobb hasznot.

Fehér János dr.

## Neurologia

**Periorbitalis fájdalom szindróma. I. rész. Differenciáldiagnosztika.** Förderreuther, S. és A. Straube (Neurologische Klinik und Poliklinik am Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 803.

A napi gyakorlatban rendszerint egyoldali, tartós vagy rohamokban jelentkező peri- és retroorbitalis tompa v. szúró fájdalomról van szó, aminek a pathophysiológiája sokrétű. A két szerző rövid táblázatban vázolja a különböző klinikai tüneteket, ezeknek okait, mindenképpen segítve a gyakorló orvost, de a szakembert is. Periorbitalis fájdalmat válthatnak ki a különböző aetiológiájú fejfájások, daganatok, érbetegségek, gyulladással járó folyamatok, neuritisek és végül magának az orbitának a betegségei.

Az első csoportban részletesen foglalkoznak a „cluster-fejfájással”,

ami egyoldali, rendkívül heves és 30–120 percig tart. Ipsilateralis Horner-tünet, periorbitalis duzzanat, chemosis, könnyezés, orrfolyás és nyugtalanság jellemzi. Szeszessital fogyasztása, gyógyszerek (nitroglycerin) válthatják ki. 30–40 éves férfiakban gyakori, epizódoszerűen jelentkezik 8–12 hetes fázisokkal. A remisszió hosszú, a pathophysiologia és az aetologia nem egyértelmű, néha egy családon belül halmozódik.

A *chr. paroxysmalis hemigrania*, tünetei az előzőhöz hasonlóak, de a rohamok rövidebb ideig tartanak. Fontos diagnosztikus kritérium: indometacin azonnal megszünteti. A *SUNCT* (short-lasting, unilateral, neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing) rendkívül ritka, naponta többször jelentkező periorbitalis neuralgiás roham, általában percekig tart, kifejezett lacrimatio, chemosis, látászavar és nasalis congestio jellemzi. Az *ophthalmoplegiás migrén* ismétlődő fejfájással, a nervus oculomotorius egy v. több rostjának a paresisével jár együtt látászavar nélkül.

A *trigemínus neuralgia* egyoldali villámcsapásszerű kibírhatatlan fájdalom formájában jelentkezik, másodpercekig, néha 1–2 percig tart, naponta többször. Étkezés, fogmosás, v. maga a beszéd is kiválthatja, de legtöbbször nem sikerül okát kideríteni. Leginkább az 1. és 2. ág érintett. Sokszor nehéz egyéb periorbitalis fájdalomtól elkülöníteni. A fájdalmat az V. agyideg gyökéhez vezető érszakaszkompressziója váltja ki. Szimptomatikusan formáját pl. MS-ben, aneurysmában, agyalapi tumorokban el kell választani.

Hasonló tüneteket okozhatnak *tér-  
szűkítő folyamatok* a sinus cavernosus régiójában.

Az érbetegségek közül különös figyelmet érdemel a *circulus Willisii ramus communicans posteriorjának az aneurysmája*, jöllehet ez az elváltozás az a. carotis internán is előfordul. Vezető tünet a fájdalom kívül részleges, v. teljes belső és külső oculomotorius paresis. Sinus cavernosus *thrombosis*, az a. carotis interna és externa *fistulája* protrusio bulbival és chemosissal együtt fordulhat elő. Spontán v. traumás eredetű a. carotis interna *dissectio* akut nyaki fájdalmat válthat ki, ipsilateralis, gyakran periorbitalis fájdalommal. Intramuralis

haematoma a postganglionalis rostokat károsíthatja, melyek a carotis falát behálózzák és Horner-szindrómához vezethetnek.

Az *ishaemiás ocularis szindróma* az a. ophthalmica v. arteria carotis elzáródásakor látászavarokon kívül a betegek egy részében szemöldöktáji és halántéktáji fájdalmat okoz, ami fekvéskor csökken. A ritka hypophysis-apoplexia hirtelen tünetei: fejfájás, hányinger, látásromlás, látótérkiesés, kettős képek stb. A képalkotó módszerek diagnosztikusak. A gyulladással járó kórképek közül a Tolosa-Hunt-szindróma rosszul definiált betegség. Több hétig tartó egyoldali periorbitalis fájdalom jellemzi, több szemmozgató ideg és a trigeminus 1. vagy 2. ágának a károsodásával. Nagy adag corticosteroid drámaian szünteti a tüneteket. A sinus cavernosus régiójában nem specifikus lymphocytás beszűrődés jellemzi. Daganatoktól kell elkülöníteni. Ha a folyamat kiterjedt biopszia, végzendő. Az autoimmun-betegségek közül *vasculitisek*, *morbus Wegener*, *LED* és *sarcoidosis* okozhatnak periorbitalis fájdalmat. Amennyiben a folyamat a központi idegrendszerben lokalizált a megfelelő laboratóriumi és serológiai vizsgálatok sem diagnosztikus értékűek. Nem annyira akut a lymphocytás és granulomás hypophysitis. *Endocrin orbitopathia* a pajzsmirigy elváltozása előtt is felléphet, kezdete lappangó, tünetei: nyomás a szemben, idegentest-érzés és kettősképek. Klinikai tünetei: szemhéj-oedema, exophthalmus és a szemmozgás zavarai.

Az *opticus neuritis* subakut, órákon át kifejlődő egyoldali látásromlásban mutatkozik. A beteg 90%-ában enyhe v. kp. fokú periorbitalis fájdalmak a szemhéjak mozgásakor erősödnek a látásromlást megelőzik. Autoimmun kórképek, parainfekció, v. ritka fertőző mikroorganizmusok váltják ki.

A *zoster ophthalmicus* típusos bőrelváltozás nélkül nehéz felismerni. Szegmentális fájdalom jellemzi, szemizom paresisek komplikálhatják. A *diabeteses cranialis neuropathia* az alapbetegség tartamától és súlyosságától független. Gyakori az ipsilateralis periorbitalis fájdalom, ami a peresist megelőzi. Feltehetően másodlagos demyelinisációs folyamatról van szó.

Az ophthalmologiai kórképek közül hasonló tüneteket okoz a *pseudotu-*



*mor orbitae* aetiologiaiailag nem meghatározott nem specifikus gyulladás a szemüreg diffúz infiltrációjával, v. myositissel; a bulbus mozgásakor fokozódik. Lymphomától finomtúbiopsziával lehet differenciálni. Az akut *glaukóma* tünetei ismertek. A szemgolyó vörös, kőkemény, a cornea zavaros, a pupilla kp. tág, fényre nem reagál. Elég gyakran tévesztik össze migrénnel és intracraniális aneurysmával. Az *uveitisek* tünetei ugyancsak könnyen ismerhetők fel. A m. sphincter iris spasmusa következtében a pupilla szűk, fényre rosszul reagál. A kiváltó ok heterogén: sarcoidosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, lues, herpes simplex, spondylitis ankylopoetica, legtöbbször idiopathiás.

Bán András dr.

**Reverzibilis paraneoplasztikus kisagyi tünetek, mint emlőrákra utaló jelek.** Grupp, C. és mtsai (Frauenklinik, Neurologische Klinik, Universitäts-krankenhaus Hamburg-Eppendorf): Geburtsh. u. Frauenheilk., 1998, 58, 618.

A malignus betegségek kevesebb mint 1%-a paraneoplasztikus tünetekben mutatkozik. Megfordítva, a szubakut kisagyi degeneráció jeleinek kb. fele paraneoplasztikus megnyilvánulás. A szubakut kisagyi tüneteket leggyakrabban a Purkinje-sejtek, az ingervezető rendszer elleni anti-Yo vagy anti-Ri antitestek váltják ki.

67 éves nőnél két hete járási bizonytalanság, egyensúlyzavar, kettős látás, szédülés, fülzúgás és émelygés lépett fel. Nem tudott olvasni, a sorok elszűrültek. A felvételekor trochlearis paresist, rotatoros nystagmust találtak. Jobbra nem tudott tekinteni. A liquorában pleocytosist (9 lymphocyt/mm<sup>3</sup>) és IgG termelést mutattak ki. A jobb emlőjében daganatot, a hónaljában megnagyobbodott nyirokcsomót tapintottak. A mammographiás lelete rákra jellegzetes.

Excisiót végeztek. A szövettani kép medullaris emlőrákot igazolt. A mellkas-rtg., a hasi UH, a csont-scintigramm és a koponya MR nem sejtetett primer metastasist. A beteg neurológiai tüneteit tamoxifennel (*Ref.: antioestrogen*) és dexamethosonnal kezelték. Az emlőmegtartó beavatkozást negyven hét múlva besugárzás követte.

A paraneoplasztikus kisagy-degeneráció gyanúját megerősítették a szérumban és a liquorban kimutatott anti-Ri antitestek. A kisagy kóros tünetei az emlő besugárzása alatt javulni kezdtek. Egy hónap múlva a beteg már segítség nélkül járt. Hét hónap elteltével teljesen panaszmentes.

A középkorú szubakut kisagy degenerációs betegek kb. felében néhány éven belül a kisagy Purkinje-sejtek elleni antitestek megjelenése mellett valahol malignoma alakul ki. A törzsataxia és nőgyógyászati daganat együttes fellépése paraneoplasziára utal. Keresni kell az anti-Yo vagy anti-Ri ellenanyagokat, mert a kétféle antitest más-más kórokra és eltérő klinikai lefolyásra vezetett.

Az anti-Ri antitestek kimutatása kedvező, mert reverzibilis lymphocytás gyulladás és működészavar jele. Az immunreakció elmúltával neurológiai javulás várható. Az anti-Yo antitestek Purkinje-sejt veszteséget bizonyítanak gyulladással besűrűsödés és a gyógyulás kilitása nélkül.

Kollár Lajos dr.

**Az átmeneti teljes emlékezetkiesés etiológiájának hipotézise.** Lewis, S. L. (Department of Neurological Sciences, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago, USA): Lancet, 1998, 352, 397.

[*Ref.: Mindig érdekes dolog beleolvasni a Lancet Hypothesis rovatába, mert ott olyan elképzelésekről lehet tájékozódni, melyek nem bizonyítottan ugyan, de bizonyos szakmai problémák egyik lehetséges megoldását adják.*]

Ilyen még nem megoldott probléma a neurológiában az átmeneti teljes emlékezetkiesés, a Tranziens Globális Amnézia (TGA) oka és létrejöttének módja. Szerző ennek magyarázatát keresve érdekes módszert választott. Először számba vette az eddig elterjedt magyarázatokat és megállapította, melyik miért nem kielégítő. Véleménye szerint sem az átmeneti agyi (artériás) keringészavar (TIA), epilepszia, sem a migrén nem magyarázza kielégítően a TGA keletkezését, bár többen észlelték előfordulását ezen állapotokban.

Ezután eseteket elemezve megvizsgálta, mi előzte meg ezen teljes emlékezet-kieséseket. Megállapította,

hogy valamennyi leggyakrabban előforduló esetben közös az, hogy az agy elvezető vénás rendszerében pangás jön létre, mely bizonyos agyalapi – memória-funkciókért felelős halántéklebenyi struktúrákban (a kétoldali hippocampusban és a diencephalonban) – vénás eredetű keringészavart, és emiatt hypoxiát hoz létre. A keringészavar nem túl hosszú idő alatt rendeződik ugyan, de az általa elindított memória funkció romlás ezután még órákig fennmarad és a személy erre az időre előremenő (anterográd) jelleggel nem tud visszaemlékezni.

Szerző ezt követően hipotézise kapcsán benne felmerült kérdésekre kísérel meg válaszolni. Úgy találja, hogy a rövid ideig tartó vénás keringészavar annyira megzavarhatja a memória folyamatokat, hogy utána még órákig nem kerülnek visszaidézhetően rögzítésre a környezeti események. Az a véleménye, hogy valószínűleg ezen struktúrák fokozott érzékenysége lehet a felelős azért, hogy ezen állapot általában nem jár együtt más neurológiai góccal, bár megemlíti, hogy több esetben észlelték ezen betegeknél egyidejűleg hányingert és hányást is. Feltételezését támogatják azok a munkák, melyek TGA alatt és után készült SPECT és PET vizsgálatokkal csökkent véráramlást mutattak ki ezen struktúrákban. Lényegében hasonló, később ún. „terjedő depresszióba” (spreading depression) átmenő eltérések láthatók DW MR vizsgálatokban is.

A közlemény végén szerző megjegyzi, hogy véleménye szerint érdemes lenne ultrahangvizsgálat során ellenőrizni TGA-ban szenvedő betegek jugularis véna billentyűinek záróképességét, mert ha ennek a zavara közöttük jelentősen nagyobb arányban fordulna elő, ez bizonyíthatná a hipotézis létjogosultságát.

Járdánházy Tamás dr.

## Onkológia

**Az epe nehézfém tartalma epehólyag carcinoma esetén: összehasonlító vizsgálatok.** Shukla, V. K., Prakash, A., Tipathi, B. és mtsai (Dept. of Surgery and Community Medicine, Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi – 221 005, India) BMJ, 1998, 317, 1288.

Az epehólyagrák a harmadik leggyakoribb gastrointestinalis tumor az indiai kelet Uttar Pradesh és nyugat Bihar régióban. Mindkét terület a Gangesz mentén helyezkedik el, ahonnan mind mezőgazdasági, háztartási, mind ivóvíz ellátását is kapja. A Gangeszba ömlő szennyvízben magas kadmium koncentrációt mértek és a növényekben a WHO által megállapított határértéknél magasabb nehézfém koncentrációt mutattak ki.

Az epehólyag carcinoma etiológiája még nem ismert és kezelése még ma sem megoldott. A króm növeli a tüdő, paranasalis sinusok és a gastrointestinalis rendszer tumorainak gyakoriságát. A kadmium prostata- és tüdőtumort okozhat. Patkányoknál az ólom karcinogén hatását mutatták ki. Ezek a nehézfémek, különösen a kadmium a hepatobiliaris rendszerben kerülnek kiválasztásra és itt koncentrálnak.

38 epehólyag tumoros és 58 epeköves beteg hólyag epéjének kadmium, ólom és króm tartalmát hasonlították össze Perkin Elmers atomabszorpciós spektroszkópiás módszerrel. A kadmium, króm és ólom szintje szignifikánsan magasabb volt az epehólyag tumorban szenvedő betegeknél, ami az ivóvízben levő magasabb koncentrációjukkal magyarázható. Ezek a fémek kémiai karcinogének és magas epe koncentrációjuk fontos tényező lehet az epehólyagrák kialakulásában.

Sípos Péter dr.

## Dermatológia-venerológia

**Acne vulgaris.** Brown, S. K., Shalita, A. R. (Department of Dermatology, State Univ. New York Health Science Center at Brooklyn): Lancet, 1998, 351, 1871.

Az acne vulgaris (av.) egy nagyon gyakori bőrbetegség, amely mindenkinek az életében csaknem egyszer megjelenik. A megbetegedés felléptekor az átlagos életkor 18 év.

A patogenezis centrumában a speciális pylosebaceus egységek (PSE) vannak, amelyeknek legnagyobb a száma az arc, mellkas és hát felső része, valamint a felkarok.

A faggyúmirigyek lipoidban gazdag terméke a faggyú és ennek központi szerepe van a kórkép patoge-

nezisében és a Propionibacterium (P.) acnes táptalaját adja. A faggyúmirigyek megnagyobbodása és fokozott termelése a mellékvese és az androgén hormonok befolyása alatt állnak, amelyek a pubertás kort megelőzi.

Az av. legkorábbi morfológiai eltérése a PSE-ben a follicularis hám differenciálódása. Levált hámsejtek a folliculus felső részére kórosan megtapadnak ahelyett, hogy leválnának és az „utat szabaddá tennék”. A P. acnes egy anaerob diphteroid kórokozó, amely az androgének stimulálta faggyúmirigyek szájadékában tenyészik és egyébként a normál bőrfloóra alkotórésze. A pubertást megelőző időben a kórokozó nincs jelen a bőrfelületen. A kórokozó egy lipase enzim révén a faggyút glicerollá és zsírsavakra bontja. A P. acnes chemotacticus faktorokat választ el, amelyeknek hatására a granulocyták vándorolnak a folliculus ürhöz és ezek enzimje révén a folliculusfal károsodása alakul ki. A kórokozó hozzájárul a complement aktiválásához és más enzimek felszabadulásához.

A fent vázolt gyulladásozó folyamatok eredményeképpen a folyamat lehet az av. keretében pustula-papula, cysta vagy nodulus, és lehet az acnének ún. conglobált formája. A típusos av. laesiók lehetnek hegesedők és pigmentált jellegűek.

A helyi kezelés során a tretinoin (gél, krém és solutio) a leghatékonyabb comedolyticus hatású szer. Ez megszünteti a kóros follicularis keratinizációt és csökkenti a gyulladásozó acnés folyamatokat. Helyi kezelésben alkalmazunk még a következőket: Adapalen, naphtholsav származék, retinoidhoz hasonló hatással; salicylsav; izotretinoin; azelaicsav. Az utóbbi antimikrobás és comedolyticus hatású szer. A hyperpigmentált acnés esetekben is eredményes, mivel gátolja a melanintermelést. Lehet alkalmazni helyileg a benzoil-peroxidot, mivel bactericid hatású. A helyi antibiotikus készítmények keretében kitűnő hatásúak az erythromycin és tetracyclin származékok.

Az av. szisztémás kezelésében orális antibiotikumokat, izotretinoint és hormonális szereket lehet használni. Antibiotikumokat (tetracyclinek, erythromycin stb.) használunk a vállak, a hát vagy a mellkas érintettsége esetén enyhe vagy súlyos gyulladásban egyaránt. A tetracyclin 6 hetes

kezelése alatt a gyulladásozó góccok száma kb. 50%-ra csökken.

Az izotretinoin hatásosan gyógyítja a súlyos therapia-resistens csomós acnés folyamatokat. A kezelés átlagos időtartama 20 hét és a kezelési időszak végén kb. 15%-os a visszaesés. Jóllehet az izotretinoin kitűnő hatású az acne kezelésében, súlyos mellékhatásokat hoz létre a bőrt, a nyálkahártyákat, idegrendszert stb. érintően. Külön fel kell hívni a figyelmet a fogamzáskorban lévő nőknek a kezelésére, akiknél igen körültekintő eljárás indokolt az izotretinoin kezelés megkezdése előtt! A bőrnek és a nyálkahártyáknak a szárazsága és irritációja a betegek több mint 90%-ában fordul elő, és ezeket emollientekkel kell kezelni. A kezelés során biokémiai eltérések fordulhatnak elő, pl. hypertriglyceridaemia, enyhén emelkedett májfunkciós értékek.

A hormonális kezelés az androgén indukálta serumtermelés csökkenése révén javítja az acnét. A spironolakton blokkolja az androgén receptorokat és gátolja az androgén szintézist. Az ösztrogének csökkentik a szabad androgének serumkoncentrációját az orális hormon produkció elnyomása révén. A cyproteron-acetát hatékony androgén receptor blokkoló és progestagen. A corticosteroidok a mellékvesekéreg és az ovarium eredetű androgének suppressiója céljából használatosak.

A sebészi kezelés olykor egy járható adjuvans kezelés. A kemény csomók és cysták steroidok intralaesionalis injekciójával kezelhetők, hogy a góccok nagyságát és gyulladásozó jellegét csökkentse. Különösen a purulens, nodosus és cysticus acnét indokolt bemetszeni és drainálni.

[Ref.: az acnés panaszok nálunk a tizenéveseknél gyakoriak. A kezelést a tünetek jelentkezésekor ajánlatos elkezdeni, mivel az erős gyulladásozó góccok heget hagynak az arcon. A helyi készítmények közül az Adapalen nálunk még nem kapható.]

Schneider Imre dr.

**Bőrtesztek a gyógyszer okozta szisztémás bőrreakciók diagnosztikájában.** DeLeo, V. A. (Department of Dermatology, St. Luke's Hospital Center, New York): Lancet, 1998, 352, 1488.

A gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriak mind a kórházban, mind az otthon kezelt betegek között. E reakciók mintegy 30%-ában a bőr érintett. Bár a bőrön jelentkező gyógyszer-mellékhatások csak ritkán vezetnek halálhoz vagy súlyos megbetegedéshez, jelentős kellemetlenséget okoznak a betegnek. Legtöbbször ezek a reakciók általában a gyanúba vett gyógyszernek egy másik, nem rokon vegyülettel való helyettesítését vonják maguk után, ami a költségek megnövekedését, vagy további megbetegedést okozhatnak, mert az eredeti betegséget egy második vonalbeli gyógyszerrel kell kezelni, de az is bekövetkezhet, hogy a másodikként adott gyógyszer toxikusabb, mint az első. A kórházban fekvő betegek átlagosan 8 féle gyógyszert kapnak, így ha a költségeket és a megbetegedéseket csökkenteni akarjuk, megfelelően kell azonosítanunk a mellékhatást okozó szert.

A gyógyszerek okozta nem kívánatos reakciók lehetnek túladagolás, gyógyszer-mellékhatás, gyógyszerinterakció, hyperszenzitivitási reakció következményei. A hyperszenzitivitáson alapuló reakciók tovább osztályozhatók kialakulási mechanizmusuk szerint intoleranciára, idiosyncrasiára és immunológiai reakcióra. A bőrt érintő legtöbb nem kívánatos gyógyszerhatás hyperszenzitivitási reakció, és bár sok ilyen reakció mechanizmusa alig tisztázott, a legtöbbnél feltételezzük, hogy immunológiai folyamat áll a háttérben.

A gyógyszerallergia diagnózisa és a tünetekért felelős gyógyszer azonosítása, amikor a beteg több gyógyszert is szed egyszerre, majdnem teljesen klinikai feladat. Pontos anamnézise felvétel képezi az alapját, amiben ki kell térni a bőrjelenség kialakulásának időpontjára, időtartamára, elsősorban a gyógyszerek alkalmazásának időpontjával összehasonlítva, a bőrjelenségek klinikai és szövettani megjelenésére, valamint valamennyi gyanúba vett szerről rendelkezésre álló farmakoepidemiológiai adatokra. Ha valamely szerről feltételezzük, hogy az elváltozások kiváltója lehetett, azt el kell hagyni. Ha ezután a bőrjelenségek javulása következik be, az az elhagyott szer oki szerepére utal. A szerrel végzett provokációs vizsgálatot kerülni kell, kivételt azok a ritka esetek képviselnek, melyekben te-

rapiasan feltétlenül szükséges a gyanúba vett szer adása. Bár ezek a lépések segítenek a klinikusnak, az allergénnek bizonyult gyógyszerek biztosabb azonosítása csökkentené a megbetegedések számát, és az adverz gyógyszerreakció által érintett beteg kezelésének költségeit. Ilyen tesztek kidolgozása és pontos értékelése nagy előnyt jelentene ezen a területen, annál is inkább, mert az új gyógyszerek száma egyre nő, és a betegek egyre több gyógyszert szednek egy időben.

A Lancetnek ebben a számában *Barbaud A. és mtsai* egy tesztmódszert mutatnak be, elemzik előnyeit és korlátait. A bőrön jelentkező gyógyszerreakciók kimutatására szolgáló diagnosztikus tesztek kifejlesztésének két nagy problémája a megfelelő ismeretek hiányával függ össze. A bőrreakciók valamennyi formájának immunológiai hátterét még nem sikerült tisztázni, és ugyancsak sikertelen azon kémiai struktúrák azonosítása, amelyek a bőrreakciókért felelősek.

A legtöbb gyógyszer okozta bőrreakcióról úgy gondoljuk, hogy I. vagy IV. típusú immunreakció által mediált. Az urticaria és az angiooedema az IgE által közvetített I. típusú reakció eredménye. E reakciók immunmechanizmusa és immunkémiája, különösen olyan gyakran előforduló szerek esetében, mint a penicillin vagy más béta-laktám antibiotikumok, alaposan körülír, azon kívül a bőrtesztek megfelelően standardizáltak és széles körben elterjedtek.

Mivel a T-sejtek részvétele e reakciók kialakulásában elsődlegesen feltételezésen alapul, lehetséges, hogy e reakciók nagy része intolerancia vagy idiosyncrasia. Ez a bizonytalanság teszi a bőrt érintő késleltetett típusú gyógyszerallergiákra vonatkozó diagnosztikus tesztek kifejlesztését nehezzé. Ez a nehézség tovább komplikálódik, ha az allergén struktúrája a kérdés. Az immunválaszt okozó epítóp legtöbbször nem az eredeti gyógyszermolekula, hanem annak valamely metabolitjának a része.

Mindezen bizonytalanságok ellenére a kutatók bőrtesztek, elsősorban patch teszt használatára törekcsenek a késleltetett típusú allergiás bőrreakciót mutató betegek érzékenységének megerősítésében. A patch teszt választása ésszerű, mivel azt majdnem száz éve kiterjedten alkalmazzák a

kontakt allergia (szintén T-sejt mediált reakció) diagnosztikájában, a specifikus allergének százáinak és a betegek százezreinek esetében. Bár nagyon jól validált, mégis kidolgozatlan teszt maradt jelentős változékonysága miatt. Nem meglepő azért, hogy a patch teszt egy tökéletlen rendszer a szisztémás gyógyszer okozta bőrreakciók vizsgálatában. A teszt nem utánozza a klinikai érzékenyítődés és kialakulás folyamatát, mint teszi azt a kontakt dermatitis esetében.

*Barbaud és mtsai* prospektív munkájukban a nem kívánatos gyógyszerreakcióban szenvedő kórházi beteget alaposan megvizsgálták, hogy a bőrjelenségért valóban gyógyszer-mellékhatás tehető-e felelőssé. Azután szigorú klinikai kritériumok alapján meghatározták, mely gyógyszer lehet felelős a tünetekért. Ezt követően a gyanúba vett szerrel patch tesztet végeztek. Ha ez negatív volt, prick tesztet végeztek, ha ez is negatív volt, intradermalis teszt következett. A reakciót azonnal és a késleltetett reakció kifejlődéséhez szükséges napok elteltével olvasták le. A vizsgált egyének 72%-ában kaptak pozitív eredményt a vélelmezett szer esetében, a többség, 42%, patch tesztre adott reakciót.

A kontakt allergiák esetében a patch teszt értékelésében az okozza a legnagyobb nehézséget, hogy az észlelt reakció valódi allergia vagy irritáció következménye-e. A kettő közötti különbségtétel még gyakorlott vizsgáló számára is nehéz lehet még akkor is, ha a morfológiai sajátosságokat vagy a reakció képének a vizsgálati napok alatt való változását is figyelembe veszik.

A szisztémás gyógyszerallergia bőrtesztlésének kifejlesztése szükségessé teszi az allergének standardizálását, amit nagyszámú allergiás és nem allergiás egyén tesztelése során kell validálni. A kontakt allergia vizsgálata során szerzett tapasztalat szerint ez a folyamat multicentrikus tanulmány formájában valósítható meg, hogy az elegendő vizsgálati szám rendelkezésre álljon.

*Barbaud és mtsai* tanulmánya ígéretes kezdet. Azonban a vizsgált kontroll egyének alacsony száma, a beválogatás kritériumai azt sugallják, hogy további tanulmányok eredményeire van szükség, mielőtt a nem kívánatos gyógyszer okozta bőrreak-

ciók vizsgálatába az epicutan tesztelés mint sokat ígérő módszer bevonulhat. Ugyancsak kevés volt a vizsgált gyógyszerek száma. Továbbiakat kell bevonni a vizsgálatba, hogy feltárjuk a tesztrendszer károsító anyagokra való specificitását.

A klinikusoknak tudniuk kell, hogy egyelőre egy kifejlesztés alatt álló módszerről van szó, és a vizsgálat esetleg az eredeti reakció fellángolását idézheti elő, súlyos következményekkel. Hangsúlyozni kell továbbá, hogy a teszt szenzitivitása alacsony, így a negatív teszt nem zárja ki egy bizonyos szer kórokozó szerepét.

Fehér János dr.

## Ritka kórképek

**Cervicalis actinomyosis együttes előfordulása szisztémás lupus erythematosussal, nephrocalcinosisal és distalis renalis tubularis acidosisal (I. típusú RTA).** Alscher, D. M., Dunst, R., Kuhlmann, U. (Abteilung 4, Schwerpunkt Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Robert Bosch Krankenhaus, Stuttgart, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 1998, 123, 1097.

A szerzők egy 25 éves nő esetét mutatják be, akinél nyaki actinomyosis (AM) állapították meg. Betegünkben ez szisztémás lupus erythematosussal (SLE), renalis tubularis acidosisal (RTA) és nephrocalcinosisal (NK) társult. Az eset érdekessége az, hogy a nyaki actinomyosis kapcsán végzett vizsgálatok és az anamnézis alapos újratanulmányozása során ismerték fel a beteg SLE-jét, valamint azt, hogy a RTA és NK az SLE szövődményeként alakult ki.

Szerzők betegük kapcsán tárgyalják az actinomyosis diagnózisát és differenciáldiagnózisát. Esetükben a típusos klinikai tünetek (nyaki fájdalom, lágyrész duzzanat, magas láz, leukocytosis, gyorsult vörösvérsejt süllyedés, magas C-reaktív protein koncentráció, nyaki ultrahangon a nyirokcsomó beolvadást is mutató gyulladásának kimutatása) mellett a nyirokcsomó feltárásakor a gennyből történő tökékek kimutatása volt a döntő. Elkülönítették malignus lymphomától, valamint egyéb fertőzéses eredetű (EBV, CMV, Toxoplasma,

Paramyxovírus, HIV) lymphadenitistől. Ismert, hogy a kórokozó egy Gram+, anaerob baktérium, amely a normál orális flóra tagja. A fertőzés kialakulásához a nyálkahártya-barrier sérülése szükséges, s általában rossz szájhygiénés viszonyok között endogén úton alakul ki. A tályos nyirokcsomó sebészi feltárását követően alkalmazott tartós Penicillin terápia mellett az AM gyógyult. Jelen esetben az actinomyosis kialakulásának kedvezett egy egyidejű kevert fertőzés jelenléte is, valamint az anamnézisen szereplő autoimmun megbetegedés.

Az SLE ismeretlen etiológiájú poliszisztémás autoimmun kórkép, mely a szervek gyulladásával és autoantitestek megjelenésével jár. Diagnózisa jellegzetes klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések alapján állítható fel, melyeket az Amerikai Reuma Társaság foglalt kritériumrendszerbe. A betegnek 9 éve volt Raynaud-szindrómája és nem eróziós poliarthritisze. Ezen túl intermittáló leukopenia, reumafaktor, antinukleáris faktor (ANF), anti-ds-DNS antitest (a-DNS) és anti-kardiopilin antitest pozitívítás, időnkénti transzamináz emelkedés, diszkrét splenomegalia, alacsony C3 és C4 komplement faktor koncentráció emelhető ki a kórelőzményből. Ezek közül a nem eróziós poliarthritis, a leukopenia, ANF és a-DNS pozitívítás kritériumtünetek, melyek jelenléte alapján az SLE diagnózisa felállítható. A többi felsorolt tünet, valamint a hypokalaemiás, metabolikus acidózis, a leukocyturia és a nephrocalcinosis is beilleszthető az SLE tünettáblájába. [Ref.: Az SLE nem mindig indul a klasszikus tünetekkel, s ilyenkor a diagnózis felállítása szakember számára is nehéz.] Ez esetben is 9 évet késett a korrekt diagnózis. Megelőzően kevert kötőszöveti betegséget, majd szeropozitív reumatoid arthritist vélemeztek. Az interkurrens betegség kapcsán áttekintett kórelőzmény derített fényt az SLE jelenlétére. SLE-ben az immunreguláció zavarára számos eltérés utal. Ezek közül a citotoxikus (CD8+) T-sejt aktivitás csökkenése, a Th1-Th2 citokinek termelésének egyensúlyzavara, a poliklonális B-sejt aktiváció, az apoptózis feltételezett csökkenése, ennek következtében a B-sejtek megnyúlt túlélése, valamint a komplement szint csökkentése miatt csökke-

nése nemcsak az autoimmun megbetegedésre jellemzőek és hajlamosítanak, hanem fogékonyabbá teszik a szervezetet opportunista fertőzésekre is. A fertőzések kialakulásának esélyét az SLE kezelésében alkalmazott immunszuppresszív szerek tovább fokozzák. Jelen esetben a beteg 3 éve chloroquin és diclofenac terápiát kapott, mely tünetmentességet biztosított. SLE-ben a halálozás 50%-ért valamilyen infekció tehető felelőssé.

Szerzők részletesen tárgyalják a RTA kialakulásának mechanizmusát, mely bár ritkán, de szövődménye lehet autoimmun betegségeknek, így SLE-nek is (elsősorban Sjögren-betegség renalis manifestációja lehet). A vér alacsony pH értéke, alacsony bikarbonát koncentráció és normális vérgázértékek alapján metabolikus acidózist vélemeztek. Ennek II-es típusát – amely a proximális tubulusokat érinti – sosem kíséri nephrocalcinosis, míg I-es típusának –, ahol a distalis vesetubulusok érintettek – NK kísérője lehet. A RTA I-ben fokozott a bikarbonát veszteség, valamint a H<sup>+</sup>-ATP-áz hiánya következtében károsodik a proton kiválasztás, fokozódik a K<sup>+</sup>-szekréció, melynek következménye a hypokalaemia és a szisztémás acidózis ellenére a magas vizelet pH, mint jelen esetben is (6,5). Az acidózis miatt a csontokból Ca és P mobilizálódik. Ezen túl a fokozott citrát reszorpció révén a proximális tubulusokban a citráttal együtt az antilithogén molekulák kiválasztása is csökken. Ezek együttesen teremtik meg a vesekövességet és a nephrocalcinosis feltételeit. Emiatt a szerzők RTA I-ben K-citrát alkalmazását ajánlják, mivel ez pótolja a káliumot, korrigálja az acidózist és fokozza a citrát kiválasztását. E szert a bemutatott beteg esetén maguk is eredményesen alkalmazták.

Kiss Emese dr.

**Carney-komplexum esete.** Scherer, K. és mtsai (Klinik und Poliklinik für Innere Med. II., Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Herznahe Gefäßschirurgie und Klinik und Poliklinik für Dermatologie des Klinikums der Universität Regensburg, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 972.

A szív primer tumorai közül a benignus pitvari myxoma külön entitás és 55%-os arányával a legnagyobb alcsoportnak felel meg, viszont echocardiographiával könnyen felismerhető. A legtöbb esetben sporadikus formában jelenik meg, leggyakrabban az 5. évtizedben, de familiáris előfordulása ugyancsak ismert. A myoxid tumorok viszont egyéb szervekben, pl. az emlőben, a mesenteriumban, a perifériás idegrendszerben, a bőrben és a nyálkahártyákon is előfordulhatnak. Az 57 éves nőbeteget a bal pitvar tumora miatt utalták be. Az egyik intézetben j. o. centrális facialis paresis és syncope miatt vizsgálták. A beteg elmondja, hogy néhány hete időnként szédül, és ilyenkor el is szokott esni. Hónapok óta lépcsőn járáskor fullad, szívdobogást érez, viszont ízületi panaszai nem voltak. Közel 20 éve alhasi tumor miatt operálták, aminek eredetéről és szövettanáról nincs tudomása. A családi anamnéziszből említésre méltó édesanyjának hirtelen szívhalála 56 éves korában, akinek a bőrén ugyancsak pigmentált csomók fordultak elő.

A beteg bőrén igen sok szemölcs látható, elsősorban az arcon, az ajkakon és a hátsó dekoltáznak megfelelően, emellett apró fibromaszerű lágyrésztumorok a jobb szemhéjon, a bal fülkagylón és b. o. glutealisán. Az első szívhang dobbanó jellegű, az Erb-ponton halk dyastolés a csúcson viszont hangos systolés zöreje. RR: 110/80 Hgmm. Jobb oldali facialis paresis, pozitív Babinski. Emellett a has bal felső harmadában fájdalmat jelez, ahol rezisztenciát tapintottak. Differenciáldiagnosztikailag kombinált mitralis vitium és agyi embolisatio vetődött fel; a multiplex lágyrésztumorok viszont szív tumor lehetőségét vetették fel. A laboratóriumi leletek közül kiemelendő a mérsékelt fokú hypochrom anaemia (Hb. 9,8 g/dl), mérsékelt thrombocytosis és relatív lymphocytopenia; a C-reaktív protein 26,4 mg. Endokrin tumorra utaló eltérést nem találtak.

A kiegészítő vizsgálatok szerint sinustachycardia észlelhető min. repolarizációs zavarral és a 24 órás monitorozás alkalmával sem találtak nagyobb fokú ventricularis ritmuszavart, sem brady-tachycardiát. A transthoracalis és transoesophagealis EEG a jobb pitvar vetületében sza-

bálytalan kontúrokat derített fel, melyek közül a legnagyobb karfiolszerű  $4 \times 4$  cm-es széles alapja a fossa ovalis mellett volt észlelhető és dyastolében a bal kamrába prolábált. Ezenkívül kisfokú mitralis elégtelenség és az aortabillentyű nem coronáriás vitorláján mérsékelt sclerosis derült ki. A praeoperatív coronaria-angiographia a jobb pitvari tumoron kívül a következő funkciókat találta: ejectionis frakció 64%, art. pulmonalis nyomás 32/10/14 Hgmm (norm. felett), pulm. kapilláris nyomás 10 Hgmm, a szív percvolumen 3,8 l/min. A bal kamrát nem szondázták, a bal coronaria normális volt, a jobb oldali viszont hypoplasiás. CT-vel a bal kisagyi féltekében multiplex, kis ischaemiás laesiók látszóttak, a középgyagban és a bal thalamusban hasonló elváltozások, melyek embóliáknak felelhetnek meg; emellett corticalis és subcorticalis atrófia derült ki. További vizsgálatokkal b. o.-on cisztikus petefészek-tumor, feltehetően áttörve a húgyhólyag fundusát, emellett széles alapú praesacralis tumor derült ki, ami a rectum falához tapadt. A mammographia és a gastroscopia negatív volt. Thoracotomia alkalmával a két pitvarban összesen 4 tumort találtak, melyek közül a legnagyobb  $3 \times 3$  cm-esnek bizonyult; ezt teljesen sikerült eltávolítani, a jobb pitvari septum és a bal pitvar egy részének a reszekciójával együtt. A tricuspidalis billentyű-anuluson mogyorónyi, az AV-csomó közelében talált és a bal pitvari anulus melletti cseresznyemag nagyságú a jobb pitvarba áttörő tumorokat reszekálták; a műtét tricuspidalis DeVega plasztikával fejeződött be. A műtét után perzisztáló másodfokú AV-blokk miatt (Wenckebach 2) VDD pacemakert ültettek be. Eltávolították a bal fülkagylóban talált lágyrésztumorokat is, melyek cutan myxomának feleltek meg. Az alhasi tumor vizsgálatától és kezelésétől a beteg elzárkózott. Carney-komplex irányában végzett vizsgálatok a beteg testvéreinél és lányánál negatív eredménnyel zárultak.

A Carney- (C.) szindrómát 1980-ban írták le először a következő tünetekkel: melanocytás szemölcsök, pitvari myxomák, myxoid neurofibromák, ephelidek (NAME). Öröklésmentes autosomalis domináns, egyes esetekben halmozottan keletkeznek. Ide számíthatók multiplex cardialis

myxomák, a bőr és a nyálkahártyák myxoid tumorai, myxoid adenomatosis az emlőben és multiplex centofacialis hiperpigmentáció (ephelidek, szemölcsök), endokrin tumorok miatt Leydig-sejtes, Sertoli-sejtes és heretumorok, nodularis adrenocorticalis hyperplasia (Cushing-kórt okozhat) és a hypophysis növekedési hormon termelő tumor. Előfordul, hogy más szervekben is keletkeznek tumorok, pl. psammomás és melanocytás Schwann-sejtes daganatok. A betegek a legtöbb esetben gyermekek v. fiatal felnőttek. A bőrelváltozás és cardialis myxoma rendszerint multiplex az endokrin tumorok viszont kétoldaliak. Carney szerint a feltételes diagnózishoz legalább két, a biztoshoz pedig három cardinalis tünet szükséges. A különböző elváltozások nem jelentkeznek egyszerre, akár 30 év is eltelhet közöttük. Bizonyos szempontból hasonló, de nagyfokban eltér a familiáris endokrin neoplasmától (MEN-sy.), a Peutz-Jeghers-szindrómától, a Leopard-szindrómától (szemölcsök, nyálkahártya elváltozások nélkül, ingerképzesi zavar, hypertelorismus, pulmonalis-stenosis, genitáliák fejlődési rendellenességei, a növekedés elmaradása és sükettség). Ezekben a betegségekben is kimutatható az autosomalis domináns öröklésment.

1996-ban *Stratakis és mtsai*-nak sikerült a C.-komplex gént a 2. kromoszóma rövid karján lokalizálni (2p16), jóllehet eddig nem azonosították. Az első fokú rokonság vizsgálata mindenképpen szükséges, hiszen a C.-betegség többféle megnyilvánulása az életet veszélyeztetheti. Elképzelhető, hogy az ismert beteg régebben operált alhasi tumora myxoma volt. Myxomák a fülkagylóban roppant ritkán fordulnak elő, de C.-komplexumban akár 14%-ban. Megfordítva a fülkagyló myxomáinak 95%-a iránymutató és értelemszerűen C.-komplexumra utal.

Bán András dr.

## Alkohológia

**Vörösbőr eredetű polifenolok in vivo csökkentik az alacsony fajsúlyú lipoproteinek (LDL) oxidációval szembeni érzékenységét.** Nigdikar, S. V. és mtsai (Whitehall House, Granhams

Road, Great Shelford, Cambridge CB2 534, UK): Am. J. Clin. Nutr., 1998, 68, 258.

A szerzők a Francia paradoxon elnevezést nyert megfigyelésből kiindulva, miszerint a mérsékelt vörösbort fogyasztás csökkentheti a coronariás szívbetegségek kockázatát.

Két különböző humán vizsgálatban tesztelték a vörösbort eredetű polifenolos vegyületek hatását az alacsony fajsúlyú lipoproteinek oxidációval szembeni érzékenységére. Az első vizsgálatban az öt csoportba osztott egészséges önkéntesek két héten keresztül naponta 375 ml vörösbort, vagy 375 ml fehér bort, vagy 1 g, 375 ml vörösbortból származó, kapszulázott, alkoholmentes polifenolt önmagában, vagy 375 ml fehér borban feloldva, valamint kontrollként 40 g alkoholt tartalmazó egyéb alkoholos italt (vodka polifenolmentes limonáddal) fogyasztottak. A plazma LDL szeparálása ultracentrifugálással, az LDL EDTA-mentesítése dialízissel történt.

A humán LDL-frakció rézionokkal katalizált oxidációját a vörösbort, a kapszulázott vörösbort eredetű polifenolok, valamint a fehérborban oldott vörösbort eredetű polifenolok fogyasztása szignifikánsan visszaszorította a kiindulási állapothoz viszonyítva. Ezekben a csoportokban szignifikánsan csökkent a plazmában a lipidperoxidáció mértékét jelző malondialdehid, a konjugált diének és a lipid peroxidok mennyisége, valamint emelkedett a plazma és az LDL-frakció polifenol-tartalma. Fehér bor fogyasztása után a szérumban enyhén emelkedett a malondialdehid szintje, míg a kontroll alkoholos italnak a vizsgált paraméterek tekintetében nem volt hatása.

A HDL-koleszterin szint valamenyeni alkoholos ital fogyasztása esetén enyhén emelkedett. A második vizsgálatban az önkéntesek három csoportja két héten keresztül naponta 1 g, vörösbortból származó polifenolt tartalmazó alkoholmentes italt, vagy 2 g, vörösbort eredetű kapszulázott polifenolt, vagy 1000 IU (671 mg) RRR- $\alpha$ -tokoferolt (E-vitamin) fogyasztott. A naponta elfogyasztott 1 és 2 g polifenol szignifikánsan növelte az LDL ellenállóképességét a rézionokkal katalizált oxidációjával szemben az alapállapothoz viszonyítva, függetle-

nül attól, hogy a polifenolos vegyületek bevitelére ital vagy por (kapszula) formájában történt. A napi tokoferol szükséglet közel hatszorosának elfogyasztása a vörösbort polifenolok hatásához viszonyítva további 4–5-szörös mértékű növekedést eredményezett a LDL-koncentrációval szembeni ellenállóképességében.

A nemzetközi irodalmi adatok a vörösbort kardioprotektív és antioxidáns tulajdonságával kapcsolatosan nem egybehangzóak, ezért számos munkacsoport megkérdőjelezi a Francia paradoxon létét. Jelenleg még nem tisztázott, hogy a vörösbort eredetű polifenolok milyen mértékben és milyen mechanizmus szerint szívódnak fel, és az sem tisztázott, hogy feltételezett egészségvédő hatásuk vajon antioxidáns aktivitásuknak köszönhető-e.

Jelen közlemény szerzői több humán vizsgálatot hasonlítottak össze az elfogyasztott bor eredete és minősége, a vizsgált paraméterek, és az alkalmazott módszerek vonatkozásában, különös tekintettel az LDL szeparálására és tisztítására, valamint az oxidációval szembeni ellenállóképesség tesztelésére alkalmazott módszerre. Megállapításaik szerint jól összeállított vizsgálati protokollal és helyesen megválasztott vizsgálati módszerekkel, relatív nagy létszámú populáción elvégzett humán vizsgálatok eredményei adhatják meg a végső választ a vörösbort eredetű polifenolos vegyületek CHD prevencióban betöltött szerepére vonatkozóan.

Lugasi Andrea dr.

## Diagnosztikai kérdések

**Dyspnoe: a szív vagy a tüdő betegségét jelzi?** Mohnssen, S. R. és mtsai (Dept. Editor of Clinical Problems in Cardiopulmonary Disease, Indianapolis): Chest, 1998, 113, 1705.

Egy betegbemutató kapcsán a konzílium véleményét ismerteti a közlemény. A 66 éves, 55 kg-os, dyspnoes nőbeteg egy éve lobectomián esett át carcinoma miatt. A nyugalmi vizsgálatok rheumás eredetű mitralis stenosis (1,5 cm<sup>2</sup>) és mérsékelt regurgitációt, megvastagodott aorta billentyűket 40 Hgmm-es grádienssel, nagyobb

bal kamrát, a nyugalomban 46, a terhelés csúcán 52%-os ejekciós frakcióval, 1,36 literes vitálkapacitást (a műtét előtt 2,2 liter volt) és 1 literes FEV<sub>1</sub>-et, az elvárt érték csupán 38%-át elérő DL<sub>CO</sub>-t, pitvarfibrillációt, 52-es frekvenciájú pulzust mutattak.

A spiroergometriás terhelés csupán 29 Wattig volt emelhető a dyspnoe miatt (várt: 88 Watt). A bemutatott két ábra szerint az oxigénpulzus egyáltalán nem, az oxigénfelvétel alig emelkedett a terhelés növekedésével, a maximális értékek 3,4 ml/ütés, illetve 0,52 liter/perc voltak, 163-as maximális pulzus, 40 literes percventiláció, 92-ről 88%-ra csökkenő oxigénszaturáció mellett. A VD/VT (számítása: PaCO<sub>2</sub> mínusz PECO<sub>2</sub>)  $\approx$  3 körüli, igen alacsony értéknek adódott – nem történt brachialis katéterezés.

A konzultáció összegezése: a restrikció nagyobb, mint amennyit a lobectomia szokott okozni (20%). Ezt és a DL<sub>CO</sub> nagyfokú csökkenését a mitralis billentyűhibák okozta pulmonalis hypertonia magyarázza. Az 55 kg-os beteg nyugalmi oxigén felvétele (becslés: MET  $\times$  kg) nem lehet 500 ml körüli érték, így a nem emelkedés csak látszólagos. Ha láthatnánk a CO<sub>2</sub> ürítés viselkedését a terhelés alatt, az bizonyára jelezte a laktacidózist (minden mmol tejsav 22 ml CO<sub>2</sub>-t űz ki a bikarbonát pufferből). A normális hemoglobin szint esetén 15 ml/dl-es arteriovenosus oxigénkülönbséget figyelembe véve az 52-ről 163-ra megnőtt pulzus és nem növekvő oxigénpulzus nagyon alacsony verőterfogatra utal. A VD számításához nem a végkilégzési, hanem az arteriális szén-dioxid tenziót kell használni a terhelés alatt, hacsak mód van erre. A nagyon magas VO<sub>2</sub>/VE arány hatalmas légzési munkára utal. A spiroergometria nagyon hasznosan egészsíti ki a nyugalmi klinikai vizsgálatokat.

Apor Péter dr.

**A thyroxinkötő globulin változásai: a pajzsmirigyműködés diagnosztika csapdái. Áttekintés.** John, M. R. és mtsai (Innere Med. I., Abt. Endokrinologie und Stoffwechsel. Med. Universitätsklinik Heidelberg; Med. Klinik Endokrinologie, Univ. Würzburg; Laborärztliche Gemeinschaftspraxis, Heidelberg): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 1219.

A klinikai-kémiai pajzsmirigyműködés diagnosztikának két alapvetően különböző célja van: a pajzsmirigy funkció zavarának kizárása vagy kimutatása. A funkciózavar kizárására – pl. egy jódtartalmú kontrasztanyag alkalmazása előtt –, legtöbbször elegendő a thyreotrop hormon (TSH) meghatározása. A funkciózavar kimutatásához, pajzsmirigybetegség gyanúja esetén, a TSH meghatározása mellett szükség van a thyroxin (össz-T<sub>4</sub>), ill. trijódthyronin (össz-T<sub>3</sub>) és az involvált transzportfehérjék, ezek között is a legfontosabb a thyroxin kötő globulin (TBG) meghatározására is. A primer ellátásban elegendő az anyagcsere-aktív, szabad pajzsmirigy-hormon frakciók közvetlen immunológiai meghatározása szabad T<sub>4</sub> (sz T<sub>4</sub>), ill. szabad T<sub>3</sub> (sz T<sub>3</sub>) – assayjel. Komplex betegségekben, heparinkezelés esetében és súlyos betegeknek előnyben kell részesíteni a szabad pajzsmirigy-hormon frakció értékelésekor az indexmódszert az össz-T<sub>4</sub> (TBG, ill. össz-T<sub>3</sub>) TBG hányados segítségével.

**A thyroxin anyagcsereje.** A T<sub>4</sub> a pajzsmirigy folliculushámsejtjeiben képződik a TSH circadian ritmusban oszcilláló stimulációjára. Szekréciója után három szérumszintű transzportfehérjéhez kötődik: TBG, transthyretin (TTR; korábban: „T<sub>4</sub> kötő praealbumin”) és albumin.

A T<sub>4</sub> előanyaga a bioaktív 3,3',5'-trijódthyroninnak (T<sub>3</sub>), amely a barna zsírszövetben és a májban keletkezik belőle deiodáció útján. Az össz-T<sub>3</sub> 0,3%-a kering a vérben szabad formában, csak ez a kis frakció bioaktív és felelős az anyagcsereért. Sejt szinten a T<sub>3</sub> a pajzsmirigy hormonfüggő gének expresszióját szabályozza T<sub>3</sub>-receptorokhoz való kötődés útján, egyébként pedig sokféleképpen avatkozik bele a szervezet anyagcserejébe és energiaháztartásába. A T<sub>4</sub> és T<sub>3</sub>-at szelénfüggő deiodázok bontják le különböző szövetekben inaktív „reverz” T<sub>3</sub>-ra, ill. 3,5-T<sub>2</sub>-re.

Még nem teljesen tisztázott annak a szabályozása, hogy a hormonok miként kötődnek a májban képződő transzportfehérjékhez és hogyan válnak szabaddá. A szabad hormonok koncentrációja a vérben, függetlenül a transzportfehérjék koncentrációjától, általában konstans disszociációs egyensúlyban van, amiből a transzportfehérjék puffer, ill. reservoir szerepe lehet következtetni.

Az össz-T<sub>4</sub> vagy össz-T<sub>3</sub> meghatározására irányuló mérési eljárások koncentráció ingadozásnál vagy a transzportfehérjék mutációja következtében megváltozott kötődési affinitásakor, hamis képet adhatnak az anyagcsere helyzetéről. Ezért, ha a hormonmeghatározás eredménye nem áll korrelációban a beteg klinikai képével, a kötőfehérjék megváltozásának a gyanúja merülhet fel. Csak hyperthyreosisban (pl. Basedow-kór, ritkán előforduló, TSH-t termelő adenoma) nő a szabad pajzsmirigy-hormon mennyisége és hypothyreosisban csökken.

**Mérési eljárások a szabad pajzsmirigyhormon frakciók értékelésére.** A pajzsmirigyműködés zavarának a kimutatására a rutin diagnosztikában használatos szabad hormon frakció meghatározások (pl. egyensúly-dialízis vagy ultrafiltráció) mellett két különböző elv van érvényben, amelyek különféle hibaforrásokkal bírnak.

**Szabad T<sub>4</sub> és szabad T<sub>3</sub> assay.** A közvetlen immunológiai kimutatás ma leginkább egy, ill. két lépésben történik, a gyakorlatban klinikai és módszertani problémák vetődnek fel. **Klinikai problémák:**

– Régóta ismert, hogy heparinkezelés alatt álló betegeknek tévesen magas sz T<sub>4</sub> értékek adódnak, amelyek nem egyeznek a klinikai képpel. Ezek műtermékek, amelyek szabad zsírsavak képződésével függnek össze.

– Nemrég három, kereskedelemben kapható sz T<sub>3</sub> assay (ACS: 180 sz T<sub>3</sub>, Ciba-Corning Diagnostics; Amerlex-MAB-sz T<sub>3</sub>, Johnson & Johnson, Amersham, UK; Vidas sz T<sub>3</sub>, Biomérieux) összehasonlításakor megfigyelték, hogy azok intenzív osztályos veseelégtelenségben és amidaron terápiaiban részesülő, egyébként euthyreoticus („euthyroid sick syndrome”) betegeknek tévesen magas, de tévesen alacsony értékeket is adtak.

– Különösen a ritka familiáris dysalbuminaemiás hyperthyroxinaemia és az ugyancsak ritka transthyretin-asszociált hyperthyroxinaemia esetében a két közvetlen immunológiai kimutatásnál halmozottan adódnak téves sz T<sub>4</sub> és sz T<sub>3</sub> értékek. **Módszertani problémák:**

– A sz T<sub>4</sub> és sz T<sub>3</sub> nem specifikusan kötődik a használatos reakcióedények falához, ezáltal ez a része a hormonnak kiesik a kimutatásból, aminek az

eredménye túl alacsony mérési koncentráció.

– Sok előállító cég assayje esetében megállapítható, hogy a mérési értékek a szérumban jelenlévő kötőfehérjék koncentrációjától függenek. Minél nagyobb a fehérjéhez kötött T<sub>4</sub> koncentrációja, annál nagyobb értéket ad gyakran a szabad hormonfrakció mérése is.

– Egyébként is a különböző szármaszú assayjek minőségi jellemzői nagyon eltérőek. Részben szerepet játszanak ebben egyes betegek szérumban jelenlévő pajzsmirigyhormon „kötési konkurrensok” (pl. szalicilátok, phenylbutazon, diclofenac, furosemid).

Összefoglalva megállapítható, hogy a használatos assayjek még távol vannak a standardizált szabad hormon assay fogalmától. Ezért, ha a nyert értékek sem a beteg klinikai képéhez, sem a TSH értékéhez nem illelnek, gondolni kell a kötőfehérjék, különösen a TB változásaira. (Részletes táblázat a megnövekedett, ill. csökkent TBG koncentráció okairól). Ésszerű ilyenkor egy kiegészítő TBG meghatározást is elvégezni, továbbá ajánlatos a beküldő laboratóriumot a beteg életkoráról is megkérdezni.

**Össz-T<sub>4</sub>/TBG és össz-T<sub>3</sub>/TBG hányados.** Az indexmódszernek a szabad pajzsmirigyhormon frakciók értékelésére hosszú hagyománya van, mivel utóbbiak mérésére csak mintegy 15 éve állnak rendelkezésre érzékeny és gyors eljárások. Ha az össz-T<sub>4</sub> (T<sub>4</sub>)/TBG hányados a normális tartományba esik, arra lehet következtetni, hogy a szabad hormon is a normális tartományon belül van és a beteg euthyreoticus.

Különleges előnyvel jár e módszer a kötőfehérjék megváltozásakor, mivel az legtöbbször az össz-hormon koncentráció egyértelmű emelkedésével vagy csökkenésével jár együtt. Terhességben pl. az össz-T<sub>4</sub> és TBG koncentráció mintegy háromszorosára nőhet és ezek a terhesek az össz-T<sub>4</sub> (T<sub>4</sub>)/TBG hányados kiszámításakor korrekten euthyreoticusnak bizonyulnak. Az intenzív osztályok betegeinek 30–50%-ánál alacsony össz-T<sub>4</sub>, össz-T<sub>3</sub> és sz T<sub>3</sub>-assay értékek találhatók, ezek a betegek gyakran klinikailag euthyreoticusok („euthyroid sick syndrome”). Az egyidejűleg majd mindig fellépő TBG csökkenés következtében az össz-T<sub>4</sub>/TBG és össz-

T<sub>3</sub>/TBG hányados meghatározásából is erre lehet következtetni.

Ennek a módszernek is megvannak a maga technikai-analitikai csapdái. Ha pl. különösen nagy a TBG csökkenése, akkor a többi kötőfehérje jelentősége nő, és az össz-T<sub>4</sub> egyre inkább megközelíti az ezen fehérjékhez kötött frakció mennyiségét. Ezért a hányados különösen nagy lesz, és hyperthyreosist színel. A beteg klinikuma a TSH meghatározással együtt azonban azt tükrözi, hogy a többi kötőfehérjék is abban a helyzetben vannak, hogy euthyreoticus szabad hormon frakciót tudnak fenntartani. Ezeknél a betegekél öröklődő TBG csökkenésre lehet gyanakodni, aminek azonban nincs betegségértéke.

Különösen ritkán fordul elő, hogy a TBG-nak pajzsmirigyhormon kötő defektusa van. Bár ez a TBG immunológiailag kimutatható, nincs már relevans transzportképessége. Ilyenkor az indexmódszert nem lehet alkalmazni, és az euthyreosist TSH- és sz T<sub>3</sub>, sz T<sub>4</sub> assayje kell kimutatni.

Meg lehet tehát állapítani, hogy kötőfehérje változásoknál az össz-T<sub>4</sub> (T<sub>3</sub>)/TBG hányados jobb diagnosztikai szelektálással bír a pajzsmirigyműködés értékelésében, mint a szabad hormon frakciók közvetlen meghatározása a forgalomban lévő sz T<sub>4</sub> és sz T<sub>3</sub> assayjekkel.

*Ésszerű eljárás a pajzsmirigyműködés állapotának az értékelésére.* Magától értetődő, hogy csak azokat a pajzsmirigyhormon paramétereket kell meghatározni, amelyek a kérdés felvetés szempontjából fontosak. Az „American Thyroid Association” 1990-ben állapította meg az orientálódó pajzsmirigy diagnosztika irányelveit.

Hyperthyreosis gyanúja esetén a basális TSH meghatározása mellett a sz T<sub>3</sub>-t az össz-T<sub>3</sub>/TBG hányadosból kell értékelni, ill. sz T<sub>3</sub> assay-val meghatározni. Így egyrészt az egyéb hyperthyreosisokon kívül a ritkább, mintegy 10%-ban előforduló T<sub>3</sub>-hyperthyreosisok is megbízhatóan felismerhetők, másrészt nem lesznek diagnosztizálva olyan, sz T<sub>4</sub> érték növekedéssel járó műtermék hyperthyreosisok, amilyeneket az amiodaron szedése, ill. az L-T<sub>4</sub> szubsztitúciós terápia idéz elő, és amelyek normális sz T<sub>3</sub> értékkel és euthyreosissal járnak együtt.

Hypothyreosis gyanújának a felmerülésekor, az iránymutató basális

TSH meghatározása mellett, el kell végezni az anyagcsere-aktív sz T<sub>4</sub> hormon frakció értékelését. Ez jobban visszatükrözi az aktuális hormontermelést, mint a sz T<sub>3</sub> hormon frakció meghatározása. A szubklinikai primer hypothyreosis gyanúját is első sorban ismételt TSH mérésekkel kell megerősíteni változatlan normális össz-T<sub>4</sub>/TBG hányados esetén.

Az L-T<sub>4</sub> szubsztitúciós terápiaiban célként a normális tartományban elhelyezkedő TSH-ra kell törekedni, ez kb. 4–6 hét alatt érhető el, eközben a sz T<sub>3</sub> meghatározásával lehet az anyagcsere helyzetet figyelemmel kísérni.

Különösen akkor – pl. sekunder vagy tertier hypothyreosis esetében –, ha a TSH működési paraméterként kiesik, van nagy jelentősége a bioaktív T<sub>4</sub>- és T<sub>3</sub>-szint helyes értékelésének.

*M. Odorfer Magdolna dr.*

## Endoscopia

**Klinikai és patológiai minőségbiztosítás a gastroenterológiában és a hepatológiában.** (Beszámoló az ausztriai Gastroenterológiai Társaság és az ausztriai Patológus Társaság érdekegyeztető tárgyalásáról), WRBA. F., Z. Gastroent., 1998, 36, 917.

A pontos diagnosztika és az ésszerű terápia alapfeltétele a szoros együttműködés patológusok és klinikusok között. Az ausztriai Gastroenterológiai Társaság és a Patológus Társaság közös ajánlásokat dolgozott ki, hogy a jövőben hatékonyabb legyen a szakterületek közötti kapcsolat.

A konszenzus a következő témákra terjed ki. Általános ajánlások klinikusok és patológusok számára a biopsziás anyagok beküldéséről és feldolgozásáról. Ennek lényeges eleme, hogy a beküldőnek mellékelnie kell a beteg rövid anamnéziséét (pl. XY jelen betegség, alkalmazott terápia, egyéb ismert betegség), az endoszkópiás leletet és a célzott kérdésselvetést. Nyálkahártya mintát 8–10%-os formalinban fixáltan kell beküldeni, a különböző területekről származó mintát külön csomagolva. A citológiai mintát levegőn szárítva vagy még nedvesen fixálva kell beküldeni. A patológus a biopsziás anyagból 8–10 haematoxylin-eosinnal festett met-

szetet, szükség esetén egyéb speciális (hisztokémiai, in-situ-hibridizáció, molekulárbioológiai) vizsgálatokat készítt. A citológiai minták festése May-Grünwald-Giemsma/Papanicolau szerint történik.

Speciális ajánlások hosszú sora írja elő pontosan, anatómiai képletek szerint csoportosítva az endoszkópos mintavétel helyét, annak körülményeit és hogy a feltételezett diagnózis ismeretében milyen kiegészítő vizsgálatok szükségesek.

Példaképpen a gyomor endoszkópos vizsgálatára vonatkozó speciális kritériumok a feltételezett diagnózisok szerint a következők.

1. *Gastritis*: diagnózisalkotás az antrumból és a corpusból vett két biopsziás minta szövettani elemzésével. A makroszkópos kép alapján, egyéni elbírálás szerint a fundusból is lehet mintát venni. Szabadon választható a gyors ureázteszt elvégzése is. Megfelelő indikációval hasznos lehet egy ülésben a duodenumból is biopsziás mintát venni. A gyulladással járó változás diagnózisát a „Sydney-beosztás” szerint kell megalkotni, ezenkívül le kell írni, van-e lymphaticus hyperplasia. Gastritis és fertőzések (baktérium, gomba) vizsgálatok Giemsa-, PAS- vagy ezüsfestés javasolt. Fontos kiemelni, hogy endoszkópos vizsgálatnál, ha makroszkóposan egyértelműen látszik a gyulladás, akkor nem kell rutinszerűen biopsziás mintát venni.

2. *Ulcus ventriculi és neoplasiák*: tumorgyanús elváltozásoknál 5–10 mintát kell venni a szélről, és egy-kettőt a kifeléyesedett rész alapjáról. Nagyobb multiplex polipok, amelyek szövettani vizsgálattal nem sorolhatók be egyértelműen a hyperplasticus polipok közé, észben eltávolítandók. Mind fekély, mind tumor gyanújakor kötelező a *Helicobacter pylori* baktérium vizsgálata.

Neoplasiáknál (különösen Non-Hodgkin-lymphománál) a hisztokémiai és immunhisztokémia festés választható. Malignus lymphománál ezenfelül meg kell határozni a B- és T-sejtek arányát, a klón típusát ( $\kappa$ - és  $\lambda$ -könnyüláncok), és pancytokeratin-antitestekkel a lymphoepithel károsodását. A patológiai véleménynek tartalmaznia kell a szövettani beosztást, a gradinget, a staginget, mindezt a WHO, az UICC (International Union against Cancer) és az ACO (Ausztriai



Sebésztaársaság Sebészeti Onkológia Munkaközössége) ajánlásai szerint. Ha a tumorogyanús elváltozás szövettanilag negatívnak bizonyul, akkor meg kell ismételni a mintavételt, vagy ha lehetséges, akkor el kell távolítani a kérdéses részt. Primer diffúz infiltráló és primer intramuralis tumornál első biopszia esetén elég kicsi találati aránnyal lehet számolni. Dysplasiáknál ismételt biopsziával az esetleges carcinoma kizárandó.

Ez a kiragadott példa jól szemlélteti a lényeges alapelveket, és érzékelteti a patológus és a klinikus együttes feladat- és felelősségvállalását egy közös cél érdekében.

*Veres Amarilla oh.*

## A gyakorlat kérdései

**A kísérleti adatoktól a gyakorlati ismeretekig: minőségi tanulmány arról, hogy a gyakorló orvosok hogyan férnek hozzá és használják fel a statin szerekről szóló bizonylatot hypercholesterinaemiás betegek kezelésében.** Fairhurst, K., Huby, G. [Dept. of Community Health Sci. (General Practice), Univ. of Edinburgh, Levinson House, Edinburgh EH8 9DX, United Kingdom]: *BMJ*, 1998, 317, 1130.

A Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) értékelésére többek között a *Lancet*-ben is sor került (1994, 344, 1383–1389). A vizsgálatok eredményeként a koleszterinszintet csökkentő statin készítmény lényegesen befolyásolta a koszorúér okozta halálozást, és az eltelt néhány évben e készítmények polgárjogot is nyertek a koszorúér-betegségek lehetséges megelőzésére az emelkedettebb koleszterinszint csökkentése által. Az e típusú szereket igen elterjedten, használják az elsődleges és a másodlagos megelőzésben is.

Edinburgh-i szerzők jelen tanulmányukban azt vizsgálták, hogy a gyakorló orvosok Skócia bizonyos területein (Lothian) a kísérleti adatok eredményének felhasználásával saját gyakorlatukba hogyan tudták átültetni a simvastatin alkalmazását. A skandináv tanulmánnyal csaknem egyidőben, 1 évvel később jelent meg egy hasonló célkitűzésű tanulmány eredménye koszorúér-betegség megelőzé-

séről pravastatin nevű szerrel hypercholesterinaemiás férfiakon (*Shepherd, J. és mtsai*: *N. Engl. Med.*, 1995, 333, 1301–1307). Ez a tanulmány Skócia nyugati részén történt megfigyelések alapján készült, a kezdőbetűk alapján rövidítése WOSCOPS. Mindkét tanulmány szerint a statin készítmények 30%-kal csökkentették a myocardialis infarctus kockázatát. Ennek a két tanulmánynak az adatai álltak többé-kevésbé rendelkezésre annak a 24 gyakorló orvosnak, akiket a szerzők megkérdeztek kérdőíves módszer segítségével. A 24 orvostól többen dolgoztak közös praxisban, a résztvevők közül 11 volt nő.

Arra a kérdésre, hogyan sikerült a 3–4 évvel korábban közzétett és világszerte ismertté vált kísérleti adatokat saját gyakorlatukban alkalmazni, a válaszok korántsem voltak egyértelműek. A megkérdezettek többsége ugyan hallott arról, hogy az alkalmazott statin készítmények kedvezően befolyásolták a hypercholesterinaemiát, de arról már kevésbé voltak tájékozottak, hogyan lehet megoldani a preventíót, főként az elsődleges formáját. Többen panaszkodtak arról, hogy a terápiás kísérletről van ugyan tudomásuk, de a következtetésekkel már többen nem voltak tisztában (tulajdonképpen azok kapják-e, akiknek még nincsen koszorúér-betegségük, csak a koleszterinszintjük magas, vagy kizárólag hypercholesterinaemiás koszorúér-betegek). Azt róják fel hibaként, hogy a helyi egészségügyi hatóságoktól nem tudtak a statinok gyakorlatba való átültetéséről pontos információkat kapni, inkább olyan tanácsokat kaptak, melyek a kezelésre szoruló betegek szociális és anyagi vonatkozásaira utaltak, mintsem az elsődleges megelőzésre. Nem volt tehát egységes egyetértés abban a tekintetben sem, tulajdonképpen kik kapják e szereket. Többen megemlézték ugyan, hogy a gyógyszergyárak képviselői is tájékoztatták őket, de ezekben a tájékoztatásokban a gyakorló orvosok egy része bizonyos elfogultságot vélt felfedezni. Olyan stratégiát kell tehát kialakítani, amely megkönnyíti az ilyen nagy horderejű vizsgálatok eredményének átültetését a gyakorlatba és nem tér el az eredeti célkitűzéstől.

*Iványi János dr.*

**Az étvágycsökkentők által okozott szívbillentyű-eltérések kockázata.** Baird, I. M. (1 Fairbourne, Cobham, Surrey): *Lancet*, 1998, 352, 1403.

Az étvágycsökkentő gyógyszereket catecholamin úton (phentermin) és serotonin úton (fenfluramin, dexfenflueamin) ható csoportokra osztják. A szívbillentyűhibák és az együtt adott fenfluramin és phentermin étvágycsökkentők közötti összefüggést *Connolly és mtsai* írták le 1997-ben 24 nőben, akiknek korábban nem volt szívbetegségük. E betegek közül 5 szívműtéten esett át. Szövettanilag a billentyűelváltozások a carcinoid szindrómában szokásosnak feleltek meg, amit először 1995-ben írtak le. Az egyetlen különbség a carcinoid szindrómában észlelhető és a serotonin úton ható étvágycsökkentők által okozott szívbillentyűhibák között az, hogy az előbbi a jobb szívfélre korlátozódik.

Az amerikai Food and Drug Administration úgy kommentálta az esetet 1997-ben, hogy az általuk megkapott adatok szerint a fenfluramin és a vele szoros rokonságban álló dexfenfluramin szedők elfogadhatatlan rizikónak vannak kitéve. A fenfluramin és a dexfenfluramin azonnal bevonták mind az Egyesült Államokban, mind Angliában 1997 szeptemberében. 1996-ban az USA-ban 18 millió receptre írták fel ezt a gyógyszert, és a kis számú jelentett billentyűhibáról nem derült ki világosan, hogy kialakulásuk vajon valóban a gyógyszerhasználat következménye volt-e. A billentyűhiba sokkal valószínűbben alakult ki, ha a phentermin és a fenfluramin együtt szedték. Ezen gyógyszer indukálta billentyűhibák előfordulási gyakorisága és természetes lefolyása a korábban egészséges obes felnőttekben nem volt tisztázott.

Vita kerekedett az 1998-ban tartott Nemzetközi Obesitas Konferencián, ahol a diétás pirulák hatásáról ellentmondó beszámolók hangzottak el. A Framingham populáció kezelt betegeinek echokardiográfiás vizsgálata azt mutatta, hogy körükben nem volt valószínűbb a szívbetegség előfordulása, mint a kontroll személyekben, de két másik vizsgálócsoport az echokardiográfiás elváltozások 24 és 21%-os előfordulási arányát találta a fenfluraminnal kezelt kövér betegek körében.

Három nagyobb tanulmány megerősítette a fenfluramin és dexfenfluramin kezelés és a szívbillentyűhibák közötti kapcsolatot. A kockázat mérteke azonban bizonytalan marad. *Weissmann, N. J. és mtsai* randomizált, kontrollált tanulmányában dexfenfluramin és placebo hatását hasonlította össze 1072 elhízott betegben, átlagosan 71-72 kezelési nap időtartamban. Echokardiográfiával a kezelt csoportban 4-5,8%-ban, a kontrollcsoportban 3,6%-ban talált mérsékelt aorta és mitralis regurgitációt.

Az echokardiográfiás eltérések előfordulási gyakorisága magasabb volt *Khan, M. A. és mtsai* tanulmányában, 12,7% a dexfenfluraminnal, és 24,5% a dexfenfluramin-phentermin kombinációval kezelt betegek között. *Jick, H. és mtsai* azonban 6532 elhízott beteg számítógépes adatait dolgozták fel Nagy-Britanniában, és megállapították, hogy a klinikailag észlelhető billentyűhibák előfordulási gyakorisága étvágycsökkentők szedése után alacsony. 6532 beteg kapott dexfenfluramint, 2371 fenfluramint, 862 phentermint. A kezelt csoportot 9281 elhízottat számláló csoporttal hasonlították össze, akik soha nem szedtek étvágycsökkentőt. A dexfenfluramin csoportban 5 új billentyűelégtelenséget találtak, 6-ot a fenfluramin csoportban, és egyet sem a phentermin csoportban, valamint az étvágycsökkentőt soha nem szedett betegek csoportjában. Az étvágycsökkentőt 3 hónapig, vagy annál rövidebb ideig szedők csoportjában a klinikailag észlelhető billentyűelégtelenség előfordulási gyakorisága 0,14/1000 betegév volt az egy évig, vagy hosszabb ideig szedők között pedig 0,7/1000 betegév.

Ez a három tanulmány megerősíti a kapcsolatot a dexfenfluramin és fenfluramin, valamint a billentyűhibák között, de nem erősíti meg a kapcsolatot a phentermin és a billentyűhibák között, azonban a kapcsolat sokkal kevésbé általános, mint *Connolly és mtsai* eredeti közleményének idején gondolták. Az FDA e tanulmányt követően 5 orvosi centrum 291 betegének vizsgálatát során a billentyűhibák 32%-os kumulatív rátáját észlelte. Echokardiográfiás billentyűeltéréseket gyakrabban észlelnek, mint klinikai billentyűelégtelenséget, és ezen echokardiográfiás észlelések klinikailag észlelhető formába való progresszióját még további tanulmányok-

nak kell megerősíteni, de minél hosszabb a kezelés időtartama, annál nagyobb a billentyűelváltozások előfordulási gyakorisága.

Ahogy *Devereux, R. B.* javasolja, a fenfluramint és dexfenfluramint szedett betegeket klinikai vizsgálatnak kell alávetni. Azokat, akik enyhe aorta és mitralis elégtelenségben szenvednek, endocarditis profilaxisban kell részesíteni, és rendszeres echokardiográfiás ellenőrzésen kell részt vevniük. *Jick és mtsai* tanulmánya szerint 11 beteg szorul ezen preventív eljárásokra.

Utalás van arra, hogy a billentyűelváltozás visszafeljódhat. A phentermin, ha egyedül adják, nem gyanúsítják billentyűbetegség okozójaként. Azon elhízottakat, akik étvágycsökkentőket szedtek, és bennük szívelégtelenség korai jelei fejlődtek ki, kardiológusnak kell megvizsgálnia, hogy kizárja a billentyűelváltozást, vagy a pulmonalis hypertenziót.

Az elhízás farmakoterápiája vesztett kezdeti vonzerejéből. Az elhízás számos súlyos és néha fatális kimenetelű betegség rizikófaktora, és az orvos elhízott betegek kezelésében válogatott esetekben választhat farmakoterápiát viselkedési, diétás és fizikai terhelés rendszabályai mellett. További vizsgálatok szükségesek arra nézve, hogy az étvágycsökkentő gyógyszerek okozta billentyűelváltozás sok idővel visszafeljódhatnak-e. Hogy az étvágycsökkentők által előidézett kismértékű billentyűelváltozás vezethet-e szívelégtelenséghez vagy bakteriális endocarditishoz, még nem tisztázott.

Ellensúlyozza az étvágycsökkentők használatát a rizikójukat? *Manson és Faich* szerint, mielőtt az étvágycsökkentők és a szívbillentyűelváltozások közötti kapcsolat tisztázódott volna, mérsékelt és súlyos elhízás okozta egészségi kockázat messze meghaladta a pulmonalis hypertensio kockázatát. Azonban a fenfluramin és dexfenfluramin okozta billentyűhibák egészségre gyakorolt hosszú távú rizikója még nincs pontosan meghatározva. Legalább 45 gyógyszeripari próbálást vizsgálva a fenfluraminnal szerzett tapasztalatokból leszűrhető, hogy azon betegeknek, akik az elhízás farmakoterápiájának bármely formájában részesülnek, különösen, ha az hosszú ideig tart, tartós orvosi ellen-

őrzés alatt kell állniuk, hogy az ismert, és eddig még ismeretlen mellékhatásokat felfedezhessük.

Fehér János dr.

## Orvosi informatika

**Hívásra és állandóan a vonalban: Az elektronikus levelezés (E-mail) társadalomtörténeti, jogi és etikai hatásai a beteg-orvos kapcsolatra.** Spielberg, A. R. (Division of Medical Ethics, Harvard Medical School, Boston, Mass., USA): JAMA, 1998, 280, 1353.

Az elektronikus levelezés (E-mail) és Internet elterjedése jelentős hatással van az orvos-orvos és orvos-beteg kapcsolatra. A kommunikációban új igények jelennek meg, miközben az új média elterjedése számos orvosszakmai, jogi és etikai kérdést vet fel. Noha az Internetet használók száma az Egyesült Államokban meghaladta a 60 milliót és az elektronikus levelezés a népesség mintegy 50%-ának mindennapos kommunikációs eszköze, a szakirodalom ez ideig adós maradt az E-mail hatásainak elemzésével. A közlemény ezt a hiányt kívánja pótolni, amikor szemügyre veszi azokat a problémákat, melyek lassítják az új technológiák elterjedését az orvos-beteg kommunikációban.

A szerző a 17. századtól kezdve kíséri nyomon a kommunikáció formáit. 1876-ban az orvosok, gyógyszerészek és betegek elsők között éltek az akkor megjelenő telefonkapcsolat lehetőségével. Noha a beszélgetések bizalmas jellegét az első évtizedekben nem lehetett garantálni, az új kommunikációs technológia szinte azonnal meghatározó szerepre tett szert. Ezzel szemben egy 1997-ben készült felmérés szerint az orvosok döntő többsége idegenkedik a beteggel folytatott elektronikus levelezéstől és attól is, hogy az Interneten folytatott konzultációt betege állapotáról és/vagy kezeléséről.

Az elektronikus kommunikációtól való idegenkedés mögött számos szociológiai, jogi és etikai tényező húzódik meg. Sok orvos egyszerűen fél a várható nagyszámú levél feldolgozásától. A betegek – sokszor joggal – úgy érzik, hogy az elektronikus levelezéssel személytelenné válik az

orvos-beteg kapcsolat és az sem bizonyos, hogy adataikat bizalmasan kezelik. Az E-mail üzenetek másolhatósága és tárolása valóban számos jogi problémát vet fel, hiszen pusztán technikai eszközökkel (pl. az üzenetek titkosításával) nem akadályozható meg, hogy az orvosi adatokhoz illetéktelenek is hozzáférjenek.

A biztosító vagy országos egészségügyi intézetek betekintési jogát az Egyesült Államokban a Legfelsőbb Bíróság szabályozta. A betegeket tájékoztatni kell az E-mail használat kockázatairól, és ahhoz is joguk van, hogy

letiltásuk adataik elektronikus továbbítását.

Szociológiai szempontból az elektronikus levelezés elterjedése természetesen hátrányos helyzetbe hozza azokat, akik nem rendelkeznek ezzel a lehetőséggel. Az aggályok és valós problémák ellenére az elektronikus levelezés számos előnyt is kínál.

Az írásos forma sok orvos és beteg számára nyújt részletesebb tájékoztatási lehetőséget. Személyes találkozás alkalmával szegénylős betegek nyílnak meg ezáltal, és a vizitek során időzavarral küszködő orvos is

elmélyültebb javallatokkal, ill. útmutatásokkal láthatja el a betegét.

A tájékoztatást segíthetik a kezelő orvosok által karbantartott Web oldalak is, melyek korszerű ismeretforrásokhoz irányíthatják el a betegeket. Az elektronikus levelek a beteggel kapcsolatos adatokhoz csatolhatók, melyek gazdagítják és kiegészítik az elektronikus kórlapot. Az előnyök és problémák gondos mérlegelése fogja kijelölni az on line gyógyítás határait és ezáltal az orvos-beteg kapcsolat hatékony új formáit.

Deutsch Tibor dr.

## MOTESZ Kongresszusi Naptár

- 1999. március**  
Keszthely,  
Helikon Szálló
- II. Racionális Gyógyszerterápia Konferencia – 2nd Conference on Rational Medication**  
*Tudományos információ – Scientific information:*  
Prof. Dr. Ludwig Endre  
Péterffy S. u. Kórház „A” Belgyógyászat  
*Szervező – General information:*  
Convention Budapest Kft.  
1461 Budapest, Pf. 11., T/F: 267-4583, 317-8773
- 1999. március 3–5.**  
Tihany,  
Club Tihany
- A Magyar Kórházszövetség XI. Kongresszusa – XI. Congress of the Hungarian Hospital Association**  
*Tudományos információ – Scientific information:*  
Magyar Kórházszövetség  
T/F: 214-5118, 214-5159, 214-9715, mobil: 309/477-892  
*Szervező – General information:*  
Mádai & Társai Kft.  
1125 Budapest, Fogaskerekű u. 4–6.  
T/F: 356-0682, 355-8211, 355-1696
- 1999. március 6.**  
Budapest
- MST Mellkassebészeti Szekció Tudományos Ülése – Scientific Meeting of the Thoracic Surgery Section of the Hungarian Surgical Society**  
*Tudományos információ – Scientific information:*  
Prof. Dr. Kiss János István  
MST Mellkassebészeti Szekció elnöke  
3501 Miskolc, MJVŐ Semmelweis Kórház, Csabai kapu 9.
- 1999. március 12.**  
Pécs,  
Akadémiai Székház  
és POTE  
I. sz. Sebészeti  
Klinika
- Nemzetközi Trendek és Hazai Gyakorlat a Sérvteljesítésben – International Trends and Hungarian Experience in the Surgery of Hernias**  
*Tudományos információ – Scientific information:*  
Prof. Dr. Horváth Örs Péter  
Dr. Weber György  
POTE I. sz. Sebészeti Klinika, 7643 Pécs, Ifjúság u. 13.
- 1999. március 18–20.**  
Keszthely
- Magyar Műlencse Implantációs és Refraktív Sebészeti Társaság (SHIOL) Kongresszusa – Congress of the Hungarian Intraocular Lens Implantation and Refractive Surgery Society (SHIOL)**  
*Tudományos információ – Scientific information:*  
Dr. Bíró Zsolt  
POTE Szemészeti Klinika  
7643 Pécs, Ifjúság u. 13.
- 1999. március 18–20.**
- A Közép- és Kelet-Európai Stroke Társaság I. és a Magyar Stroke Társaság IV. Konferenciája – 1st Conference of Central and East European Stroke Society and 4th Conference of the Hungarian Stroke Society**  
*Tudományos információ – Scientific information:*  
Dr. Horváth Sándor  
MÁV Kórház Stroke részlege  
1062 Budapest, Podmaniczky u. 111.  
Tel.: 269-5656/17-88, Fax: 269-5579  
*Szervező – General information:*  
DIANA CT Kft.  
1115 Budapest, Etele út 68.  
Tel./Fax: 206-1991, E-mail: dianact@mail.datanet.hu

## BESZÁMOLÓK

Az **International Society for Prevention in Clinical Medicine (ISOP)** I. Kongresszusát 1998. december 3. és 5. között tartotta Budapesten 324 regisztrált résztvevővel.

Az ISOP 18 hónappal ezelőtt alakult. Az Egészségügyi Világszervezet a kezdettől jelentős segítséget nyújtott a szervezésben. A kongresszus munkamódszere a következő volt: a klinikai prevenció általános, módszertani és egy-egy kiemelt területéhez kapcsolódóan bevezető előadások hangzotak el, majd a csatlakozó előadások után konszenzus panel ült össze és megalkotta az előkészített anyagból az ajánlást. A kongresszus az alábbi 8 ajánlásban foglalható össze:

1. A klinikai orvoslás keretében végzett korszerű megelőzés és egészségmegőrzés alapfeltételei;

2. Carotis sebészet a stroke prevencióban;

3. A biostatistikai módszerek alkalmazása a prevencióban;

4. Az ischaemiás szívbetegség másodlagos megelőzése;

5. A vírus hepatitis és a primer hepatocellularis carcinoma megelőzése;

6. A krónikus légúti betegségek megelőzése;

7. Az osteoporosis (csontritkulás) megelőzése;

8. A VIII. (Onkológiai) Consensus Panel ajánlása.

### *1. A klinikai orvoslás keretében végzett korszerű megelőzés és egészségmegőrzés alapfeltételei*

A megelőzés minden szintjének középpontba helyezése és megfelelő országos megvalósítási lehetőségeinek biztosítása kormányzati, szakmai és nem szakmai csoportok, a társadalom és az egyén felelősségének tudatosításával;

– megfelelően megalapozott, teljes körű klinikai gyakorlat a járó- és fekvőbeteg ellátásban;

– szövetségek kialakításának kezdeményezése a társadalom minden tagjával – beleértve az egészségügyi szolgálat munkatársait – a lakosság egészségi állapotának javítása érdekében;

– szakszerű vizsgálatok, kutatás és értékelés a megelőzés és az egészségmegőrzés területén;

– oktatás és képzés a megelőzés és egészségmegőrzés minden szempontjából, különös tekintettel azok képviselésére, közvetítésére és megerősítésére;

– a szükséges emberi és anyagi erőforrások tartós, folyamatos biztosítása, rugalmas és költséghatékony felhasználása;

*A fenti ajánlásokat az 1998 decemberében Budapesten rendezett ISOP konferencia „megelőzés és egészségmegőrzés általános szempontjai” konszenzus kerekasztal résztvevői állították össze.*

### *2. Ajánlás: carotis sebészet a stroke prevencióban*

A stroke a vezető halálozási okok egyike Európában. Súlyos, tartós egészségkárosodáshoz vezet, valamint jelentős kezelési költségnövekedést eredményez.

A gyakorlati és irodalmi adatok szerint tünetmentes carotis szűkületben szenvedő betegeknel a carotis endarterektomia csökkentheti a stroke kialakulásának gyakoriságát. Tudatában kell lennünk, hogy jelenleg 100 műtétet kell elvégeznünk egyetlen stroke megelőzéséhez. Szükségesnek tartjuk ezért a magas rizikócsoportok meghatározását. Ez annál is inkább fontos, mert kívánatos megóvni az alacsony rizikócsoportba tartozó betegeket egy felesleges műtétől, mely a mortalitás és morbiditás nem kívánt növekedéshez vezethet.

Tüneteket okozó carotis szűkület prevenciója a következő szempontokat takarja:

– Javasolt és hatékony beavatkozás a carotis endarterektomia TIA-n, valamint ischaemiás, tartós egészségkárosodást eredményező stroke-on átesett betegeknel, akiknel az ellenoldali carotis szűkület nagyobb, mint 70%;

– A posztoperatív halálozás és a stroke kombinált előfordulási gyakorisága nem szabad elérje a 4%-ot.

Összegezve: a preventív carotis sebészet azon tünetmentes betegeknel ajánlott, akiknel carotis szűkülete meghaladja a 70%-ot, illetve soft vagy exulcerált plaque struktúrával rendelkeznek. A mortalitás 4% alatt kell maradjon. Bizonyos esetekben a stroke megelőzése céljából preventív carotis endarterektomia végezhető hasi, or-

thopaediai, nőgyógyászati, ill. szív-műtétek előtt.

### *3. Ajánlás: a biostatistikai módszerek alkalmazására prevencióban*

1. A nemzetközi gyakorlatnak megfelelően a magyarországi prevenció programok megvalósíthatóságát, eredményességét és költségeit is elfogadott vizsgálatokkal szükséges értékelni.

2. E vizsgálatok kivitelezése az egyéb klinikai vizsgálatokhoz hasonlóan több szakterületen jártas szakember együttműködését igényli. Epidemiológusokat, biostatistikusokat már a tervezési fázisban elengedhetetlen bevonni.

3. Erősíteni kell azt a szemléletet, hogy mind a kockázati tényezők, mind az eredményességi mutatók több egészségi problémához kapcsolódhatnak és így több szakmát érintenek.

4. Ahhoz, hogy a gyógyító orvosok hatékonyan részt tudjanak venni a prevencióban, erősíteni kell a biostatistikai és epidemiológiai képzést graduális és posztgraduális szinten egyaránt.

Az előbbieken javasolt szakmai szempontok érvényesítését a publikációkban az orvosi folyóiratok kiemelt feladatává kell tenni, valamint fel kell hívni a figyelmet azok kritikai értékelésére.

### *4. Ajánlás: az ischaemiás szívbetegség másodlagos megelőzésére*

Az ischaemiás szívbetegség az évtizedek óta az összes halálozás 20%-áért, az 1996. évben 31 346 ember haláláért volt felelős (120–125), ebből 65 év alatt volt 5152 férfi és 1712 nő. A korai halálozáson kívül emberek ezreinek a rokkantságához vezetnek annak ellenére, hogy a betegség megelőzhető. Finnországban az ISZB halálozás 65%-kal csökkent az elmúlt 35 évben, bizonyítva a betegség megelőzhetőségét.

Az ISZB koordinált társadalmi választ igényel. A nyugat- és észak-európai országok óriási sikereket értek el e területen; nemzeti szinten szervezett, tudományos alapokra épített programmal a fertőző betegségekhez hasonlóan ezt a járványt is sikerült megfékezniük.

A siker tényezői:

Az ISZB megelőzésére hosszú távú politikai elkötelezettség (egymást követő kormányok és országgyűlések)

- Hosszú távú nemzeti stratégia kialakítása és végrehajtása
- A kulcs ágazatok részvételével (egészség-, pénz-, földművelésügy, oktatás, sport)
- Nemzeti és helyi kormányzati és nem kormányzati szervezetek, kereskedelem és ipar
- Nemzeti koordináló csoport kialakítása, aki felelős a stratégia kidolgozásáért és a program végrehajtásáért
- Az egészségügyben dolgozók és a közvélemény megnyerése a prevenció politika végrehajtására
- A szakma megnyerése, hogy alkalmazza a bizonyítékon alapuló hatékony megelőzési, gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési technikákat és invazív módszereket
- Másodlagos megelőzés
- Dohányzás leszoktatás, megelőzés
- Magasvérnyomás-szűrés, gondozás
- Koleszterinszint-befolyásolás
- Diétás és mozgási tanácsadás
- Egyéb rizikófaktorok kutatása
- Gyógyszeres prevenció
- Aspirin: mind akut, mind krónikus stádiumban adásuk javasolt, ha ellenjavallat nincs
- Béta-receptor-blokkolók adása mind akut, mind postinfarktuszban eredményes
- Statinok: az ISZB minden formájában igazolták a kezelés jelentőségét az életkilátások javítása és az új ISZB megelőzése szempontjából
- ACE gátlók: akut infarktuszban és csökkent balkamra-funkció, keringési elégtelenség esetén az életkilátásokat és életminőséget javítják
- Invazív kardiológiai beavatkozások
- ISZB-ben nagyobb az esély a visszaesésre, ami csökkenti az életkilátásokat
- Jó koszorúér-perfúzió javítja a prognózist és enyhíti a tüneteket
- Az első ISZB eseménykor az egészségügyi ellátásnak e betegek számára biztosítani kell, hogy legalább
- 75%-uk terheléses EKG,
- 20-30%-uk coronarográfias vizsgálatban,
- 10-15%-uk PTCA (és stentben),
- 5-8%-uk pedig koszorúér áthidaló műtétben részesülhessen.

#### 5. Ajánlás: a vírus hepatitis és a primer hepatocellularis carcinoma megelőzésére

A vírus hepatitis világszerte előforduló májbetegség. Az akut vírus hepatitis 95%-ában a fertőzést a he-

patitis A, B, C, D, E és G vírusok okozzák. Számos más vírus is okozhat hepatitiset, így a herpeszvírusok, sárgalázvírus, rubeolavírus, coxsackievírusok és az adenovírusok. Egyéb exotikus vírusoknak ugyancsak lehet a máj az elsőrendű célszerve.

A hepatitis B, C, D és G vírusok okozzák a krónikus vírushepatitist. Világszerte mintegy félmilliárd egyén fertőzött ezen vírusokkal.

A hepatocellularis carcinoma gyakran a májcirrhosis következményeként alakul ki.

Alkohol, számos kémiai anyag, a táplálékban lévő carcinogének elősegítik a cirrhosis progresszióját májsejtek malignus átalakulását.

#### Ajánlások a vírushepatitis megelőzésére

A vírusfertőzések megelőzése hagyományosan három módon történhet.

1. A higiénés és epidemiológiai szabályok betartása és felvilágosítás
2. A fertőzésnek kitett egyének passzív immunizálása olyan gammaglobulinnal, mely a vírusnak megfelelő antitestet tartalmaz.
3. Vaccinával történő aktív immunizálás

#### Hepatitis A:

Humán szérum globulin (ISG) profilaxis ajánlatos fertőzött egyénnel való szexuális és családi kontaktus, valamint endémiás területre való utazás esetén. Vaccinával történő immunizálás szükséges továbbá társasági és munkahelyi körben előforduló fertőzöttség esetén is. Krónikus B és C hepatitises betegek vaccinációja is ajánlott.

#### Hepatitis B:

Passzív immunizálás hepatitis B immunoglobulinnal (HBIG) lehetséges. Vaccináció az alábbi esetekben ajánlatos:

- tűszúrás vagy nyálkahártya-sérülés kapcsán kialakuló fertőzési veszélyeztetettség esetén,
- perinatalis expozíció során HBsAg pozitív anya szülését követően,
- akut B hepatitises betegek szexuális vagy szoros személyi kontaktjai,
- akut B hepatitises betegek családtagjai vagy velük szoros társasági kapcsolatban levő személyek,
- magas fertőzési kockázattal járó munkakörökben dolgozók,
- a véradók szűrése alapvető.

#### Hepatitis C:

Jelenleg akkor előzhető meg legjobban, ha az összes önkéntes véradó szűrése megtörténik anti-HCV vizsgálattal. Vaccina jelenleg még nincs kereskedelmi forgalomban. A transzfúzió indikációjának szigorítása, és egyes esetekben kiváltása autotranszfúzióval, illetve eritropoetin alkalmazásával.

#### Hepatitis D:

A hepatitis D vírusfertőzés csak hepatitis B infekció esetén jöhet létre, s ezért hepatitis B vírus vakcinával a betegség megelőzhető.

#### Hepatitis E:

A betegség megelőzéséhez fejlett közegészségügyi ellátás szükséges. Vaccina jelenleg nincs forgalomban.

#### Hepatitis G:

A betegség megelőzéséhez fejlett közegészségügyi ellátás szükséges. Vaccina jelenleg nincs forgalomban.

#### Ajánlások a hepatocellularis carcinoma megelőzésére

Mivel a krónikus vírushepatitis gyakran hepatocellularis carcinoma kialakulásához vezet, a rákos folyamat megelőzése a HBV és HCV fertőzés megelőzésével és korai kezelésével lehetséges. Az egészséges életmód csökkentheti a hepatocellularis carcinoma gyakoriságát krónikus májbetegségekben.

#### 6. Ajánlás: a krónikus légúti betegségek megelőzése

A gyógykezelésre fordított pénzforsorok aránytalanul magasabbak, mint a betegségre fordított megelőzés jelenlegi költségei: az USA költségvetése 1 trillió dollárt költ el egészségügyi szolgáltatásokra, ebből csupán 1%-ot fordítanak prevencióra.

A beszállítók (gyógyszer-, műszer- gyárak) érdekei ma a világon mindenütt a terápiás beavatkozásokat favorizálják. A fejlett ipari világ – az egészségügyi szektorban végrehajtott szervezési újítások ellenére (HMO-k, egyéb „managed care” megoldások) – nem tudta a költségnövekedést ellenőrzés alá vonni ebben a szektorban: a gyógyítás költségemelkedése jelenleg is az infláció kb. kétszerese. A prevenció a terápiánál minden vonatkozásban olcsóbb, így gazdasági kényszer, hogy a betegségmegelőző programok bővüljenek. A magyar

pulmonológiai ellátó rendszer (160 járóbeteg-ellátó intézet, fekvőbeteg-szakorvosok, egyetemi ill. poliklinikai osztályok) szervezettsége és hagyományai kivételes lehetőségeket adtak korábban is, kínálnak ma is prevenció programok szervezésére.

#### *Krónikus obstruktív bronchitisz és emfizéma*

A krónikus obstruktív bronchitisz és emfizéma (chronic obstructive pulmonary disease – COPD) rendkívül elterjedt betegcsoport: a felnőtt lakosság 6–8%-át érinti (az emelkedő női prevalencia kb. a fele a férfiakénak). Az ipari világban a COPD negyedik leggyakoribb halálok, a súlyos esetek ambuláns és kórházi kezelése igen drága.

A becsült magyarországi prevalencia kb. 500 000 beteg, a tüdőgondozó intézetek által nyilvántartott betegszám – a zömében súlyos, rendszeresen kórházi kezelésre szoruló esetek – kb. 60 000. A betegség hátterében a genetikus predispozíció feltételezhető (az esetek néhány százalékában – pl. alfa<sub>1</sub>-antitripszin – hiányos emfizémák – bizonyított), de a bizonyítottan legfontosabb külső kockázati körülmény a dohányzás. Csupán a rendszeres dohányzók 10–30%-ánál alakul ki a progresszív, légzési elégtelenségbe torkolló COPD (ez a körülmény is az örökletes meghatározottságot hangsúlyozza). A városi, ill. ipari légszennyezés hatásai másodlagosak. A fejlődő világot, így a korábbi Kelet-Európát jellemző, szén- és olajtüzeléssel összefüggő légszennyezésben a kéndioxid, valamint szervetlen porok domináltak, míg a nyugati típusú városi légszennyezésben a nitrogén-oxidok és ózon a legfontosabb elemek. A légszennyezés „keleti” formája a COPD, ill. különböző pneumóniák kialakulásának kedvez, míg a pollució „nyugati” változata az allergiás légúti betegségek (asztma, rhinitisz) predispozíciós faktora. Várható, hogy a magyarországi ipari-társadalmi, életmódbeli átalakulás a krónikus légúti betegségek spektrumát – 20–30 éves késéssel ugyan – a nyugati minta felé közelíti majd.

A COPD kórfejlődésének legfontosabb funkcionális jellemzője a fokozatosan csökkenő maximális kilégzési áramlási sebesség. Ez egyszerű spirometriával, a FEV1 és FVC mérésével nyomon követhető. A magas kockázata

tú, tehát a COPD alacsony kockázatú többségben a FEV1-csökkenés évente 60–70 ml, míg az alacsony kockázatú többségben FEV1-csökkenés csupán 20–30 ml. Jóllehet az előbbi statisztikai átlagoktól jelentős eltérések lehetnek, a FEV1-et gyorsan, ill. lassan veszítő dohányosok 2–3 éves megfigyelés (évente 2 spirometriás mérés) alatt nagy biztonsággal elkülöníthetők. Mivel a tüdő igen nagy funkcionális tartalékkal rendelkezik, a progrediáló légúti fenyegető prognózist felismerve, a másodlagos prevenció módszerei (a dohányzás felfüggesztése, gyógyszeres kúrák) segíthetnének.

Az USA-ban a NIH által szervezett és 1995-ben lezárult Lung Health Study eredményei alapján tudjuk, hogy a fiatal-középkorú magas kockázatú dohányosok csoportja szűrő-spirográfiával elkülöníthető és egyes intervenciók segíthetnek: a FEV1 progresszív csökkenése a dohányzást abbahagyók csoportjában az 5 éves megfigyelés alatt megállt.

Rendkívül fontos körülmény az is, hogy a dohányzás a COPD kialakulása mellett több elterjedt népbetegség magas prevalenciájáért, ill. mortalitásáért felelős: a dohányosok 10–30%-ának azért nincs esélye, hogy a COPD okozta légzési elégtelenség kialakuljon, mert korábban már szívinfarktus, tüdőrák vagy agyvérzés miatt meghal. Így a szűrő-spirometriával azonosított csoportban, ahol a degeneratív légúti betegségek, a hörgőrák, koronaria-betegségek, szisztémás hipertónia gyakorisága igen magas, korai és agresszív dohányzás-leszoktató programok szervezésére van szükség.

Példaként szolgálhatnak az USA-ban a 70-es évek eleje óta folytatott kampányok, amelyek a hipertónia, dohányzás, magas koleszterolszint veszélyeit tudatosították. Ma laikus milliók ismerik saját vérnyomás-, koleszterinértékeiket, a diétás étkezés szabályait. Az amerikai, előkészítés stádiumában lévő National Lung Health Education Program (NLHEP) legfontosabb célkitűzése a következő: a kórosan alacsony FEV1-értéket mutató dohányosok csoportjában halmozódik az első négy, ill. hatodik halálok (ischémiás szívbetegségek, tüdőrák, stroke, COPD, ill. pneumóniák), tehát a spirometriás szűrés kiemelkedő jelentőségű a prevenció szervezésében.

#### *Dohányzás*

Az Egyesült Államok tisztifőorvosának 1962-es felhívása óta a dohányzás elterjedtsége az USA felnőtt lakosság körében 42%-ról 26%-ra csökkent. A dohányzás súlypontja a perifériára Kelet-Európába, Ázsiába helyeződött a gyártók agresszív marketingtevékenysége és az érintett országok erőltetett felvilágosító aktivitása miatt. Magyarország a cigarettafogyasztás tekintetében a világon a harmadik (3260/év) a hazai COPD-mortalitás Európában a legmagasabb. Megindult a törvényi előkészítése olyan intézkedéseknek, amelyek a nem dohányzók védelmében megtiltaná a cigarettázást a nyilvános és munkahelyeken. Mivel a 14–18 éves korcsoportban a dohányzók aránya az elmúlt 20 évben folyamatosan növekedett (jelenleg 48%!), és a dohányzással kapcsolatos attitűd már a korai életkorban kialakul, a megfelelő kondicionálást 4–6 éves korban el kell kezdeni. E célból 400 magyarországi bölcsődében indultak interaktív programok.

Részben a pulmonológiai járóbeteg-ellátó-hálózatra épülve, az országban egyenletesen elosztva, 1231 rendelkezésre álló komplex, 3 hónapon át tartó dohányzásról való leszoktató program. 1994 óta megközelítően 20 000 leszoktató kúra történt (orvos vagy pszichológus által vezetett, általában nikotinpótlással kombinált kezelés). A program költsége eddig 35 millió forint, a dohányzást sikerrel abbahagyó 7000 eset költség személyenként csupán 5000 Ft volt.

#### *Asztma betegoktatás és prevenció*

Annak ellenére, hogy az asztma bronchiális etiológiájának és kórfejlődésének sok lényeges elemét feltárták, nagyszámú hatásos antiasztmatikum került forgalomba, a betegség prevalenciája és mortalitása világszerte emelkedik. A betegség kialakulásának kedvez – jóllehet az okok nem világosak – a „nyugati életforma”: jellemző összetételű városi légszennyezés, zárt, egyenletes temperált, így nagy allergénterhelést jelentő lakások, magas külső pollenkoncentráció (pl. Magyarországon a parlagnyír) stb. Felismerve, hogy fontos pszichoszociális tényezők hatnak a betegség kórfejlődésére, a betegek életminőségére és a mortalitásra is, a betegoktató prog-

ramoknak kiemelkedő jelentősége van. Úttörő, példa értékű munka kezdődött 10 éve a Somogy megyei Tüdőgyógyintézetben (Mosódon), ahol 2-3 hetes kúrák alatt a betegoktatás mellett fizioterápiás, ill. légzésrehabilitációs kezelés folyt. Betegoktató kúrákat az országban több helyen általában tüdőkórházak vagy tüdőbeteg-gondozó intézetek bázisán, ún. „asztmaklubokban” rendszeresen szerveznek. A betegoktatás megfelelő hangsúllyal szerepel a hazai diagnosztikus és kezelési asztma-irányelvekben, amely az alapellátás és szakellátás számára irányadó.

Az ÁNTSZ acrobiológiai csoportja az országban számos pollencsapdát működtet, a pollenszámokat rendszeresen közlik a pulmonológiai intézetekkel, valamint a kritikus értékeket, ill. expozíciós veszélyt nyomtatott sajtóban és televízióban is), így pl. egy autóvezető akár útvonalat is változtathat. Az Országos Közegészségügyi Intézet által indított Nemzeti Környezetegészségügyi Akcióprogram, valamint számos helyi, önkormányzati kezdeményezés alapján is az elmúlt öt évben több gyomtalánítási (parlagfű-irtási) kampány folyt. Plakátok, szórólapok, az önkormányzatoknak írt tájékoztató levelek segítségével igyekeznek tudatosítani a gyomirtás, a természeti környezet ellenőrzésének jelentőségét az allergiás betegségek terjedésének megakadályozásában.

#### 7. Az osteoporosis (csonttritkulás) megelőzése

1. Csontritkulás esetében a populációs szűrés nem ajánlott.

2. A legjobb metódus a fokozott kockázatú csoport kiválasztása.

3. A csonttömegmérés „arany standardja” (gold standard) a duális röntgenmérés (dual x-ray absorption).

4. Az ásványi anyagokban alacsony csonttömeg osteopeniát indikál, de

nem jelenti a csonttritkulás diagnózisát.

5. A klinikai és laboratóriumi vizsgálatok eredménye, a csonttömegméréssel együtt segíthet a lehető legjobb terápia kiválasztásában.

6. A hormonpótlás-terápia (hormone replacement therapy, HRT) általában elfogadott preventív lehetőség a postmenopausal csonttritkulás esetében. Ugyanakkor a HRT valószínűleg bizonyos prevenciót jelent a kardiovaszkuláris betegségek és az urogenitális öregedés konzekvenciái esetében.

7. A HRT az egyetlen lehetőség az oestrogénhiány okozta vasomotor-tünetek enyhítésére.

8. Fontos a terápia gondos klinikai vizsgálása, kockázat-előny analízise és állandó ellenőrzése szakosodott klinikusok által.

9. A szteroid okozta csonttritkulást meg lehet előzni a megfelelő csonttritkulás elleni terápia azonnali alkalmazásával. Az alapvonal csonttömegmérés (Baseline bone density measurement, BDM) ajánlott.

#### 8. A VIII. (onkológiai) consensus panel ajánlása

1. A VIII. consensus panel résztvevői megállapították, hogy a rosszindulatú daganatok kezelésében mai tudásunk szerint genetikai és környezeti tényezők egyaránt fontos szerepet játszanak.

2. A molekuláris technikák módját adnak fokozott kockázatú egyének felkutatására, populációs szűrésére azonban még nem alkalmasak. A célzott (genetikai) szűrések problematikája – különös tekintettel a szűrt egyénre (genetikai tanácsadás, titokvédelem stb.) mielőbbi multidiscplináris tudományos tanácskozás összehívását igényli. A finansziális háttér biztosítása feltétlenül szükséges.

3. A primér prevenció legfontosabb feladata az onkológiában a környezeti

ártalmak – ezen belül főleg a dohányzás – kiküszöbölése. E vonatkozásban a résztvevők a kardiológiai és a pulmonológiai ajánlásokhoz kívánnak csatlakozni.

4. A szekunder prevenció fő feladata a primér mammográfia és a citológiai méhnyakrákszűrés. Mindkét módszer populációs szűrés megvalósítását teszi lehetővé és szükségessé. Kialakult az a határozott vélemény, hogy e tevékenység anyagi biztosítása állami feladat, és ennek teljesítésétől a politikusok nem térhetnek ki, hiszen költség/háson viszonya messzemenően kedvező.

5. Hangsúlyt kell fektetni minden korai felkutatási lehetőségre. Ily módon a szekunder és a terciér prevenció kuratív hatékonysága fokozódik, és ezáltal a rákos halálozás csökkenésére lehet számítani.

Ezek az ajánlások a klinikai prevenció legfontosabb kiemelt területei, és emiatt nem fogják át a teljes klinikumot. Az első kongresszus feladata a munkamódszerek kidolgozása volt azokon a kiemelt területeken, ahol a prevenció már eredményeket mutathat fel, vagy ahol a prevenció a legegésztöbben szükséges. A kongresszus további eredménye az volt, hogy olyan alkalmazható munkaanyagot hozott létre, amelyek alapját képezhetik egy egyeztető folyamatnak azok között az országok között, akik hasonló egészségügyi szerkezetben és fejlettségi fokon kívánnak csatlakozni az Európai Unióhoz. Az ISOP vezérkara úgy hiszi, hogy ilyen jellegű konferenciára feltétlenül szükség van, és a további együttműködés, és egyeztetés érdekében megkezdte a csatlakozni kívánó országok között a visegrádi konferencia szervezését.

Fehér János dr.  
Jakab Ferenc dr.

#### Az ajánlások elkészítésében részt vettek:

Ádány Róza dr.  
Ajkey Zoltán dr.  
Balogh Ádám dr.  
Belito Zoltán dr.  
Besznyák István dr.  
Böszörményi Nagy György dr.  
Darvas Katalin dr.  
Deák Judit dr.  
Eckhardt Sándor dr.  
Entz László dr.

Fehér János dr.  
Forgács Iván dr.  
Golub Iván dr.  
Gyárfás Iván dr.  
Hagard, S. dr.  
Hagymási Krisztina dr.  
Hoffmann Artúr dr.  
Horváth É. Mónika dr.  
Jakab Ferenc dr.

János András dr.  
Keltai Mátyás dr.  
Kishegyi Júlia dr.  
Kiss Csaba dr.  
Kresztó Pál dr.  
Lengyel Gabriella dr.  
Magyar Pál dr.  
Pár Alajos dr.  
Sándor Tamás dr.

Singer Julianna dr.  
Szántó András dr.  
Szathmári Miklós dr.  
Szathmári Marianna dr.  
Szirmai Imre dr.  
Tóth Károly dr.  
Tóth Miklós dr.  
Vadász Imre dr.  
Vitrai József dr.  
Vokó Zoltán dr.

## MEGJELENT

### Egészségpiac

1998. évi 6-7. szám

Merre tart az egészségügyi reform?  
Nem szteroid gyulladásgátlók  
A hipertónia kezelésének aktuális kérdései  
Virtuális kórházak  
Folytatódik a bérvita

### Gyógyszerpiac

1998. évi 8. szám

Mikó Tivadar prof. dr., Lipták József prof. dr.: A gyógyszerészek VIII. országos kongresszusán  
Lokális eljárások a rhinitis allergica és a polypus nasi kezelésére  
Az allergiás rhinitis kezelésében használt nasalis készítmények  
A magyar egészségügyi ráfordítás nemzetközi összehasonlításban  
Német hírek  
Gyógyszerpiaci sikerek 1997-ben  
Hogyan látja a beteg?  
Citostatikummal kombinált MSC-kezelés hatása metasztatizációra  
Internet-ajánló  
Döntésfa

### Magyar Belorvosi Archívum

1998. évi 4. szám

Szegedi Gyula dr.: Az autoimmun betegségek csoportosításának és társulásának problémái  
Kiss Emese dr., Regéczy Nóra dr., Sonkoly Ildikó dr., Karányi Zsolt, Szegedi Gyula dr.: Túlélési adatok systemás lupus erythematosusban  
Zeher Margit dr., Demeter Judit dr., Szegedi Gyula dr.: Non-Hodgkin lymphoma előfordulása primer Sjögren-szindrómában  
Semsei Imre dr., Zeher Margit dr., Takács István dr., Urbán László dr., Szegedi Gyula dr.: A T(14;18) kromoszóma transzlokáció előfordulása primer Sjögren-szindrómás betegek lymphocytáiban  
Dankó Katalin dr.: Anti-szintetáz szindróma  
Bodolay Edit dr., Dévényi Katalin dr., Galuska László dr., Nemes Zoltán dr., Garai Ildikó dr., Váncsa Andrea dr., Szegedi Gyula dr.: Légzőszervi eltérések vizsgálata kevert kötőszöveti betegségben: magas felbontású komputertomográfia és tüdőszcintigráfia alkalmazása a pulmonalis érintettség korai felismerésében  
Szekanecz Zoltán dr., Elek Ildikó, Bettembuk Péter dr., Szegedi Gyula dr.: Secundaer osteoporosis rheumatoid arthritiben  
Bakó Gyula dr., Biró Edit dr., Czirják László dr., Bodolay Edit dr., Dankó Katalin

dr., Kiss Emese dr., Sipka Sándor dr., Szekanecz Zoltán dr., Szűcs Gabriella dr., Zeher Margit dr., Szegedi Gyula dr.: Autoimmun pajzsmirigybetegségek társulása egyéb autoimmun betegségekkel  
Szűcs Gabriella dr., Csiki Zoltán dr., Szegedi Gyula dr.: Pentoxifyllin hatása a microcirculatióra szisztémás sclerosisban szenvedő betegeknel  
Illés Árpád dr., Vadász Györgyi dr., Gergely Lajos dr., Szegedi Gyula dr.: Hodgkin-kóros betegek kezelésével szerzett tapasztalataink  
Soltész Pál dr., Szomják Edit dr., Veres Katalin dr., Szegedi Gyula dr.: Plazmaferézis kezelés súlyos hypertrigliceridaemiával járó hyperlipoproteinaemiákban  
Sipka Sándor dr., Szántó Sándor dr., Kiss Emese dr., Szűcs Kornélia dr., Kovács Ildikó, Gergely Pál dr., Szegedi Gyula dr.: Új közös biokémiai utak a glükokortikoszteroidok és a ciklosporin a immunosuppresszív hatásaiban: együttes gátló hatás a citoplazma foszfolipáz-A<sub>2</sub> és kalcineurin enzimekre  
Gyimesi Edit dr., Kiss Attila dr., Goda Katalin, Bányai Anikó dr., Kiss Csongor dr., Telek Béla dr., Rácz Klára dr., Gergely Lajos dr., Szegedi Gyula dr., Sipka Sándor dr.: Citosztatikum-rezisztencia (Multidrog-rezisztencia) vizsgálata citofluorimetriás funkcionális teszt alkalmazásával malignus hematológiai betegségekben  
Lakos Gabriella dr., Kiss Emese dr., Zeher Margit dr., Regéczy Nóra dr., Veres Katalin dr., Tarján Péter dr., Soltész Pál dr., Kiss Attila dr., Sipka Sándor dr., Szegedi Gyula dr.: A  $\beta_2$ -glycoprotein 1 elleni antitest az antifoszfolipid szindróma specifikus laboratóriumi markere  
Kávai Mária dr., Kiss Emese dr., Csipő István dr., Szűcs Gabriella dr., Szegedi Gyula dr.: A fagocita-receptorok szerepe az immunkomplex eliminálásában systemás lupus erythematosusban

### Magyar Belorvosi Archívum

1998. évi Supplementum 3.

Általános tájékoztató  
Időrendi beosztás  
Az MBT vezetőségi tagjainak névsora  
Beköszöntő  
A XXXVII. Nagygyűlés tudományos programja:  
Korszerű diagnosztikai eljárások gyakorlati (I. Főtéma)  
Astra szimpózium  
Nephrologia, haematologia előadások  
Nephrologia, haematologia poszterek  
Kardiológia, érrendszer, képzőanyagterület - előadások  
Kardiológia, érrendszer, képzőanyagterület - poszterek  
Fertőző betegségek (II. Főtéma)  
Ésszerű orvoslás (III. Főtéma)  
Közgyűlés  
Schering-Plough szimpózium  
Fertőző betegségek, antibiotikumkezelés, endokrin betegségek előadások  
Fertőző betegségek, endokrin betegségek poszterek

Gastroenterológia, hepatológia előadások  
Gastroenterológia, hepatológia, neuropathia poszterek  
Ésetismertetések és vegyes poszterek  
Differenciáldiagnosztika és -terápia (IV. Főtéma)  
Glaxo Wallcome szimpózium  
Családorvosok fóruma

### Osteológiai Közlemények

1998. évi 4. szám

IX. Osteológiai Napok  
George Hermann, MD., Ibrahim Fikry Abdelwahab MD., Michael Sacher MD., Michael J. Klein MD.: The many faces of Langerhans cell histiocytosis - A Langerhans-sejtes histiocytosis több oldala  
Kaposi N. Pál dr.: Ultrahang-angiográfia szerepe a reumatológiai gyakorlatban - The role of ultrasound angiography in clinical rheumatology  
Köllő Katalin dr.: Csontdaganatok (V. rész) - Bone tumors (Part V.)  
Balogh Endre dr.: A térd MR-vizsgálatának módszerei - MRI of the knee - current principles  
Kitekintés  
Révai Tamás dr., Harmos Géza dr.: A patológiai csonttörések előfordulása vesetranszplantált betegekben  
Forgács Sándor dr.: Generalizált osteoporosis krónikus polyarthritissel - Pato-mechanismusok és kezelési irányelvek  
Forgács Sándor dr.: D-vitamin-hiány belgyógyászati osztályok betegében  
Forgács Sándor dr.: TGF- $\beta$  és calcitriol  
Forgács Sándor dr.: A kalcium- és D-vitamin-pótlás hatása 65 éves vagy idősebb nők és férfiak csontsűrűségére  
Gergely Mária dr.: Alendronat alkalmazása a glükokortikoid okozta osteoporosis megelőzésében és kezelésében  
Magyar László dr.: Köhler/Zimmer Grenzen des Normalen und Anfänge des Pathologischen im Röntgenbild des Skeletts  
Forgács Sándor dr.: A hormonpótló kezelés hatása a csípőtáji törések kockázatára: esetkontrollos populációvizsgálat  
Mester Ádám dr.: Einführung in die radiologische Diagnostik  
Bossányi Ada dr.: EFFE pályázatot nyertünk  
Forgács Sándor dr.: A tibolon hatása a postmenopausás csontvesztésre  
Ott voltunk  
Forgács Sándor dr.: Európai Osteoporosis Kongresszus  
Kis Margit dr.: Osteoporosis Centrumok Klubjának találkozója  
Kaposi N. Pál dr.: Beszámoló a Halley project muszkuloskeletális programjáról  
Forgács Sándor dr.: Az International Skeletal Society 1988. évi Kongresszusa  
Nevető Osteologia  
Kőszegi Ábel: Esküdjetek!

### Pediáter

1998. évi 4. szám

Kiss P.: A kéz- és lábujjak rendellenességei a syndroma diagnosztikában  
Budai J.: A varicella elleni védőoltás



Madarasi A., Bitvai K., Czinner A.: Cricopharyngealis achalasia  
Kiss A.: Ambuláns EEG monitorozás jelentősége csecsemő- és gyermekkorban  
Mogyorósy G., Belicza É.: Minőségi indikátorok fejlesztése a gyermekkardiológiában  
Koncz E., Soós É., Kádár K., Környei L., Szatmári A., Oprea V.: Kamrai septum defectus miatt csecsemőkorban korai rekonstrukciós szívműtéten átesett betegek 1994–1997 között

Sárközy S., Csitáry F., Mekler R., Hantos P., Pataki L., Pintér É.: Gyermekkorban ritka fej-nyak sérülések  
Koszó P., Tasnádi G.: Anorectalis malformációval született betegek rehabilitációja. Sphincterpotlás  
Pálmai K.: Esetleírás viselkedésterápiás megközelítéssel hypnobehaviorális módszer alkalmazásával  
Sajni K.: Csecsemőmegfigyelés  
Juhos-Kiss J.: Ősztönző pedagógiai módszerek a Heim Pál Gyermekkorházban

Gyermekideggyógyászatunk története III. rész: Gyermekneuroológia a budapesti gyermekkorházakban  
Procalcitonin: A szépszis újabb markere  
Acetaminophen túladagolás  
Kiss A.: Stopfkuchen H., Quesisser-Luft A., Simbruner G.: Neonatologia  
Kovács J.: Borbély S., Jászberényi M., Kedl M.: Szülők könyve értelmileg sérült gyermekek neveléséhez

## HÍREK

**Az Országos Sportegészségügyi Intézet Tudományos Bizottsága 1999. február 25-én, csütörtökön délután 14 óra 30 perces kezdettel tudományos ülést rendez az Intézet Dísztermében. A tudományos ülés előadása: Előadó: Pucskó József dr. Az előadás címe: Nitrogén-oxid és az izomműködés kapcsolata.**

**A Fővárosi Önkormányzat Bajcsy-Zsilinszky Kórház Tudományos Bizottsága 1999. február 25-én 14 órakor „A Richter Gedeon Rt. a modern gyógyítás szolgálatában” címmel tudományos ülést tart a kórház igazgatósági tanácstermében. Üléselnök: Jermendy György dr. egyetemi magántanár**

**Program:**  
Szabadka Hajnalka dr.: Felsőlégtúti fertőzések antibiotikus terápiaja  
Kempelen Imre dr., Tüü László dr.: A reflux oesophagitis kórismertetése és kezelése  
Nagybaczóni Béla dr.: ACE-gátlók szerepe a hipertonia, szívelégtelenség és az ischaemiás szívbetegség kezelésében.

### Meghívó

**A Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság IV. Nemzeti Kongresszusát nemzetközi részvétellel 1999. május 28–29-én rendez Balatonaligán.**

A kongresszus fő témái:

- Rokokantság, egészségbiztosítás,
- Cardio-pulmonalis betegségek,
- Emésztőrendszeri betegségek,
- Rosszindulatú daganatok,
- A prevenció biztosításorvostani vonatkozásai,
- Kockázatelbírálás aktuális kérdései,
- Szabadon választott előadások.

A kongresszus helyszíne: Balatonaliga, „Club Aliga” Hotel

A kongresszusi jelentkezéseket az előadások kivonatainak beküldését a MÉBOT titkárságára kérjük. Dr. Lengyel Gabriella főtitkár, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46., Tel./Fax: (1) 317-4548.

Részletes felvilágosítást is a kongresszusi titkárság ad.

Az abstractok beküldési határideje: 1999. március 15.

**A Szolnoki MÁV Kórház és Rendelőintézet tudományos programja az 1998/99. tanévben**

1999. március 3-án, szerdán 18.00 órakor

Dr. Ungár László (Szent István Kórház Szülészeti-Nőgyógyászati osztály): A kiújult petefészekes rákos beteg  
Dr. Keller Emese, Dr. Krivácsy Gábor, Dr. Tornyi János, Dr. Szabó Imre: Kacsikonizációval szerzett tapasztalataink  
Dr. Tornyi János, Dr. Krivácsy Gábor (Nőgyógyászati osztály), Dr. Petrás Sarolta (Pathológiai osztály) és Dr. Keller Emese (Nőgyógyászati osztály): A petefészek és a méh adenoacanthomáiról

**A Nemzetközi Pető Intézet 1999-ra is meghirdeti tavaszi szakmai továbbképző kurzusait.**

**1. Információs kurzus a konduktív nevelés témaköréből**

A KN története és rendszere. Az egyes életkorokra és tünettípusokra jellemző KN-i specifikumok. A KN-i vizsgálat. A KN hazai és nemzetközi hálózata.

Időpont: április 12–16.

**2. A korai életkornak konduktív nevelése**

A KN bemutatása, alapelvei, a CP modern értelmezése. A KN korai indikációja, preventív szerepe. Bemutató foglalkozások és konzultációk.

Időpont: április 19–23.

**3. Iskoláskorúak konduktív nevelése**

Az iskoláskorúak helye a KN-i rendszerben. Tanulási stratégiák mozgás-sérült gyermekeknél. Fejlesztés lehetőségei a KN-i programban. Epilepszia. Ortopédiai problémák, segédeszközök. Íráselőkészítés és írástanítás folyamata a különböző diszfunkciókban.

Időpont: április 19–21.

**4. A konduktív nevelés és a felnőttkor**  
Felnőttek a KN-i rendszerben. Agydaganat, trauma utáni állapot, mozgás és beszéd-sérülések. A gyógyszerbeállítás jelentősége, neurológiai aspektusok.

Időpont: április 19–23.

Jelentkezés: Mozgássérültek Pető András Nevelőképző és Nevelőintézete, Marketing Osztály, 1125 Budapest, Kútvolgyi út 6. telefon: 224-1521, e-mail: fodor@mail.peto.hu

A Budapest Fővárosi Nyíró Gyula Kórház és a Magyar Rehabilitációs Társaság Gerontológiai Szekciója James Parkinson Emlékülést rendez halála 175. évfordulója alkalmából.

Időpont: 1999. március 8., hétfőn, 14.00 órai kezdettel a Nyíró Gyula Kórház előadótermében (Budapest XIII. kerület, Lehel út 59.).

Üléselnökök: Dr. Vértes László,

Regius Ottó

Emlékelőadás: Dr. Vértes László – James Parkinson életpályájáról

Előadást tart.: Dr. Bokor Magdolna, Dr. Fáy Veronika, Maczika Réka

## Meghívó

„Vulvaris betegségek” címmel, interdiszciplináris fórumot szervezünk Kecskeméten, nőgyógyászok, bőrgyógyászok és házi orvosok részére.

Időpont: 1999. október 29.

Előadások és érdekesebb esetbemutatók bejelentése, valamint információk kérése: Prof. dr. Török László, Megyei Kórház Bőrgyógyászata, 6000 Kecskemét, Nagykörsi u. 15.

Tel.: 76/485-511,

Fax: 76/485-887

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvosi rendszer egyben. Az összes TB és finanszírozott OEP jelentést elkészíti (50 000 Ft). Kérje ingyenes, postai demoverziókat. (1) 256-7076, (20) 9-686-373, (1) 418-0270, (20) 9-524-536

Orvosi centrumban igényesen berendezett nőgyógyászati rendelők kiadók. Recepció, váró biztosított. Kulturált környezet, jó megközelíthetőség. Budapest, III. ker., Bécsi út 61., a Kolossy tér közelében. Érdeklődni: 436-7330.

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az MH Központi Honvédkórház Főigazgatója felvételre keres *Izotópdiaosztályos osztályra 1 fő orvost*. Az állás betöltésénél előnyben részesül az izotópdiaosztályos szakvizsgával rendelkező szakember.

Bérezés: megegyezés szerint.

Jelentkezni személyesen szakmai önéletrajzzal Dr. Szabados István o. alezredes osztályvezető főorvosnál. Telefonon a 350-06-11/10-29-es melléken. Cím: 1134 Budapest, Róbert K. krt. 44.

A Büntetés-végrehajtás Központi Kórház Főigazgató Főorvosa (Tököl, Ráckevei út 6.) pályázatot hirdet az Intézet *Tüdőgyógyászati, Belgyógyászati osztályán megüresedett orvosi állásra*, valamint *Szülésznői és felnőtt szakápolói munkakör betöltésére*.

A meghirdetett beosztások pályakezdekkel is betölthetők.

Bérezés megegyezés szerint.

Budapestről kijárással is megoldható. Személyes informálódás: 06-24-489-714 telefonon, 489-700/223 telefonon.

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (Budapest, II. Frankel Leó u. 25–27. 1027) az ORFI Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztályán megüresedett állásra orvos munkatársat keres.

Az állás azonnal betölthető. Érdeklődni Prof. Dr. Nemesánszky Elemér

oszt. vez. főorvosnál lehet a 212-4000 telefonszámon

Pályázati feltétel:

– orvosi diploma

– önéletrajz

– a belgyógyászati szakorvosi szakképesítéssel rendelkezők, ill. gasztroenterológia iránt érdeklődők előnyben részesülnek.

A pályázatok benyújtásának határideje: a megjelenéstől számított 30 nap.

A pályázatokat a fenti címre kérjük benyújtani Dr. Bálint Géza főigazgató főorvosnak.

A Fővárosi Szent László Kórház (1097 Budapest, Gyáli út 5–7.) főigazgatója pályázatot hirdet a kórház *Központi Klinikai Laboratóriumában szakorvosi állásra*. Feltétel: MOK tagság, magyar állampolgárság. Bérezés a közalkalmazotti bértábla szerint, valamint a Kollektív Szerződés alapján adható pótlékok. A pályázatokat a 113/1992. (VII. 4.) Korm. rendelet 5.§ (1) bekezdés alapján a megjelenést követő 15 napon belül a kórház orvosigazgatójához lehet benyújtani.

Belgyógyász, ált. orvostan, házi orvos szakorvosokat keres rész munkaidőbe az ország egész területéről, székesfehérvári magánügyleti szolgálat. Exkluzív munkakör – teljesítményarányos bérezés. Szakmai önéletrajzzal

mellékelt fényképes jelentkezéseket várunk az „Inspekció” 6701 Szeged, Pf. 2422 címre.

A Fővárosi Önkormányzat Visegrádi Rehabilitációs Szakkórháza (2026 Visegrád, Gizella-telep) főigazgatója pályázatot hirdet.

– *Belgyógyászati rehabilitációs osztályaira:*

– *belgyógyász szakorvosi állás betöltésére (gastroenterológiai vagy geriátriai érdeklődésűeknek)*

– *Mozgásszervi rehabilitációs osztályára:*

– *rehabilitációs, reumatológiai vagy ortopéd szakorvosi állás betöltésére.*

Munkába járashoz Budapestről intézeti mikrobuszjárat biztosított, de szükség esetén szolgálati lakáslehetőség is számításba jöhet.

A pályázatokat dr. Radnai Zoltán főigazgatóhoz az intézet címére lehet benyújtani, vagy előzetes érdeklődésüket a (26) 397-012 telefonszámon fogadják

Kemenesaljai Egyesített Kórház (9500 Celldömölk, Nagy Sándor tér 3.) orvos igazgatója pályázatot hirdet a szülészet-nőgyógyászati osztályra 1 fő orvosi állás betöltésére.

Pályázati feltételek: szakvizsga, de szakvizsgával nem rendelkezők is pályázhatnak. Juttatások, egyéb információk: az állás azonnal betölthető, bér megállapodás alapján. Lakást biztosítunk, orvos házaspár előnyben (gyermekgyógyász, belgyógyász, házi orvos).

Rakonczai Ervin dr.  
orvos igazgató

# Flugalin®



## ERŐ ÉS BIZTONSÁG

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

*Részletes tájékoztatásért forduljon magyarországi képviselőnköz.*



**knoll**

**Minőséggel az egészségért**

BASF Pharma

Knoll Hungária Kereskedelmi Képviselőt  
1036 Budapest, Galagonya u. 5.  
Telefon: 436 0820, Fax: 436 0830  
Internet: <http://www.datanet.hu/basfknoll>  
E-mail: [BASF.Knoll@mail.datanet.hu](mailto:BASF.Knoll@mail.datanet.hu)

# Dynalgic

- influenzát, megfázást kísérő rossz közérzet, láz
- fejfájás, fogfájás, menstruációs és egyéb fájdalmak

**centrálisan**  
az inger vezetését  
blokkoló

**perifériásan**  
a fájdalom kémiai  
ingerképződését  
gátló

**megerősített**  
hatású fájdalom-  
csillapító tablettá

20 db



## acetilszalicilsav • kodein • koffein

Felnőtteknek naponta 1-4 (legfeljebb 6 tabl.-ig). Gyermekeknek 12-15 év között naponta egy vagy két tablettá. 12 év alatti gyermekeknek nem adható! A tablettát egy nagy pohár vízzel kell bevenni. 12 mg kodein foszfát, 45,8 mg koffein, 500 mg acetilszalicilsav tablettánként. Csak vényre adható ki.



Laboratoire BRIDE - France

Bővebb információk:

PDP Pharma Kft. Tel.: 213-2072 Fax: 201-8502

# Orvosi Hetilap

295 Ft

9

99

**Örökletes daganatos megbetegedések (örökölt rákhajlam és rákszindrómák)**  
Oláh Edit dr. 451

## TERÁPIÁS KÖZLEMÉNYEK

**A pinaverium bromid hatása a vastagbél motilitási zavarára  
irritábilis bél szindrómában**  
Wittmann Tibor dr., Fehér Attila dr., Rosztóczy András dr., Jánosi János 469

## KLINIKAI EPIDEMIOLOGIA

**Stroke betegek klinikai és patológiai jellemzői (felmérés 1990–1994-ből)**  
Bassam Ali dr., Molnár Szabolcs dr., Dudás Mihály dr., Iványi János dr. 475

## ÚJABB DIAGNOSZTIKAI ELJÁRÁSOK

**Leukocytaszintigráfia az akut pancreatitis diagnosztikájában**  
Takács Tamás dr., Papós Miklós dr., Farkas Gyula dr., Márton János dr.,  
Pávics László dr., Láng Jenő dr., Csernay László dr., Lonovics János dr. 483

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 491

KÖNYVISMERTETÉSEK 509

HÍREK 510

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 512



Springer

Markusovszky Alapítvány



# HARTMANN segít gyógyítani.

HARTMANN



## INKONTINENCIA

A magyarországi inkontinencia tünetek kezelésénél az egyik legnagyobb problémát a beteg passzivitása jelenti - azaz a beteg meg sem jelenik a rendelőben. Ez az információ hiányának, a beteg szégyenérzetének tudható be.

Az inkontinencia tünetei az Ön páciensének közérzetét jelentős mértékben befolyásolja. A HARTMANN cég által gyártott modern, egyszer használatos termékek egyedi gyorsasággal szívják fel a vizeletet. A szuperabszorbens polimerek megkötik a folyadékot, és zselészerű anyaggá alakítják át. Ezzel megakadályozzák a kiszivárgást és a bőr visszanedvedését, valamint a kellemetlen szag létrejöttét. Ugyanakkor az Ön beteget a használat időtartamára "társadalmilag kontinenssé" válik. Az Ön páciense ugyanis képes lesz mindennapi tevékenységét tovább folytatni anélkül, hogy az állapotából adódó kellemetlen helyzetektől félnie kellene.

Az érintettek gyakran teljes mértékben visszavonulnak a társadalmi érint-

kezéstől, amikor az inkontinencia problémájával szembesülnek. A beteggel folytatott beszélgetések keretében így lehetségessé válik a bizalom és az önbizalom helyreállítása.

A termékek kiemelkedő minősége, emberközelisége 180 év tapasztalatát tükrözi vissza. A HARTMANN-féle inkontinencia rendszerben az inkontinencia súlyosságának minden fokára található kiváló nedvszívó betétek és pelenkanadrágok.

A HARTMANN betétek, pelenkanadrágok tökéletes zárását, formatartását **lycra**szálakkal oldották meg, ezáltal az **allergiás tünetek jelentősen csökkenthetők**. Az Ön beteget számára nagyobb biztonságot és ezzel együtt gazdaságos ellátást jelentenek. Csökkentik az inkontinencia hátrányos következményét, elviselhetőbbé teszik a tüneteket nem csak a beteg, hanem a családtagok és az ápolószemélyzet számára is.

## HARTMANN-RICO HUNGÁRIA KFT.

H-1138 Budapest, Váci út 141. Tel.: 451-0000

**Ingyenesen hívható zöldszám: 06-80-321-321**

### MOLIMED

/nők enyhe inkontinencia problémáira/

Precízen tervezett szerkezete harmonikusan követi a nők anatómiai formáját. Beteg számára zavartalan mozgási lehetőséget biztosít. A félrecsúszás esélye minimális. A ragasztócsikok is az Ön betegének higiénikus biztonságérzetét emelik. A MOLIMED betét nagy nedvszívó képessége mellett egyedi gyorsasággal vezeti belsejébe a nedvességet. Így a bőr védelme, valamint a mozgás komfortérzete jelentősen javul.

### MOLIFORM

/betétszalag az inkontinencia összes árnyalatára/

Kiváló biztonságot teremt. Az egyedi erősségű tünetek kivédésére a MOLIFORM betétek speciális folyadékfelszívó anyaggal rendelkeznek. A MOLIFORM családot négy különböző nedvszívó kapacitású betét alkotja. A család különlegessége, a betét derék részénél található a **blue Barrier védőgát**, rendkívül hatékonyan tartja vissza a

folyadékot még a páciens fekvő helyzetében is. A nagy mennyiségű folyadék felszívása fekvő betegeknek is biztonságos. A kifolyást a záró fóliák teljesen lehetetlenné teszik. A MOLIFORM telítettsége az indikátorral bármikor kényelmesen ellenőrizhető. Rögzítése nec nadrág segítségével történik.

### MOLICARE

/termécsalád súlyos, nagyon súlyos vizelet és széklet inkontinenciára/

A körültekintően megtervezett védővonalak precíz elhelyezése, a különleges fedőréteggel, gyorsan és egyértelműen vezeti a nedvességet a MOLICARE belső szívómagjába. Az érintkezési felület ismét szárazzá válik. Ezzel a MOLICARE a bőr higiénikus állapotát biztosítja. A kifolyásgátlók szabad mozgást garantálnak. Az indikátor jelzi a csere szükségességét. A ragasztószalagok pedig újbóli rögzítést is lehetővé tesznek. **Ez az első pelenkanadrág, mely körkörös rugalmas fóliával rendelkezik.** A lágy fólia-bőr kapcsolat tökéletes illeszkedést, könnyű felhelyezést és kényelmesebb viselést tesz lehetővé. A jobb formakövetés erősíti a komfortérzetet is, mert általa a combtőnél keletkező bevágás elkerülhetővé válik. Háromféle méretben kapható.

# Hungarian Medical Journal

February 28., 1999. Volume 140. No. 9.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

# Orvosi Hetilap

140. évfolyam 9. szám – 1999. február 28.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by  
MARKUSOVSKY 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 Gézáne dr., Ince 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.  
Levél cím: Budapest., Pf.: 94. 1327.

A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója  
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.

Levél cím: 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. 5516

Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002

## Cancer susceptibility genes and hereditary cancer syndromes

Oláh, E. 451

## THERAPEUTIC STUDIES

### Efficacy of pinaverium bromide therapy on colonic motility disorders in irritable bowel syndrome

Wittmann, T., Fehér, A., Rosztóczy, A., Jánosi, J. 469

## CLINICAL EPIDEMIOLOGY

### Some characteristics of surviving and deceased stroke patients. Observations during a fiveyear period

Bassam, A., Molnár, Sz., Dudás, M., Iványi, J. 475

## NEWER DIAGNOSTIC METHODS

### Leukocyte scintigraphy in acute pancreatitis

Takács, T., Papós, M., Farkas, Gy., Márton, J., Pávics, L., Láng, J., Cserany, L., Lonovics, J. 483

## FROM THE LITERATURE

491

## BOOK REVIEWS

509

## NEWS

510

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.



# FERTILAN®



## A FERTILAN SÜRGŐSSÉGI TABLETTA

*3 napon belül ad lehetőséget a nem kívánt terhesség megelőzésére nem védett szexuális aktus esetén, amikor:*

- a pár nem védekezett,
- hiba történt a védekezés során,
- ha nemi erőszak történt.

## A FERTILAN SÜRGŐSSÉGI TABLETTA

*etinil-ösztradiolt és levonorgesztrelt tartalmaz,*

## A FERTILAN SÜRGŐSSÉGI TABLETTA

*alkalmazását az eseményt követő 72 órán belül kell elkezdni, először 2 tablettát, majd 12 óra múlva újabb 2 tablettát kell bevenni.*



*„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*



# Örökletes daganatos megbetegedések (örökölt rákhajlam és rákszindrómák)

Oláh Edit dr.

Országos Onkológiai Intézet, Budapest (főigazgató: Kásler Miklós dr.)

Cancer Genetics Network Közép- és Kelet-Európai Régió Központ (vezető: Oláh Edit dr.)

Az elmúlt évtized molekuláris genetikai kutatási eredményei alapján ma általánosan elfogadott, hogy a rák genetikai betegség abban az értelemben, hogy a daganatképződés szempontjából kritikus fontosságú gének mutációinak felhalmozódása vezet a sejtek malignus transzformációjához. A rosszindulatú daganatok túlnyomó többsége szerzett betegség, a mutációk csak a daganatsejtekben találhatóak. Néhány családban azonban a rákhajlamot fokozó génmutáció öröklődhet, amely a hordozók valamennyi sejtjében jelen van, ennek következtében ezen személyek kockázata meghatározott rosszindulatú daganatos megbetegedés(ek)re fokozott. A megbetegedés kockázatának mértékét azonban az érintett személyekben számos egyéb genetikai és nem genetikai tényező befolyásolhatja (pl. más celluláris gének, életmód, táplálkozási szokások, környezeti ártalmak). Az összes malignus megbetegedés talán 1%-a lehet örökletes rákszindróma része. Az elmúlt tíz évben 25 olyan gént ismertünk meg, amelyek meghibásodása rákszindrómák kialakulását okozhatja. Ezen gének mutációinak azonosítása, és a mutáns fehérjetermékkel megzavart szignálutak tanulmányozása az elmúlt 3–5 évben az örökletes és szerzett daganatok eredetének és patogenezisének korábban elképzelhetetlen részleteibe engedett betekintést. A rákgenetikai ismeretek és az azonosított gének számának az elmúlt években történt rohamos növekedése, az információ publicitása rendkívüli mértékben fokozta a genetikai tesztek iránti figyelmet és igényt a rákkockázat meghatározására. Ezen közlemény a ma ismert örökletes daganatos megbetegedésekre hajlamosító géneket és a velük kapcsolatos rákszindrómákat tekinti át, részletesebben tárgyalva a gyakoribb malignus megbetegedések kialakulásáért felelős genetikai kockázati tényezőket. Röviden szól a hazai familiáris emlő- petefészekrákos betegek BRCA1/BRCA2 génjeiben végzett mutáció vizsgálatáról. Említésre kerülnek az örökletes rákhajlam kockázatának meghatározására szolgáló prediktív DNS-tesztek, amelyek alkalmazása napjainkban még sok megoldandó tudományos és gyakorlati kérdést vet fel. A szerző a Breast Cancer Linkage Consortium tagjaként osztja azt a véleményt, hogy mindaddig, amíg a rákhajlamot közvetítő gének penetranciája pontosan meghatározható lesz, és megfelelő megelőző stratégiák biztosíthatók, a prediktív rákgenetikai teszt kizárólag magas rákrisikójú egyéneken, és ezen vizsgálatokra felkészült, speciális rákgenetikai laboratóriumokban, klinikákon végezhető, ahol a genetikai tanácsadás, a magas kockázatú hordozók felügyelete, kezelése és a vizsgálatok eredményeinek folyamatos tudományos feldolgozása is biztosítható.

*Kulcsszavak:* örökletes rákhajlam, rákszindrómák, csírasejtes mutációk

**Cancer susceptibility genes and hereditary cancer syndromes.** After one decade of molecular genetic studies, little doubt remains that cancer is a genetic disease. While mutations in somatic cells may cause cancer, they don't carry forward to the next generation. In fact, most cancers arise in this way. In some individuals mutations in cancer related genes may be present at the constitutional level, inherited from one of the parents. An individual who carries a mutant allele of an inherited cancer gene has a variable risk of cancer that is influenced by other genetic and non-genetic factors (such as other cellular genes, dietary, lifestyle, and environmental factors). Collectively, the syndromes affect about 1% of cancer patients. During the past decade about 25 different cancer susceptibility genes have been reported to be linked to the known hereditary cancer syndromes. Over the period of the last three to five years, studies of the specific mutations responsible for these syndromes and the cellular signaling pathways disrupted by the mutant proteins have begun to provide unprecedented insights into the molecular origin and pathogenesis of inherited and sporadic forms of cancer. This article reviews the cancer susceptibility genes and cancer syndromes, particularly those associated with common malignancies (breast, prostate and colorectal carcinomas). Results of the mutation analysis in BRCA1 and BRCA2 genes of Hungarian breast/ovarian cancer families will be briefly discussed. These data indicate a strong founder effect for some mutations of BRCA1 gene in Hungary. As a result of recent publicity of discoveries of molecular genetics – particularly those related to common malignancies – due to publicity in the scientific and the lay press awareness and demand for predictive DNA tests have dramatically increased worldwide over the past 3 years. The author, as a member of the Breast Cancer Linkage Consortium, shares the consensus view that genetic testing and genetic counseling for cancer risk together with surveillance and management should for the present be offered only through specialist clinical genetic departments as part of a research evaluation.

*Key words:* cancer susceptibility genes, hereditary cancer syndromes, germline mutations

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány

## Öröklődés és a rák

Az átöröklés anyagi hordozójának, a DNS-nek 1953-ban történő felfedezése a biológia történetének máig legnagyobb hatású forradalmát jelentette, amely a medicinában is alapvető változásokat hozott. Többet értettünk meg a betegségek – köztük a daganatos betegségek – lényegéről, mint bármikor korábban. A DNS írásjeleinek megfejtsége kivételes lehetőséget rejt a betegségek kockázatának egyéni felmérésére és preventív beavatkozások tervezésére. Ez a molekuláris rákgenetika ígérete is. Jelenleg a szakirodalomban óriási információhalmaz zúdul ránk a fenti területen, azonban a mégoly lelkesítő eredmények ellenére is, a klinikai alkalmazhatósághoz vezető folyamatnak ma még csak az elején tartunk.

A mindössze néhány éves múltra visszatekintő molekuláris rákgenetikai kutatások eredményeként ma a *rák genetikai betegsége*ként definiálható abban az értelemben, hogy a daganatképződés szempontjából kritikus fontosságú gének mutációinak felhalmozódása vezet az agresszív tulajdonságú sejtek klonális szelekciójához, végül a malignus fenotípus megjelenéséhez. Epidemiológiai számítások szerint legalább 4–8 genetikai változás szükséges a humán epithelialis daganatok kialakulásához (61).

### Sporadikus és örökletes daganatok

A humán daganatok túlnyomó többsége a szomatikus sejtekben felhalmozódó mutációk következtében alakul ki, ezek a szerzett ún. *sporadikus* daganatok. A sporadikus daganatos megbetegedésekre jellemző, hogy a fent említett mutációk a ráksejtekben találhatóak. A rosszindulatú daganatos megbetegedések kis hányadát kitevő *örökletes daganatok* esetében a beteg minden egyes testi sejtje hordoz egy örökölt mutációt, amely meghatározott daganatos megbetegedésre predisponál, vagyis a *rák-hajlamot* (de nem a rákbetegséget!) örökíti. A daganat manifesztációjához még ebben a csoportban is további szomatikus mutációk szükségesek.

### Az örökletes daganatok jellemző vonásai

Az örökletes daganatok specifikus tulajdonságai a szervezet valamennyi sejtjében meglévő – az előbbieken említett – *germinális mutáció*okra vezethetők vissza. A célszerv(ek) sejtjei ezen örökölt mutációkkal az első lépést már megtették a carcinogenesis hosszú útján, aminek következtében a mutációt hordozók teljes élettartamra számított rákkockázata többszöröse a mutációt nem hordozókéénak.

A germinális mutációk transzmissziója következtében ilyen családokban bizonyos daganatok *családi halmozódása* figyelhető meg.

*Galenus* (131–203) már évszázadokkal ezelőtt említést tett familiáris daganatos megbetegedésekről, azonban megfigyelése a XVIII–XIX. századig feledésbe merült; ekkor közismert emberek családjairól jegyezték fel a jelenséget: *Paul Broca* híres francia sebész 1886-ban megjelent közleményében elsőként hívta fel a figyelmet az öröklődés szerepére az emlőrák kialakulásában. Felesége családjában az emlőrák négy generáción át öröklődött, 26 családtagból 16 betegedett meg (6). *Napóleon* apja, egy fiú és két leánytestvére, és valószínűleg ő maga is gyo-

morrákban halt meg (18). *Warthin* (79) amerikai patológus varrónőjének családját tette híressé, ahol több vastagbél-, méh- és gyomorrák fordult elő, valószínűleg ez volt az első publikált HNPCC (hereditær nem polyposus colorectalis carcinoma) szindróma. A családi daganatos megbetegedések megfigyeléséből arra is lehetett következtetni, hogy a daganatok megjelenése ezen családokban a mendeli autoszomális domináns öröklésmenetet követ.

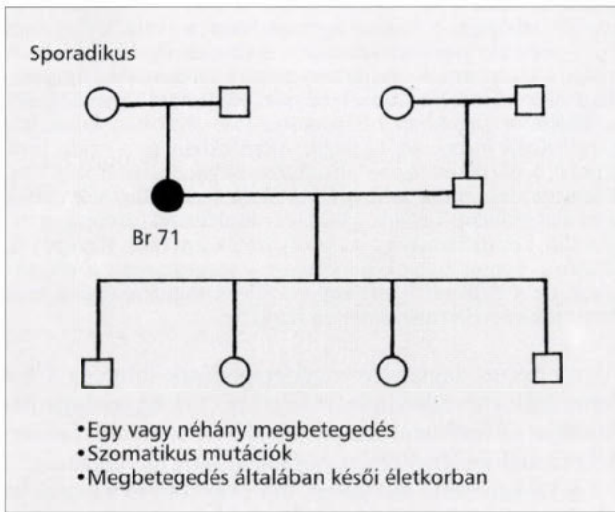
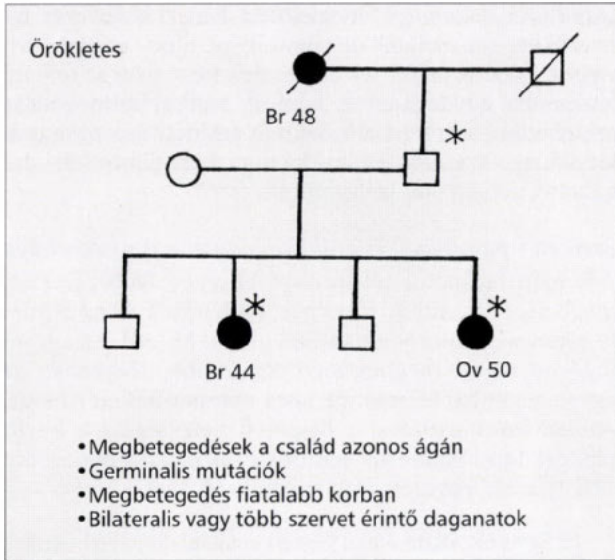
Az első bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a gyakori daganatok egyes családok genetikai öröksége, mormon családok genealógiái (származástani), majd genetikai vizsgálatával igazolták. A mormonok az Egyesült Államok Utah államában élnek, gyakorlatilag az állam teljes lakossága a XIX. században bevándorolt pioniroktól származik. 1890-ig a poligámia megengedett volt (vezetőjüknek, Brigham Youngnak 29 felesége volt), aminek következtében igen népes családok alakultak ki. Emiatt, továbbá a mormon egyház azon gyakorlatának köszönhetően, hogy a származásra igen nagy figyelmet fordítottak, Utah a populációgenetikai kutatók paradicsoma. *Mark Skolnick* genealógus 185 000 utahi család (másfélmillió személy) számítógépes adatbázisát hozta létre, amit Utah állam rákregiszteréhez kapcsoltak, és a gyakori daganatokra óriási, több generációra visszavezethető családfákat rajzoltak meg. Az első „emlőrák gén”, a BRCA1 klónozása éppen a *Skolnick* vezette 34 munkacsoport kutatómunkájának köszönhető (48).

A legtöbb európai és észak-amerikai populációra a kis családméret jellemző, ezért az örökletes malignus daganatok jelentős hányada (valószínűleg a túlnyomó többsége) észrevétlen maradna, ha csupán a daganatos megbetegedések családi halmozódását vennénk figyelembe.

Az *örökletes daganatok legfontosabb jellegzetessége*, hogy a megbetegedés a sporadikus esetekhez képest lényegesen *fiatalabb korban* jelentkezik (1. ábra). A sporadikus megbetegedések többnyire idősebb korban manifesztálódnak, amikor valamelyik testi sejt több génje már elszenvedte a kritikus mutációit, a szervezet immun- és hibajavító rendszerei pedig nem képesek gondoskodni a genetikai károsodások kijavításáról, illetve a genetikai hibákat hordozó sejtek eliminálásáról.

Az örökletes daganatok gyakran *multifokális*, páros szervek esetében *bilateralis megjelenésűek*. Megfigyelték például, hogy a BRCA1 mutációknak tulajdonítható örökletes emlőrákok közel fele mindkét emlőt érinti. Fontos figyelmeztető jel lehet adott germinális mutációkhoz kapcsolatan az ún. *társult daganatok* megjelenése a családokban. Ezek a későbbiekben ismertetésre kerülő *rákszindrómák* jellemző tumorai. Olykor a társult daganatok ugyanazon betegben alakulnak ki, gondoljunk pl. az emlő- és petefészekrákok közismert reciprok megjelenésére.

Örökletes daganatokra figyelmeztethetnek specifikus fenotípus jegyek. Ezek jelentkezhetnek fejlődési rendellenességként, vagy eltérő patológiái, klinikai tulajdonságként (előbbire példaként említhetők az örökletes Wilms-tumorral kapcsolatos fejlődési rendellenességek). Egyes rákszindrómákat benignus elváltozások jellemeznek. Például a multiplex endokrin neoplasia (MEN) 2-es típusára utaló benignus elváltozás a pajzsmirigy, a mellékpajzsmirigy vagy az adrenalis szövetek C-sejtjeinek hyperplasiája. További jó példa a rákelőző állapotnak tekinthető FAP (familiaris adenomatous polyposis), amelyben apró polypok százai, ezrei boríthatják a vastagbelet. Patológusok figyelmét kell, hogy felkeltsék azok a vastagbélrákok, amelyek szövettani diagnózisa mucinosus carcinoma vagy pecsét-



**1. ábra:** Az örökletes rákok jellemző vonásai. A felső családfa a család egyik (apai) ágán halmozódó rosszindulatú, örökletes daganatokat mutat. Ezek a sporadikus megbetegedésekhez képest fiatalabb korban (az emlőrákok általában praemenopausalisán) fordulnak elő. Férfiak (négyzettel jelölve) és nők (körrel jelölve) egyaránt hordozhatják és átörökíthetik a génmutációt. Néhány mutációhordozóban (pl. \*-gal jelölt férfi) nem manifesztálódik a betegség, de a mutációt nem hordozó személyekben is kialakulhat sporadikus rosszindulatú daganat. A hordozók azonosítása génvizsgálattal, az örökítő anyag (DNS) analízisével történhet.

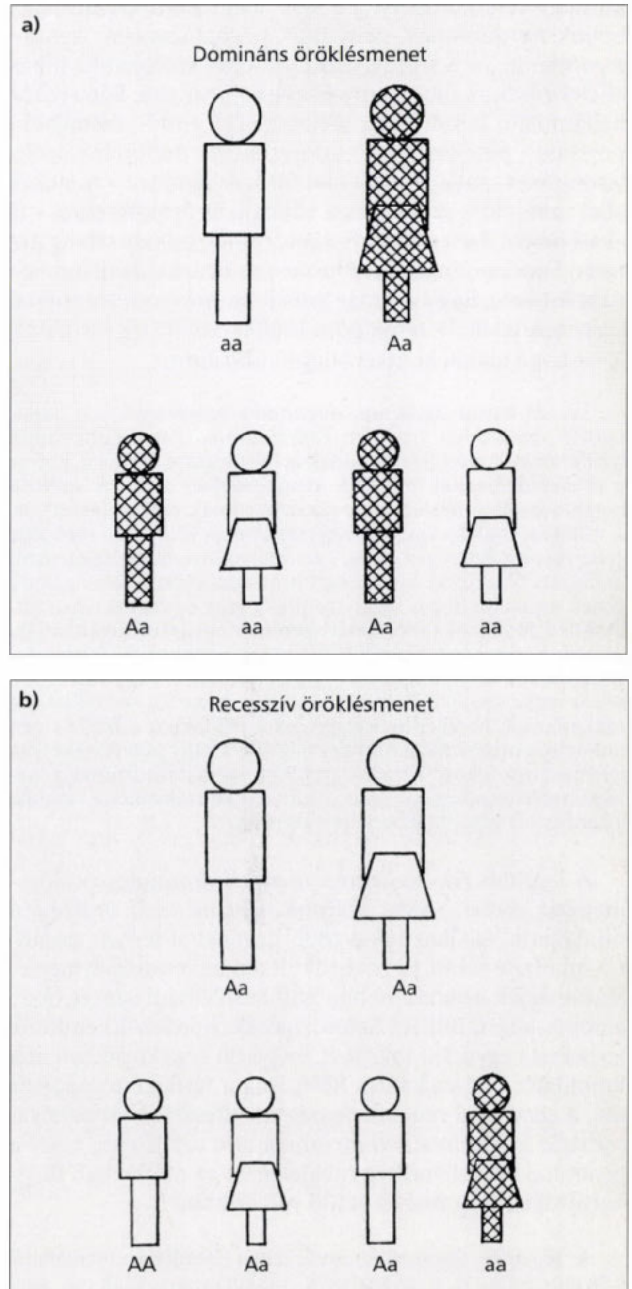
gyűrűs sejtes rák. Ez a szövettani kép a HNPCC-re jellemző, amely a sporadikus vastagbélrákokhoz hasonlítva lényegesen kedvezőbb klinikai tulajdonságú: kevésbé agresszív, jobb túlélési lehetőséggel.

**Rákszindrómák, familiáris daganatok és az öröklődés mendeli törvényei humán daganatokban**

Gregor Mendel brünni szerzetes, a modern genetika megteremtője, borsóval végzett kísérletei alapján leírta és statisztikailag bizonyította a ma Mendel-szabályok néven ismert szabályszerűségeket, amelyek ma a genetika alaptörvényei. Zseniális felismerését kora nem fogadta elismeréssel, az öröklődés törvényszerűségeinek újrafelfedezése csak halála után történt meg.

A daganatok túlnyomó többsége környezeti és egyéb tényezők hatására felhalmozódó szomatikus mutációk következtében alakul ki, és értelemszerűen ezek átörökítése a következő nemzedékbe nem lehetséges. Megfigyelhető azonban, hogy

egyes humán daganatok megjelenése bizonyos családok különböző generációiban a Mendel-szabályokat követi (43). Ezen családokban az adott szindrómára jellemző szervlokalizációkban alakulnak ki a daganatok, amelyeket a **rákhajlam** családon belüli **transzmissziója** miatt nevezünk **örökletes daganatoknak**.



**2. ábra:** A rákhajlam mendeli öröklődése. Két öröklésmenet lehetséges. A domináns öröklésmenet esetén (a), csupán egyetlen mutáns allél (A) szükséges a rákhajlam átörökítéséhez. Mivel minden gyermek a szülői allélpár (a kromoszóma azonos helyén lévő génpár megjelenési formája) közül csak az egyiket örökölheti, 50% esély van arra, hogy az érintett szülő a hibás gént (A) örökíti. A recesszív öröklésmenet esetén (b), mindkét mutáns gén (aa) szükséges a rákhajlam átörökítéséhez. Két heterozigóta (Aa) szülő gyermekei közül 50% heterozigóta lesz, 25% homozigóta a normális génre (AA) és 25% homozigóta a hibás génre (aa). Ezen utóbbiak örökölték a rákhajlamot

A rákhajlam átörökítése mendeli domináns vagy recesszív öröklésmenetet mutathat (2. ábra). Domináns öröklésmenet esetén egyetlen megváltozott (mutáns)

allél (génforma) szükséges a rákhajlam átörökítéséhez (2/a ábra). Mivel a gyermekek szüleiktől csak egy-egy allélt örökölnek, 50–50% esély van arra, hogy az érintett szülőtől a mutáns vagy a normális (vad) allél kerül az utódokba. Ennek következtében a következő generáció mintegy fele hordozza a hibás allélt. Ezen személyeket hívjuk *hordozóknak*, genetikai meghatározással *heterozigótáknak*. Az a személy, aki mindkét szülőjétől a hibás allélt örökli, az adott génre nézve *homozigóta*. Bár a rákra hajlamosító szindrómák többsége (pl. emlő-, vastagbél-, prostata-, petefészekrák) autoszomális domináns öröklésmentet mutat, a recesszív öröklésmentre – mindkét allél mutációja szükséges a rákhajlam örökítéséhez – is akad példa. Ezen recesszív szindrómák (ataxia telangiectasia, Fanconi-anaemia, Bloom-szindróma) kialakulásának feltétele, hogy a hibás gének homozigóta formában legyenek jelen. Heterozigóta szülők esetén, a gyermekek 25%-ában alakul ki ez az állapot (2/b ábra).

Ma 25 olyan malignus *daganatos megbetegedésre hajlamosító szindrómát (röviden rákszindrómát)* ismerünk, amelyek kialakulásáért felelős gének is felfedezésre kerültek, ezeket a rákszindrómákat, továbbá azon géneket, amelyek örökölt meghibásodása felelős ezen rákszindrómák kialakulásáért, az 1. táblázat foglalja össze. A *rákszindrómák* túlnyomó többsége *genetikailag heterogén* abban az értelemben, hogy ugyanazon malignus fenotípust különböző kromoszómákon lokalizálódó gének mutációi (locus heterogenitás), vagy ugyanazon gén különböző mutációi (allél heterogenitás) egyaránt kiválthatják. A locus heterogenitásra példáként éppen a gyakori örökletes daganatok közül említhetünk, így pl. emlőrákra, vagy vastagbélrákra legkevesebb 5–5 különböző gén mutációi örökíthetik a rákhajlamot. Az allél heterogenitásra példaként a BRCA1 gén mutációi említhetők, amelyek emlőrákra vagy petefészekrákra jelenthetnek fokozott kockázatot. Mivel a rákszindrómák genetikai heterogenitásának fontos klinikai konzekvenciái vannak, a kérdésre a későbbiekben visszatérünk.

A legtöbb rákszindróma mendeli domináns öröklésmentet mutat, mégis számos *nem mendeli öröklődési* mintázattal találkozunk a több daganattal terhelt családok analízise során. Egyes örökölt rendellenességek megjelenése egyik *nemhez* jobban köthető. Például ismert, hogy a női és a férfi BRCA2 heterozigóták (hordozók) emlőrák kockázata egyaránt fokozott, mégis 80 éves korukig a nők kumulatív rák kockázata 86%, míg a férfiaké mindössze 6%. A genetikai rendellenesség manifesztációját befolyásolhatja a *genomialis imprinting*, ami azt jelenti, hogy a genetikai rendellenesség megjelenése az utódokban függhet attól is, hogy melyik szülő volt érintett.

A fej-nyak daganatok egyik ritka familiáris formájánál (chemodectoma) a gyermekek rákkockázata csak az apai „örökség” esetén fokozott, az anya megbetegedése esetében nem. Az NF-2 szindrómában (NF-2: neurofibromatosis 2-es típusa) éppen ellenkezőleg, az anya betegsége esetén gyermekei korábban és az NF-2 súlyosabb formáiban betegszenek meg, mint a paternalis érintettség esetében. A MEN egyes formáinál a leánygyermek körében sokkal gyakoribbak a MEN-nel kapcsolatos daganatok, mint a fiúk között, ami függetlennek látszik attól, hogy melyik szülő volt beteg. Hozhatunk a genomialis lenyomatra példáként sporadikus daganatok köréből is, ilyenek pl. a csont- és harántcsikolt izomsarcomák.

Sok esetben szembesülünk azzal a problémával, hogy a daganatok családi halmozódása örökletes megbetegedésre utal, azonban egyik rákszindróma tumorminitázata sem illik a családra, ilyen esetekben használjuk a

„*familiáris daganatok*” megjelölést. Ismert környezeti tényezővel kapcsolatos daganatok (pl. tüdő- és ajakrák), vagy a gyakori örökletes daganatok közé nem sorolható leukaemia, agydaganat és hererák családi halmozódása szembevető lehet. Az előzőekben említett mormon családokban a számuk felülmúlja a gyakori felnőttkori daganatok némelyikét (pl. emlőrákét) (8).

*Szerzett (sporadikus) és örökletes daganatok gyakorisága*  
A humán daganatok túlnyomó többsége (> 90%) szerzett megbetegedés, amely a környezeti hatások és az egyéni fogékonyság kölcsönhatásában alakul ki (56). Az egyéni fogékonyságot meghatározó fontosabb tényezők: az egyén genetikai állománya, kora, immunfunkciói, neme, etnikai hovatartozása, a meglévő betegségek, a bevitt táplálék (antioxidánsok szintje). Ezek együttesen módosíthatják a környezeti carcinogen hatásokat.

Az Egyesült Államokban végzett epidemiológiai felmérések szerint a daganatos halálozások több, mint egyharmadért (35%) a dohányzás, másik egyharmadért táplálékosztási tényezők felelősek. A fertőző ágensek közül a vírusok (hepatitis B, C – májrák; papillomavírusok – méhnyakrák; Epstein-Barr-vírus – lymphomák, nasopharyngealis carcinomák; herpes – Kaposi-sarcoma; Helicobacter pylori baktérium – gyomorrák), a fejlődő országokban a daganatok 15%-ának kialakulásához járulhatnak hozzá. Az Egyesült Államokban ez a szám jóval kisebb, a bőrrákot okozó ultraibolya sugárzás hatását is hozzáadva a daganatok mintegy 5%-ában szerepelhetnek etiológiai tényezőként. További 5% lehet munkahelyi carcinogen expozíció következménye. A környezetszennyezés szerepét illetően – pontos adatok hiányában – megoszlanak a vélemények, de a daganatok néhány százaléka mindenképpen ezen tényezők következményének tudható be.

Az összes daganatos megbetegedések mintegy 1%-a lehet örökletes rákszindrómák része (19). Egyes daganatfajtákra az örökletes megbetegedések aránya ezt az értéket azonban lényegesen meghaladhatja (2. táblázat).

A rákgenetikai kutatások ma még többnyire csak az ún. nagy penetranciájú géneket azonosították (a hordozókban a betegség életük során nagy valószínűséggel megjelenik), ezek mellett további nagyszámú, *kis penetranciájú gén* létezése is feltételezhető, amelyek működése nem vezet ugyan a daganatok familiáris halmozódásához, de ugyancsak fokozhatják a rákkockázatot. Ezek a gének a környezeti ágensek hatásait, alapvető celluláris folyamatokat közvetítenek, a hormonanyagcserét befolyásolják, működésük gyakran specifikus expozíciókhoz köthető. A fentiekből már nyilvánvaló lehet, hogy mesterséges osztályozás a humán rákokat örökletes vagy szerzett (sporadikus) csoportokba sorolni.

Jól illusztrálják a kis penetranciájú gének működését a xenobiotikumokat (DNS-károsító kemikáliákat) méregtelenítő enzimeket kódoló gének, amelyek örökölt polimorfizmusai (az allél megjelenési formái) a rákhajlamot fokozhatják. A kémiai carcinogének (és az ionizáló sugárzás is) a sejt genetikai anyagát (DNS) károsítják. A legtöbb kémiai carcinogént a máj aktiválja és metabolizálja, ugyanakkor a folyamatban részt vevő enzimek aktivitása (génexpressziója) minden egyén örökölt tulajdonsága. A xenobiotikumokat detoxifikáló enzimeket két csoportba osztják, a metabolizmus I. fázisában ható enzimek működése gyakran vezet potenciálisan carcinogen köztes anyagcseretermékekhez. A II. fázisba sorolt enzimek ellenben valódi detoxifikáló hatást fejtenek ki azáltal, hogy a xenobiotikumokat vízben jobban oldhatóvá alakítják, így azok kiválasztásra kerülnek. Több, a xenobiotikumokat metabo-

1. táblázat: Örökletes rákszindrómák és a rákhajlamért felelős géneik

Szindróma	Jellemző daganat	Társuló daganatok, kórképek	Gén			Géntermék celluláris előfordulása/funkciója
			Neve	kromoszomális helye	Típusa	
Örökletes emlőrák 1.	emlőrák	petefészekrák	BRCA1	17q21	tumor-szuppresszor	sejtmag?/transzkripciósfaktor?, DNS hibajavítás?
Örökletes emlőrák 2.	emlőrák	férfi emlőrák, hasnyálmirigyrák, egyéb daganatok	BRCA2	13q13	tumor-szuppresszor	sejtmag?/transzkripciósfaktor?, DNS hibajavítás?
Familiaris adenomatosus polyposis (FAP)	vastagbél-, végbélrák	vastagbél-, végbél-adenomák, duodenalis-, gyomordaganatok, retina pigment epithelium veleszületett daganatai, mandibula epidermoid bőrcystái, osteomái, desmoid tumorok (Gardner-szindróma) medulloblastoma (Turcot-szindróma)	APC	5q21	tumor-szuppresszor	citoplazma/sejtheadhézió
Herediter nem polyposus colorectalis carcinoma (HNPCC)	vastagbél-, végbélrák	endometrium-, petefészekrák, vékonybélrák, gyomorrák, húgyvezeték-, vesemedencérák	hMSH2 hMLH1 hPMS1 hPMS2	2p16 3p21 2q32 7p21	tumor-szuppresszor	sejtmag/DNS (mismatch) hibajavító
Peutz-Jeghers-szindróma (PJS)	colorectalis carcinomák	hasnyálmirigy-, emlő-, petefészek-, here-, méhnyakrák, vékonybél hamartosus polyposisa	LKB1	19p	tumor-szuppresszor	citoplazma/szerin-treoninkináz
Li-Fraumeni-szindróma (LFS)	sarcomák, emlőrák	agydaganatok, leukaemia, adrenocorticalis cc.	TP53 (p53)	17q13.1	tumor-szuppresszor	sejtmag/transzkripciósfaktor
Herediter melanoma	melanoma	hasnyálmirigyrák, prostatarák, displ. naevus, atípusos szemölcsök	p16 (CDKN2)	9p21	tumor-szuppresszor	sejtmag/sejtciklus szabályozás (CDK4 és CDK6 gátlás)
von Hippel-Lindau-szindróma (VHL)	veserák (világos-sejtes típus)	phaeochromocytoma, retinalis angiomák, haemangioblastomák (kisagy, gerincvelő, hasnyálmirigy)	VHL	3p25	tumor-szuppresszor	sejtmembrán/?
Herediter papillaris veserák (HPRC)	veserák (papillaris típus)	más daganat?	MET	7q31	onkogén	membrán/jelátadás (HGF receptor)
Herediter retinoblastoma	retinoblastoma	csonttrák	RB1	13q14.3	tumor-szuppresszor	sejtmag/transzkripciósfaktor
Neurofibromatosis 1. (NF1)	neurofibromák	neurofibrosarcomák, agydaganatok, (optikai glioma)	NF1	17q11	tumor-szuppresszor	citoplazma/GTPáz aktivátor
Neurofibromatosis 2. (NF2)	acusticus neuromák, meningiomák	gliomák, ependymomák	NF2	22q12.2	tumor-szuppresszor	sejtmembrán/sejtheadhézió
Wilms-tumor (WT)	Wilms-tumor	WAGR (Wilms-tumor, aniridia, genitourinalis rendellenességek, mentális retardáció)	WT1	11p13	tumor-szuppresszor	sejtmag/transzkripciósfaktor
Wiedemann-Beckwith-szindróma (WBS)	Wilms-tumor	fejlődési rendellenességek (organomegalia, hemihypertrophia), hepatoblastoma, adrenocorticalis rák	?p57/KIP2 más?	11p15	tumor-szuppresszor	citoplazma/sejtciklus szabályozás

1. táblázat: folytatása

Szindróma	Jellemző daganat	Társuló daganatok, kórképek	Gén			Géntermék celluláris előfordulása/funkciója
			Neve	kromoszomális helye	Típusa	
Naevoid basalis sejtes rák (NBCCS) (Gorlin-szindróma)	bőr basalis sejteinek rákja	mandibulacysták, tenyér- és talpélváltozások, medulloblastoma, petefészekfibroma	PTCH	9q22.3	tumor-szuppresszor	membrán/jelátadás
Multiplex endokrin neoplasia 1. (MEN1)	hasnyálmirigy- (szigetsejtes) rák	mellékpajzsmirigy hyperplasia, agyalapi mirigy adenómái	MEN1	11q13	tumor-szuppresszor	??
Multiplex endokrin neoplasia 2. (MEN2a)	medullaris pajzsmirigy-rák	2A típus: phaeochromocytoma, mellékpajzsmirigy hyperplasia	RET	10q11.2	onkogén	membrán/jelátadás (tirozin-kináz receptor)
(MEN2b)	medullaris pajzsmirigy-rák	2B típus: phaeochromocytoma	RET	10q11.2	onkogén	membrán/jelátadás (tirozin-kináz receptor)
Familiaris medullaris pajzsmirigy-rák	medullaris pajzsmirigy-rák	-	RET	10q11.2	onkogén	membrán/jelátadás (tirozin-kináz receptor)
Cowden-betegség (CD) (multiplex hamartoma szindróma)	emlőrák, pajzsmirigy-rák (follicularis)	hamartomák (bőr, emlő, pajzsmirigy, szájgarat és GI mucosa), női urogenitalis rendszer daganatai, kisagy gangliocytomái	PTEN (MMAC1)	10q23	tumor-szuppresszor	citoplazma/jelátadás? (foszfátáz)
Ataxia teleangiectasia (AT)	lymphoma	kisagyi ataxia, immundeficiencia, emlőrák (heterozigótákban)	ATM	11q22	tumor-szuppresszor	sejtmag/DNS hibajavítás (TP53 indukció?)
Multiplex exostosis	exostosis (cartilaginealis csontokon)	porcsarcoma	EXT1 EXT2 EXT3	8q24.1 11p11-13 19p	tumor-szuppresszor	??
Bloom-szindróma (homozigóták) (BS)	szolid daganatok	immunhiány, alacsony termet	BLM	15q26.1	helikáz	sejtmag/hibajavítás
Fanconi-anaemia (FA)	AML	pancytopenia, csontváz-rendellenességek	FACC FACA	9q22.3 16q24.3	DNS hibajavítás?	sejtmag/DNS hibajavítás
Xeroderma pigmentosum	bőrrák	pigmentációs zavar, hypogonadismus	XPB XPD XPA	több komplementációs csoport	helikázok	sejtmag/DNS (excíziós) hibajavítás
Herediter prostatarák (HPC)	prostatarák	ismeretlen	HPC1? más	1q25?	?	??
Tenyér-talp keratordermái	nyelőcsőrak	leukoplakia	nincs klónozva	17q25	?	??

2. táblázat: Örökletes daganatok előfordulása az Amerikai Egyesült Államokban (K. Offit, Breast Cancer Consortium, 1997)

Daganat típusa	Örökletes megbetegedések becsült aránya*	Évente újonnan diagnosztizált örökletes megbetegedések száma
Emlőrák	10	18 000
Prostatarák	10	25 000
Vastagbélrák	10	15 000
Petefészekrák	5	6 000
Melanoma	10	3 000
Medullaris pajzsmirigy-rák	25	125
Retinoblastoma	40	70
Wilms-tumor	5	25
Veserák (von Hippel-Lindau-szindrómában)	ritka (<1 : 36 000)	
Sarcoma (Li-Fraumeni-szindrómában)	ritka	

\* Az összes daganatos megbetegedés százalékban

**3. táblázat:** Xenobiotikumokat metabolizáló enzimek és rákkockázattal kapcsolatos polimorfizmusai (Perera, 1997) (56)

I. fázis enzimek	Rákkockázat
<i>Oxidáció</i>	
Citokrom p450	
CYP1A1 (aril-hidrokarbon-hidroxiláz)	tüdőrák
CYP2D6 (debrisoquin-hidroxiláz)	tüdő-, emlő-, hólyagrák
Alkohol- és aldehid-dehidrogenáz	
<i>Hidrolízis</i>	
Epoxid-hidroláz	
<i>Szabad gyökök eltávolítása</i>	
Szuperoxid diszmutáz	
II. fázis enzimek	Rákkockázat
<i>Konjugáció</i>	
Glutation-S-transzferáz	
GSTM1	tüdő-, vastagbél-, gyomorrák
N-acetil-transzferáz	
NAT1	hólyagrák
NAT2	hólyag-, vastagbél-, emlőrák
<i>Metiláció</i>	
O-,N-,S-metiltranszferáz	
<i>Szulfatálás</i>	
szulfonotranszferázok	
<i>Glukuronidáció</i>	
UDP-glukuronil-transzferáz	

lizáló enzimet ismerünk, amelyek – az örökölt genetikai polimorfizmusai következtében – a carcinogen hatást közvetíthetik, illetve bizonyos daganatok kockázatát fokozhatják (14, 56). Néhány ezek közül a 3. táblázatban kerül bemutatásra. Sok esetben ezek a genetikai polimorfizmusok állnak a „környezeti daganatok” (pl. fej-nyaki daganatok) familiáris halmozódása mögött.

## A rákhajlam átörökítéséért felelős gének („rákgének”)

Az emberi génállomány (genom) 80–100 ezer génre tehető. Ezek közül mindössze néhány száz génről feltételezhető, hogy károsodásuknak szerepe van a daganatképződésben. (Vagyis helytelen a „rákgén” megnevezés, ugyanis a normális emberi örökletes állomány részeként ezek a gének olyan fehérjéket kódolnak, amelyek a normális sejtműködésben nélkülözhetetlenek. Meghibásodásuk vezethet a sejtek malignus transzformációjához.) Három nagyobb géncsoport különíthető el, amelyek a sporadikus és az örökletes daganatok kialakításában egyaránt meghatározó szerepet játszanak, ezek az *onkogének*, *tumorsuppresszor gének* és a *DNS-károsodás kijavításában közreműködő gének* csoportja (pl. 9, 52). Amíg az onkogének egyik génkópiájának szomatikus mutációja elégséges a sejtosztódás és a malignus fenotípus elősegítéséhez (domináns génhatás), a tumorsuppresszor gének mindkét kópiájának elvesztése szükséges a fenti folyamatokhoz (recesszív génhatás). További lényeges különbség, hogy az elszennvedett mutáció az onkogén működését fokozza, míg a tumorsuppresszor

gének mutációi a génműködést mérséklék, vagy megszüntetik, vagyis az onkogének akkor vesznek részt a daganatképződésben, ha aktiválódnak, míg a tumorsuppresszor gének akkor, ha inaktíválódnak. A daganatképződésben közreműködő harmadik géncsoport tagjait, a DNS hibajavító géneket mindössze pár éve ismertük meg, és sok tulajdonságuk megegyezik a tumorsuppresszor génekkel, így csak funkciójuk miatt sorolhatók külön csoportba. Az onkogének a sejtosztódás agonistái, ezt a funkciójukat a sejtciklus korai G1 fázisában fejtik ki, elősegítik a G0 sejtek ciklusba lépését és a sejtcikluson való áthaladását, míg a tumorsuppresszor gének a sejtosztódás antagonistái, a késői G1 fázisban akadályozzák meg a sejteket abban, hogy a sejtciklus következő fázisába lépjenek. A DNS hibajavító gének a DNS szintézis fázisa után, a G2 fázisban javítják ki a DNS hibákat, megakadályozva azok átadását az utódsejteknek. A rákszindrómák túlnyomó többségében a tumorsuppresszor gének mutációi öröklődnek, mindössze két onkogént (RET, MET) ismerünk, amelyek örökölt mutációi kapcsolatba hozhatók valamilyen ismert rákszindrómával (4. táblázat).

**4. táblázat:** Daganatos megbetegedésekre hajlamosító gének

Gén	Szindróma
<i>Onkogének</i>	
RET	multiplex endokrin neoplasia 2 (MEN2) familiaris medullaris pajzsmirigy- familiaris papillaris vesecarcinoma
MET	familiaris papillaris vesecarcinoma
<i>Tumorsuppresszor gének</i>	
APC	familiaris adenomatosus polyposis (FAP)
VHL	von Hippel-Lindau
WT1	Wilms-tumor
RB1	herediter retinoblastoma
NF1	neurofibromatosis 1
NF2	neurofibromatosis 2
p53	Li-Fraumeni
p16/CDKN2	herediter melanoma szindrómák
PTCH	nevoid basalis sejtes carcinoma
MEN1	multiplex endokrin neoplasia 1 (MEN1)
BRCA1	emlőrák/petefészekrák
BRCA2	emlőrák
<i>DNS hibajavító gének</i>	
hMSH2	HNPCC
hMLH1	(hereditary)
hPMS1	non polyposis
hPMS2	colorectal cancer)
ATM	ataxia telangiectasia
XPA, C, D, F	xeroderma pigmentosum
BLM	Bloom-szindróma

Az egyes rákszindrómákért felelős, gének fehérjetermékei változatos funkciókat fejthetnek ki különböző jeltovábbító folyamatok mentén (1. táblázat). Találhatók közöttük a *sejtmembránon átnyúló receptorok* (pl. RET, MET, PTCH, onkogének fehérjetermékei), *citoplazmatikus szabályozó* vagy *szerkezeti fehérjék* (pl. NF1, PTEN, APC, NF2), transzkripciós faktorok (pl. TP53, WT1, RB1, VHL), *sejtciklus szabályozó* faktorok (pl. p16/CDK4), vagy a *DNS hibajavító* pályákon működő, az elmúlt egy-két évben megismert gének *fehérjéi* (pl. MLH1, MSH2, PMS2, ATM, FACC, FACA, XPA, XPB, XPD, BLM).

Az elmúlt évben Kinzler és Vogelstein (35) új megközelítésben csoportosították a daganatképződésben közreműködő géneket, két kategóriát különböztetve meg. Az egyik az ún. „gatekeeper” (kapuőr) gének csoportja, a másik a „caretaker” (felügyelő) géneké. A gatekeeper gének közvetlenül befolyásolják a daganatképződést, a sejtproliferációhoz és sejtvesztéshez ve-

zető szignálatokon keresztül. Minden szövetben csak egy (vagy néhány) gatekeeper gén működik, és a gén meghibásodása szövetspecifikus daganatok megjelenéséhez vezet. Példaként említhetjük a következő gatekeeper géneket (és target szöveteiket): RB1 (retina), VHL (vese), NF1 (Schwann-sejtek), APC (colon), PTCH (nevoid basalis sejtek). A gatekeeper gének meghibásodása feltétlenül szükséges ahhoz, hogy a célszövetben az adott daganat alakuljon ki. A gatekeeper génektől eltérően a caretaker gének csak indirekt módon segítik a daganatképződést. Ezek a gének a genom épségén örökölnek, károsodásuk más gének – köztük a gatekeeper gének – mutációit okozhatja, így genetikai instabilitáshoz vezet. A gatekeeper gén meghibásodása után az adott sejt malignus transzformációja felgyorsul. Ismert caretaker gének az ún. mismatch repair gének (később kerülnek részletes leírásra), a xeroderma pigmentosum nukleotid excíziót javító génei, és az ataxia teleangiectasiáért felelős gén. Újabban a BRCA1 és BRCA2 géneket is a caretaker gének közé sorolják, ami talán magyarázhatja azt a jelenséget, hogy a sporadikus emlőtumorokban csak elvétve figyelték meg a BRCA gének mutációit.

A caretaker gének örökölt hibája fontos klinikai konzekvenciákkal járhat. Várható ugyanis, hogy a DNS-t károsító ágensek (kemikáliák, gamma-sugárzás) okozta károsodást az inaktívoldott caretaker géneket hordozó daganatsejtek rosszabbul heverik ki, mint azon tumorsejtek, amelyekben a hibajavítás működik. *Sharan és mtsai* felfedezése (66), miszerint a hibás BRCA2 génnel rendelkező sejtek nagyon érzékenyek a gamma-sugárzással szemben, ahhoz a feltételezéshez vezettek, hogy az örökölt BRCA2 mutációt hordozó betegek emlőrákja eredményesebben pusztítható sugárkezeléssel, mint a sporadikus tumorok, amelyekben a BRCA2 gén ép.

## Gyakori örökletes rákszindrómák és genjeik

A leggyakoribb előfordulású malignus betegségek közül az emlőrák, porostatarák és vastagbélrák etiológiájának

5. táblázat: Emlőrákra (petefészekrákra) hajlamosító gének

Gén	Rák-szindróma	Gén-frekvencia	Hordozók kockázata emlőrákra	Jellemző rosszindulatú daganat(ok)	Társuló daganat(ok)
BRCA1	örökletes emlő/petefészekrák	ritka	nagy	emlő/petefészekrák	vastagbél-, prostatarák
BRCA2	örökletes emlőrák	ritka	nagy	emlőrák	férfi emlőrák, hasnyálmirigy-, vastagbél-, prostatarák (?) stb.
TP53	Li-Fraumeni	ritka	nagy	sarcoma, emlőrák, agy-, mellékveserák, leukaemia	melanoma (?)
MSH2, MLH1	örökletes nem polyposus vastagbélrák	ritka	?	vastagbél-, végbélrák	endometrium, petefészek-, emlőrák (?)
LKB1	Peutz-Jeghers	ritka	?	vastagbél-, végbélrák	hasnyálmirigy-, emlő-, petefészekrák, here-, méhnyakrák stb.
ATM	ataxia teleangiectasia	gyakori	mérsékelt	nyirokrendszer daganatai, emlőrák	különféle szolid daganat
CD1/PTEN	Cowden	nagyon ritka	mérsékelt	emlőrák	pajzsmirigy-, hamartómák (bőr, emlő, pajzsmirigy, oropharyngealis mucosa, GI mucosa), női urogenitális rendszer daganatai, kisagy gangliocytomái

kutatását, a prevenció és a korai diagnózis lehetőségeinek fejlesztését a fejlett országokban kiemelten támogatják. Mindhárom csoportban a daganatok jelentékeny hányada a rákhajlamosító gének örökölt meghibásodásával függ össze. A petefészekrákok morbiditása ugyan nagyságrenddel elmarad az említett három daganat bármelyike mögött, azonban több örökletes emlőrák és vastagbélrák szindróma társult daganataként erős genetikai etiológiájú daganatcsoportot reprezentál. Mivel az emlő- és petefészekrákok genetikája különösen sok hasonlóságot mutat, a következő fejezetben is együtt szerepelnek.

### Emlőrákra (petefészekrákra) hajlamosító gének és rákszindrómák

Ma nyolc génről ismert, hogy emlő- és/vagy petefészekrákra hajlamosít (5. táblázat). Ezen megbetegedésekre a legnagyobb kockázatot a BRCA1 és a BRCA2 gének hordozzák, örökletes emlőrák és petefészekrák kialakulásával járó rákszindrómákban. A BRCA1 gén mutációi az emlőrákos családok 52%-áért (a BRCA2 mutációk a családok 32%-áért) felelősek, míg emlő- és petefészekrák előfordulása esetén a családok több, mint 80%-a a BRCA1 gén örökölt mutációjának a következménye (15, 49, 22).

Az örökletes emlőrák családok definíciója nem egyezés az európai és tengerentúli rákgenetikuskok körében. Abban azonban mindenki egyetért, hogy az olyan családokban, ahol nagyszámú (legkevesebb 3–4) daganatos megbetegedés fordult elő – emlőrák(ok) 60 éves kor alatt, petefészekrák(ok) bármely életkorban – valószínűleg örökölt génhiba áll a megbetegedések hátterében.

### BRCA1 és BRCA2 gének örökletes emlő- és/vagy petefészekrákos megbetegedésekben

Az első emlőrákra hajlamosító gént, a BRCA1-et (BReast CAncer angol szavakból rövidítve), *Mary-Claire King* laboratóriumában 1990-ben lokalizálták a 17. kromoszóma hosszú karjára (50cM, azaz kb. 50 millió bázispár



magyságú területre) (25). Ez a rendkívüli felfedezés inspirálta a nemzetközi versenyben folyó génvadászatot, amely négy évvel később a BRCA1 gén felfedezését, vagyis szubkromoszomális lokalizációját és klónozását eredményezte (48). A BRCA2 gén klónozására 1996-ban került sor (81).

Mindkét gén óriási méretű, a BRCA1 83 kb, amely egy 1863 aminosavból álló fehérjét kódol, a BRCA2 majdnem kétszer nagyobb (3418 aminosavból álló fehérjét határoz meg).

A BRCA1 mutációt hordozók teljes élettartamra vonatkozó kockázata emlőrákra elérheti a 80–90%-ot (6. táblázat), petefészekrákra a 63%-ot (21, 33), noha a petefészekrák kockázatát – úgy tűnik – a mutáció típusa befolyásolhatja. BRCA2 gén mutációi ugyancsak elsősorban a női emlőrák kockázatát fokozzák (6. táblázat).

6. táblázat: Kumulatív kockázat női emlőrákra

Életkor (év)	Populációs átlag (%)	Kockázat	
		BRCA1 heterozigóták („hordozók”) magas kockázatú családokban (%)	BRCA2 heterozigóták („hordozók”) magas kockázatú családokban (%)
40	0,5	16	14
45	1,0	42	–
50	2,0	59	32
55	3,0	72	–
60	4,0	77	53
65	6,0	80	–
70	7,0	82	67
75	9,0	84	–
80	10,0	86	77

Easton és mtsai, 1993; King és mtsai, 1993

A BRCA1 gén örökölt mutációi kismértékben bár, de növelik a vastagbélrák és a prosztaták relatív kockázatát is (21). A BRCA2 gén kapcsán a daganatos megbetegedések kockázata jóval nagyobb heterogenitást mutat, mint a BRCA1 gén esetében (5). A BRCA2 családokban olykor férfi emlőrák is kialakulhat. Ezzel együtt a hordozó férfiakban a génhiba többnyire nem vezet a betegség manifestációjához (a kumulatív kockázat 70 éves korig 6%), ami arra utal, hogy a férfiakban a BRCA2 penetranciája kismértékű. A petefészekrákos megbetegedések nem jellemzőek a BRCA2 családokra, bár néhány esetben leírásra kerültek az irodalomban.

Mára közel 600 mutációt írtak le a BRCA1 génen belül (320-at a BRCA2-re), kétharmaduk csak 1–1 családban fordul elő. Ezért okozott nagy meglepetést két éve, amikor a régiókból származó askenázi zsidók 1%-ában ugyanazt a BRCA1 mutációt találták meg. (Az Egyesült Államokban élő 6 millió zsidó 90%-a az askenázi csoportba tartozik, így sok családot érinthet a mutáció.) Az elmúlt év során néhány más népcsoportra (71) – köztük a magyarországi családokra is – jellemző, visszatérő és korábbi, egy vagy néhány közös ősről visszavezethető ún. alapító mutációk kerültek leírásra (a vizsgálatainkról később történik említés).

A BRCA2 gén sok hasonlóságot mutat a BRCA1 génnel. Ez ideig keveset tudunk a tumorszuppresszor BRCA gének fehérjetermékeinek funkciójáról. A gének fehérjeterméke a sejtciklust szabályozó transzkripció faktoroként, és/vagy a DNS hibajavító rendszer részeként egyaránt elképzelhető (29, 64, 65).

A BRCA1 fehérje karboxil végén található BRCT domén több más fehérjében is megtalálható, amelyek a sejtcikluson való áthaladást vagy a DNS hibajavítást szabályozzák. A BRCA2 gén amino végén (3-as exon) lévő génszakasz a c-jun transzkripció faktorral homológ, vagyis a BRCA1 és a BRCA2 gén esetleg transzkripció faktoroként más gének átírásának szabályozójaként működik. Ezt a lehetőséget támasztaná alá az a közlés, hogy a BRCA1 fehérje a transzkripció (mRNS képződési) folyamatot katalizáló RNS-polimeráz II holoenzim komplex része (65).

A BRCA1 és a BRCA2 fehérjéről is leírták, hogy a Rad51 fehérjéhez kapcsolódnak (64, 66). Mivel a Rad51 fehérje valószínűleg a kétszálú DNS hibák kijavításában vesz részt, okkal gondolható ilyen szerep a Rad51-gyel komplexet képező BRCA1 és BRCA2 fehérjéről is.

A BRCA gének mutációi – szemben a korábban megismert rákgének mutációival – sporadikus tumorokban gyakorlatilag nem figyelhetők meg, csak örökletes megbetegedésekben. A jelenséget a már említett „caretaker” génhatással hozzák kapcsolatba. Eszerint a BRCA gének a tumorszuppresszor funkciójukat nem közvetlenül, hanem más géneken keresztül fejtik ki. A közelmúltban írták le a BRCA1–p53 kapcsolatot. A TP53 (vagy ismertebb nevén p53) gén a genom épségének egyik fontos őrzője, meghibásodása különösen gyakori a BRCA1 örökölt mutációját hordozók emlőrákjában (12), ami további adatot szolgáltat arra, hogy ezek a BRCA gének a DNS hibajavító rendszer komponensei.

A BRCA1 és BRCA2 gének örökölt mutációival az emlő/petefészekrákos családok túlnyomó többsége megmagyarázható, azonban – lényegesen ritkábban – más örökletes rákszindrómák kialakulásáért felelős gének örökölt mutációi is fokozhatják az emlőrák (petefészekrák) kockázatát. Az alábbiakban ezeket a rákszindrómákat és a rákhajlamot örökítő génjeiket tekintjük át.

#### ATM gén ataxia teleangiectasiában (AT)

Az ataxia teleangiectasia (AT) több szervet érintő betegség, amelyre jellemző a kisagyi degeneráció következtében fellépő progresszív ataxia, oculocutan teleangiectasiák, retardált növekedés, korai öregedés, immundeficiencia és ionizáló sugárzásal, radiomimetikus szerekekkel szembeni érzékenység. Az AT gén mindkét kópiájának hibásnak, homozigóta állapotúnak kell lenni ahhoz, hogy a betegség kialakuljon. Ez ritkán, a populáció 0,2–1%-ában fordul elő (73). A daganatos megbetegedések kockázata az AT homozigótákban akár 100-szorosa a népesség szintjére jellemző adatoknak, a megbetegedések leggyakrabban malignus lymphomák (75). Egyes daganatos megbetegedések incidenciája – különösen az emlőráké – azonban már az AT-heterozigótákban is gyakoribb (74).

Az ATM (mutált AT) a 11-es kromoszómán található, 1995 óta ismerjük a szerkezetét (63). Homológiát sikerült kimutatni proteinkinázok (foszfátidil-inozitol-3-kináz) funkcionális alegységével (31), ami alapján feltételezhető, hogy az ATM fehérje a DNS hibajavító és rekombinációs folyamatokban vesz részt, és kapcsolatban lehet több fontos gén (TP53, NF-kB) fehérjetermékével.

A 60 év alatti emlőrákok mintegy 4%-a lehet az ATM gén következménye. Mivel az ATM gén penetranciája alacsony, az emlőrák kockázatát csak mérsékelten fokozza, nem várható az emlőrákos megbetegedések olyan halmozódása, mint a BRCA1 vagy BRCA2 családok esetében. Az ATM szerepének végleges tisztázásához több ezer beteg és kontrollszemély ATM mutációját kellene meghatározni, amely ma a legtöbb laboratórium kapacitását meghaladó feladat.

#### Cowden-betegség (CD)

A Cowden-betegséget több szerv fiatalkori (40 év alatti) dystrophiája vagy neoplasiája jellemzi, leggyakrabban a bőr, az oropharyngealis mucosa, a pajzsmirigy, a női urogenitális rendszer és/vagy az emlő érintett. A CD betegek 30%-ában

fejlődik ki emlőrák, ami jelzi, hogy a CD gén mutációk hordozói – az ATM esetekhez hasonlóan – mérsékelt kockázatúak emlőrák kialakulására, ezért itt sem látható az emlőrák családi halmozódása. Az elmúlt évben megismert CD1 (újabb elnevezés: PTEN/MMAC1) gén (40) mutációinak vizsgálata a CD betegségcsoportban is fontos információkat szolgáltat majd a daganatos megbetegedések kockázatára vonatkozóan.

#### TP53 gén Li-Fraumeni-szindrómában (LFS)

Li és Fraumeni a róluk elnevezett szindrómát a következő daganatok előfordulásával jellemezték: a proband (index személy) esetében 45 év alatt diagnosztizált csontsarcoma vagy lágyrész-sarcoma + elsőfokú rokonoknál 45 éves kor előtt diagnosztizált sarcoma, emlőrák, primer agydaganat, leukaemia vagy adrenocorticalis tumor + további, legalább 1 első vagy másodfokú rokon daganata (45 év alatt) vagy bármely életkorban előforduló sarcoma. Az eredeti meghatározás óta egyéb daganatok is felkerültek az LFS családokban ritkábban előforduló tumorok sorába, mint pl. a melanoma, Wilms-tumor, hasnyálmirigy- és prosztaták. Li-Fraumeni-szerű szindrómáról beszélünk minden olyan család esetében, ahol két, a Li-Fraumeni-szindrómára jellemző daganatfejlés halmozódása figyelhető meg az első- és másodfokú családtagok között, függetlenül az életkortól (16).

Hét éve ismert, hogy a Li-Fraumeni-szindrómában a TP53 (fehérjeterméke a p53) tumorszuppresszor gén örökölt mutációi hordoznak fokozott kockázatot különböző, a szindrómára jellemző daganat kialakulására (68).

A TP53 tumorszuppresszor gén a leggyakrabban sérült gén humán malignus daganatokban (sporadikus daganatokban közel 3000 féle mutációját írták le). Az elmúlt évtized során a p53 géntermék celluláris funkcióit sok vonatkozásban sikerült felderíteni (37, 39). A gén elsősorban a genom épsége felett öröködik, a DNS-t ért károsodás kijavítására adva időt a G1 fázisban leállíthatja a sejtek továbbhaladását a sejtciklus következő fázisaiba, vagy beindíthatja a sejt önpusztítását (apoptosis). A végeredmény mindkét esetben ugyanaz, nevezetesen az ép p53 fehérje megakadályozza a DNS-t ért károsodások továbbadását az utódsejtekbe. Érthető tehát, hogy a valamennyi szomatikus sejtben meglévő, örökölt génhiba komoly kockázatot jelent valamely (olykor több) primer daganat kialakulására.

Ez ideig 120 különböző germinális TP53 mutációt közöltek többségüket (84%) az evolúció során megőrzött 5.–8. exonokban. A mutációk szűrővizsgálatát nehezíti, hogy ritka a „visszatérő” mutáció, amely több családban kimutatható lenne.

Az elmúlt évben fedezték fel a *Peutz-Jeghers-szindróma* génjét, az LKB1-et, amely elsősorban vastagbélrákra, de emellett emlő- és petefészekrákra is kockázatot hordoz (a szindróma és a gén leírását a következő fejezetben adjuk meg).

#### Vastagbélrákra hajlamosító gének és rákszindrómák

Az örökletes vastagbélrákok két legismertebb formája a FAP (a familial adenomatous polyposis angol elnevezés rövidítése), illetve a HNPCC (a hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma angol elnevezés rövidítése). A FAP az összes colorectalis carcinoma kevesebb, mint 1%-ában fordul elő, míg a HNPCC az összes megbetegedés 5–10%-áért lehet felelős.

A FAP autoszomális domináns praecancerosus állapot, amelyet 100 feletti colorectalis adenoma jellemez. A FAP az 5. kromoszómán elhelyezkedő APC gén mutációja következtében alakul ki (APC: az adenomatous polyposis coli angol elnevezés rövidítése) (24, 34). Az ép APC tumorszuppresszor gén fehérjeterméke a sejtszaporodást gátolja, az egyik génkópiát érintő örökölt mutáció következtében alakul ki az elváltozás általában 16 éves korig. Amennyiben nem történik profilaktikus colectomia, a carcinoma 40 éves korig gyakorlatilag min-

den esetben kifejlődik. Vastagbélrákon kívül a vékonybél és a gyomor rosszindulatú daganatai (utóbbi főként Japánban), papillaris pajzsmirigy- és periampullaris carcinoma, sarcoma, agytumor is kialakulhat. A betegek közel 5%-ában a műtéti trauma következtében képződhetnek desmoid tumorok.

Az APC fehérje pontos biokémiai funkciója nem ismeretes, feltételezések szerint a géntermék „kapuőr” (gatekeeper) funkciója a vastagbél epithelialis sejteinek állandó számát biztosító sejtproliferációs/sejtesztési folyamatokat szabályozza (35). Egérkísérletekben észlelték először, hogy az APC gén mindkét kópiájának inaktiválódását követően megemelkedik a prosztaglandin-H-szintáz-2, más néven ciklooxygenáz-2 enzim aktivitása (58). Normális vastagbélben a fehérjét kódoló gén (Cox-2) expressziója nem mutatható ki, míg polypokban a génműködés fokozott. A jelenség okát és összefüggéseit nem ismerjük, az viszont ismeretes, hogy növekedési faktorok, onkogének fokozzák a Cox-2 működését. Újabb vizsgálatok arra utalnak, hogy a ciklooxygenáz gátlószerek, mint pl. a nem szteroid gyulladásgátló szulindac hatására a polypok száma csökkenhet. Ezen megfigyelések szolgálnak alapul a kemoprevenção érdekében történő új ciklooxygenáz gátlók előállításához.

Míg a FAP esetében a több száz – olykor ezer – benignus polyp valamelyike alakul át malignus daganattá, addig a HNPCC esetében nem figyelhető meg a polypok számának extrém emelkedése. Ennek ellenére félrevezető az angol „nonpolyposis” elnevezés, mivel a betegség gyakran a sporadikus vastagbélrákok kialakulásához hasonlóan, egyetlen polypból indul ki. A HNPCC két fő variánsát *Henry Lynch* és *msai* írták le (45). A Lynch-szindróma I-es típusában a proximális bélszakaszban fejlődnek ki szinkron és metakron tumorok, míg a Lynch II szindrómában a vastagbél-végbélben kívül más szervek is érintettek, gyakorisági sorrendben: endometrium, ovarium, vékonybél, gyomor, ureter (transitionalis sejt carcinoma), vesemedence.

A HNPCC családok meghatározását az ún. Amsterdami Kritériumok alapján adhatjuk meg, eszerint legkevesebb 3 elsőfokú rokon (ebből legalább egy 50 év alatti) és legalább két generáció érintettsége, és a FAP kizárhatósága szükséges (78).

A HNPCC a DNS hibajavító gének valamelyikének örökölt mutációja következtében alakul ki. Ez ideig 11 hibajavító gént ismerünk, amelyek közül legalább 4 ún. mismatch repair (MMR) gén örökölt mutációi hozhatók kapcsolatba a HNPCC-vel. A DNS MMR jelenségét élesztőkben és baktériumokban fedezték fel, lényege: az ép MMR rendszerű sejtekben biztosítható a DNS replikáció „hűsége”, és ezáltal a genetikai információ pontos továbbadása az utódsejtekbe. A MMR rendszer ugyanis képes felismerni és kijavítani a DNS replikáció során létrejött hibás DNS szekvenciákat, amelyek hibás bázispárosodás vagy a DNS polimeráz enzim tévedése következtében alakulnak ki. Normális esetben meghatározott nukleotid párok (A-T és G-C) alkotják a DNS láncot, a „téves illesztés” (mismatch) következtében össze nem illő párok képződnek (pl. C-A, T-G). Baktériumokban a DNS hibajavító folyamat több gén termékének együttműködésében zajlik: a mismatch-hez a MutS kötődik, az új szálát a MutH fehérje ismeri fel (a régi és az új szál metilációs eltérései alapján). A harmadik fehérje, a MutL komplexet képez a MutS és MutH fehérjékkel, és kezdeményezi a hibás bázis(ok) kivágását.

A humán MMR gének felfedezését az ún. *mikroszatellit instabilitás* (MI) jelenség, más néven „replication error” pozitívítás (RER+) leírása tette lehetővé (1, 2, 30, 55, 76). A mikroszatelliták a humán genom ismétlődő szekvenciái, leggyakrabban – (A)<sub>n</sub>/(T)<sub>n</sub> és (CA)<sub>n</sub>/(GT)<sub>n</sub> nukleotidok ismétlődésével. Ezek a DNS szakaszok nem kódolnak fehérjéket, funkciójuk ma még ismeretlen, azonban rendkívül nagy segítségünkre vannak a genetikai kapcsoltság vizsgálatokban, mivel nagyfokú polimorfizmus jellemzi őket, ami alapján a betegség fenotípusa, öröklődése a családokon belül feltérképezhető. Néhány éve sporadikus vastagbélrákok 15–17%-ában megfigyelték, hogy a mikroszatelliták hossza eltérő ugyanazon beteg tumoros és nem tumoros (pl. vér) DNS mintáiban, a jelenséget

mikroszatellita instabilitásnak (MI) nevezték el. A HNPCC betegek legtöbb daganatában kimutatható a MI, ez a megfigyelés segítette a kutatókat abban, hogy az élesztőben és baktériumokban leírt MMR gének humán megfelelőit HNPCC betegekben azonosítsák. A RER+ családtagok DNS analízisét folytatva elsőként a humán MutS homológ-2 (hMSH-2) gént lokalizálták a 2-es humán kromoszómára (20). Egy évvel később a MutL homológ (hMLH-1), majd 8 további MutL homológ és MutS homológ (GTBP), és az ún. *human post meiotic segregation* gének (hPMS-1 és hPMS-2) kerültek azonosításra (összefoglaló közlemény: 62). Nem minden gén esetében ismerjük a gén pontos szerepét a HNPCC kialakulásában.

Az Amsterdami Kritériumoknak megfelelő HNPCC családok 50–60%-a két gén (hMLH1 és hMSH2) mutációival kapcsolatos (23, 41).

Úgy tűnik, a MMR gének tumorszuppresszor géneként működnek. Heterozigóta állapotban, amikor csak egyik génekópia hordoz örökölt mutációt, a meglévő ép gén fenntartja a normális (vagy majdnem normális) hibajavító funkciókat. Az ép kópia inaktíválódása viszont defektív MMR következményével jár. Ilyen sejtekben a mutációs frekvencia akár több százszorosára is nőhet a normális sejtekhez képest. Éppen ez a „mutator phenotypus” (42) szolgálhat alapul a többlépcsős carcinogenesishez. A sok gént érintő mutációk között vannak olyanok, amelyek a daganatképződés szempontjából kritikus fontosságú onkogének és tumorszuppresszor gének működését zavarják meg. HNPCC betegek mikroszatellita instabilitást mutató tumormintáiban ugyanazon gének mutációit figyelték meg, mint a sporadikus esetekben.

Példaként említhetők a K-RAS onkogén, TP53 tumorszuppresszor gén, vagy a colon epithelialis sejtek proliferációját gátló TGF- $\beta$  II receptor gén. Mivel a HNPCC betegek colorectalis daganatainak túlnyomó többsége (92%) mutat mikroszatellita instabilitást (RER+), feltételezhető, hogy ez a mechanizmus meghatározó fontosságú a valamelyik mutator gén örökölt mutációjához kapcsolható megbetegedés kialakulásában.

A közelmúltban sikerült izolálni a *Peutz-Jeghers-szindróma* (PJS) génjét, az LKB-1-et. Ez egy tumorszuppresszor gén, az első megismert rákgén, amely szerin-treonin-kináz fehérjét kódol (27, 28). A PJS ritka, domináns öröklődésű mutató rákszindróma, amelyre jellemzők a vékonybél hamartomatosus polypjai. A mutációk az emésztőrendszer, a genitális rendszer és más szervek (vastag- és vékonybél, hasnyálmirigy, emlő, petefészek, here, méhnyak) malignus daganatainak kockázatát fokozzák.

Az örökletes vastagbélrákok két legismertebb formája, a HNPCC és a FAP. Ezek továbbá a PJS mellett több más örökletes megbetegedés ismeretes, ahol colorectalis daganat kialakulhat. Ezen örökletes kórképek felismerése, differenciáldiagnosztikai elkülönítése kritikus fontosságú a daganatok korai diagnózisa, illetve kifejlődésének megelőzése miatt. A hereditár colorectalis megbetegedések differenciáldiagnosztikája, továbbá ezen betegek követési, kezelési és profilaxis lehetőségei részletesen olvashatók az idézett (46) munkában.

#### Prostatarákok

A prostatarák familiáris halmozódása jól ismert jelenség, az összes megbetegedés mintegy 5–10%-a lehet autoszomális domináns öröklődésű mutató rákszindróma része (44). Egy éve lokalizálták a HPC1 (*hereditár prostate carcinoma*) gént az 1-es humán kromoszómára. Bár a felfedezőik szerint a hordozók kockázata teljes élettartamra számítva nagyon magas (88%) (67),

azonban ma még azt is vitatják, hogy az örökletes prostatarák kromoszomális helyét találták-e meg, tekintve, hogy az eddig tanulmányozott magas kockázatú családok mindössze egyharmada mutatott kapcsoltságot ezzel a locussal (kromoszomális hely). Vagyis úgy tűnik, hogy az örökletes prostatarákok többségéért felelős gént még nem sikerült azonosítani. Ezt a véleményt erősítik meg az Amerikai Egyesült Államok fekete és fehér lakossága körében végzett vizsgálatok: a prostatarák közismerten gyakoribb előfordulása a fekete lakosság körében, ennek ellenére úgy tűnik, hogy a HPC1 locusnak semmi szerepe nincs ebben a szubpopulációban.

A prostatarák etiológiájában azonban továbbra is fontosak az örökölt genetikai tényezők. A még felfedezésre váró rákgén(ek) mellett utalnunk kell azokra a rákszindrómákra, amelyeknek ez a malignus elváltozás ismert komponense. Az előzőekben már tárgyaltuk, hogy a prostatarák a BRCA családok, Li-Fraumeni, és HNPCC szindrómák társult tumora, továbbá a p16 gén örökölt mutációval kapcsolatos melanoma szindrómákban is előfordulhat (1. táblázat).

## Egyéb familiáris daganatok

A fejezetben olyan szindrómákat tekintünk át, amelyekben már számos megfigyelés van örökölt gének működésére, de ezeket a géneket ma még nem ismerjük eléggé. Néhány esetben a malignus daganatok familiáris halmozódását már évszázadokkal ezelőtt feljegyezték (pl. gyomorrák), másokat (pl. hasnyálmirigy-rák, vagy a familiáris gliomák) csak újabban regisztráltak.

#### Gyomorrák

A gyomorrák jól karakterizált rákszindróma komponense, így a FAP, vagy a HNPCC tumoregyüttesének része (1. táblázat). Familiáris gyomorrákban is detektálták már a hMLH1 gén germinális mutációját (32). Japánban, ahol rendkívül gyakori a gyomorrák, a gastricus dysplasia jelenléte a családtagoknál egyértelműen összefüggésbe hozható volt a családi gyomorrák megbetegedések kockázatának emelkedésével (82). Ezek a megfigyelések a genetikai és környezeti tényezők együttműködésére utalnak. Hasonló összefüggés lehet a *H. pylori* és az atrophias gastritis, valamint a fokozott gyomorrák kockázat között is.

#### Hasnyálmirigy-rák

A pancreascarcinomás betegek 8%-ának családjában is előfordul ez a megbetegedés, míg az egészséges kontrollcsoportban ez az érték 0,6% (44). Számos ismert rákszindróma fokozza a pancreascarcinoma kockázatát, így említhető a HNPCC, a BRCA1 gén mutációhoz kapcsolt örökletes emlőrák/petefészekrák szindróma, a Li-Fraumeni-, a Peutz-Jeghers-, a von Hippel-Lindau-szindróma, az örökletes melanoma, vagy a MEN1 (a pancreas szigetsejtjeinek tumora).

#### Hererák

Megfigyelhető a hererák családi halmozódása is, az esetek 4%-ában a betegség bilaterális (54). A hererákos családokban a tüdőrák és a gastrointestinalis daganatok kockázata is fokozottan tűnik (80). Autoszomális recesszív öröklésű hererákos családokat közöltek, de a hajlamosító gén még nem került leírásra (26).

#### Agydaganatok

A familiáris gliomákra jellemző, hogy kevés vagy csak egy generációt érint a megbetegedés, és a daganatok néhány év különbséggel megjelennek, ami környezeti rákkeltő tényezők ha-

tására utal. Az adatok mégis valószínűsítik a familiaris glioma szindróma létezését, ami részben a TP53 gén germinális mutációinak tudható be (10). Valószínűleg ezek a Li-Fraumeni-szindrómához sorolható esetek, azonban a többség ma még ismeretlen genetikai-környezeti tényezők következménye.

Agydaganatok a FAP/Turcot-szindrómában is előfordulnak (53).

## DNS-tesztek a rákkockázat meghatározására

A daganatos megbetegedésekre hajlamosító gének felfedezésével az elmúlt évtizedben megnyílt a lehetőség az egyéni rákkockázat vizsgálatára. Néhány ritka daganat esetében a prediktív DNS-teszt a rákgén örökölt hibáinak kimutatására szinte észrevétlenül került bevezetésre.

Az emlőrák gének (BRCA1, BRCA2) felfedezését kísérő publicitás azonban nagy vihart kavart. A megbetegedés világszerte sok nőt és családot érint. Az Egyesült Államokban, ahol élete folyamán minden kilencedik nő találkozik a betegséggel, óriási volt a várakozás, és a közvélemény nyomása a BRCA-teszt mielőbbi bevezetésére. A teszt kritikátlan alkalmazására is sor került, megfelelő tanácsadás és gondozás biztosítása nélkül a teszt igénybevételére bátorították a nőket, miközben kereskedelmi áruvá degradálták a DNS-t. (A Myriad Genetics Company 1996-ban 2400 \$-t kért a két gén összes kódoló szekvenciáira kiterjedő mutációanalízisért.) A teszt kritikátlan használatának reakciójaként voltak, akik a DNS-teszt leállítását követelték mindaddig, amíg a szakma jobban felkészül. Mások (3) kételyeiket fogalmazták meg a molekuláris genetikai tudás klinikai alkalmazhatóságát illetően, nemcsak az emlőrákra, hanem más rákszindrómákra kifejlesztett – különösen gyermekkorban végzendő – tesztekkel kapcsolatban. Azonban többen voltak, akik hangoztatták, hogy nagy hiba lenne a kritikátlan használat reakciójaként lemondani azokról a lehetőségekről, amelyeket a genetikai tesztek nyújtanak. Mára széleskörű konszenzus alakult ki a genetikai tanácsadás és a genetikai vizsgálat kulcspontjait illetően (4), sőt, néhány tengerentúli és európai országban a genetikai tesztek végzését már törvényben szabályozzák.

Világszerte speciális *rákgenetikai centrumok* (családi rákklínikák) szerveződtek, ahol klinikai genetikusból, rákgenetikai tanácsadókból, klinikai onkológusokból, pszichológusokból és ápolónővérekből álló team végzi a rákkockázat felmérését, a genetikai tanácsadást, a DNS-tesztet, és a hordozók felügyeletét, gondozását. A DNS-teszt menetét a következőkben vázoljuk.

A családban előforduló rosszindulatú megbetegedések alapján először a rákkockázatot kell megbecsülni. A családfán feltüntetett daganatokból következtetni lehet rákszindróma jelenlétére. A családfán anyai és apai ágon is feltüntetik a daganatos betegeket és családtagokat. Lehetőség szerint legkevesebb 3 generációra kiterjesztve be kell szerezni a szükséges információkat (daganatos megbetegedések, diagnózisokkal, beteg kora a daganat kialakulásakor, szövettani eredmény, a daganat bilaterális, multifokális jellege, egészséges családtagok életkora). A hozzátartozók megbetegedéseinek számából és korából megbecsülhető az adott családtag rizikója (11), azonban a számított kockázati érték az egyén kockázatát erősen túl-, vagy alulbecsülheti akkor, ha a családban a

rákra hajlamosító génmutáció öröklődik. A családtagok egyéni kockázatát a családban öröklődő mutáció azonosításával lehet felmérni. Erre szolgál a DNS-teszt, amely olyan családokban végezhető, ahol magas rákkockázatra hajlamosító gén működése valószínűsíthető.

A DNS-teszt végzésének alapvető feltétele a „Betegtájékoztató és beleegyező nyilatkozat” (Informed Consent), amelyben az adott személy írásban nyilatkozik arról, hogy a rákgenetikai vizsgálathoz hozzájárul, miután megfelelő tájékoztatást kapott a következő kérdésekben:

- a DNS-teszt lényege;
- a pozitív és negatív eredmény értelmezése;
- a kockázatmeghatározás lehetősége;
- a gyermekek kockázata (a kockázat átörökítése);
- a preventív célú beavatkozások lehetősége;
- pozitív eredmény esetén az intenzív felügyelet és gondozás lehetősége;
- pszichikai hatások;
- adattárolás biztosítása („genetikai diszkrimináció” megakadályozása).

A rákgenetikai vizsgálatok fontos eleme, hogy az abban részt vevő személy döntését autonóm módon hozza meg, a genetikai vizsgálatban való részvétel, a preventív célú lehetőségek igénybevétele saját elhatározásából történjen. A döntéshozatalhoz szükséges információkat genetikai tanácsadás keretében kell biztosítani.

Sokan keresik fel a rákgenetikai klinikákat, hogy emlőrák kockázataikat DNS-vizsgálattal meghatározzák. A genetikai tanácsadást végző személyeknek meg kell értetni a következőket:

1. Még a nagyszámú, közeli hozzátartozó emlőrákja/petefészekrákja esetén is 50% esély van arra, hogy az érintett szülő génpárjából az ép génmórt örökölte a (nem daganatos beteg) utód.

2. A BRCA gének, amelyek leggyakrabban okolhatók az örökletes emlőrákért, óriási gének, még a kisebb méretű BRCA1-et is 100 000 körüli bázis (betű) alkotja. A hibás gén mutációját gyakran egyetlen bázis (betű) eltérés okozza, és ez a hosszú gén bármelyik részén előfordulhat, ezért a betűhiba kimutatása több hónapot is igénybe vehet.

3. Mivel a mutáció meghatározása (és a kimutatott mutáció független vizsgálattal történő megerősítése) nehéz és időigényes munka, a DNS-vizsgálat csak olyan családokban végezhető, ahol a rákgén örökölt hibájának jelenléte valószínűsíthető. Ezek a magas, esetleg mérsékelt kockázatú emlőrákos

7. táblázat: Kockázati csoportok a BRCA génmutációk analizéséhez (Breast Cancer Consortium)

Nők kockázata	Emlőrák/petefészekrák a családban	
Magas	3–4 vagy több emlőrák* 3 vagy több petefészekrák	60 év alatt bármely életkorban
Közepes	1 elsőfokú rokon+ emlőrákkal 2 első- vagy másodfokú rokon a család azonos ágán emlőrákkal, vagy petefészekrákkal	40 év alatt 60 év alatt bármely életkorban
	3 első- vagy másodfokú rokon a család azonos ágán emlőrákkal, vagy petefészekrákkal	bármely életkorban bármely életkorban
	1 elsőfokú férfi rokon emlőrákkal	bármely életkorban
	1 elsőfokú női rokon bilaterális emlőrákkal, vagy kettős primer emlő- és petefészekrákkal	az első daganat 60 év alatt bármely életkorban

\* női és férfi emlőrák, \* elsőfokú rokon: szülő, testvér, gyermek  
másodfokú rokon: nagyszülő, unoka, nagynéni

**8. táblázat:** Indikációk a rákkockázat meghatározására a rákszindrómák három csoportjában

**1. csoport**

A jól meghatározható (rendszerint egyetlen rákgén örökölt mutációjával jellemezhető) rákszindrómák sorolhatók ide. A családokban a pozitív és a negatív eredmény is megváltoztatja a kezelést.

<b>Szindróma:</b>	<b>Gén:</b>
FAP	APC
MEN2A	RET
Retinoblastoma	RB1
von Hippel-Lindau	VHL
Neurofibromatosis 1	NF1
Neurofibromatosis 2	NF2

**2. csoport**

Olyan rákszindrómák sorolhatók ide, amelyekben a rákgén mutációját örökítő családokban a teszt eredménye a nem hordozók részére pszichológiai megkönnyebbülést hozhat, a hordozók esetében a vizsgálat hasznos lehet, azonban a preventív beavatkozások hatásossága ma még nem ítéhető meg.

<b>Szindróma:</b>	<b>Gén:</b>
Örökölt emlőrák/petefészekrák	BRCA1, BRCA2
HNPCC	hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2
Li-Fraumeni	TP53
Örökletes melanoma	CDKN2 <sup>p16</sup> , CDK4

**3. csoport**

Olyan rákszindrómák sorolhatók ide, amelyekben – a kisfokú penetrancia miatt – nem jellemző a daganatos betegség családi halmozódása, az örökölt mutációk kimutatásának és a teszt elvégzésének előnye nem ismert.

<b>Szindróma:</b>	<b>Gén:</b>
Ataxia telangiectasia	ATM

**Rövidítések:** FAP = familiaris adenomatosus polyposis; HNPCC = hereditær nem polyposus colon carcinoma; MEN-2 = multiplex endocrin neoplasia-2

családok (7. táblázat). A család genetikai analízisét daganatos beteg családtag vérmintájából nyert DNS-ben kell kezdeni (kivételesen csak akkor tehető, ha nincs élő családtag).

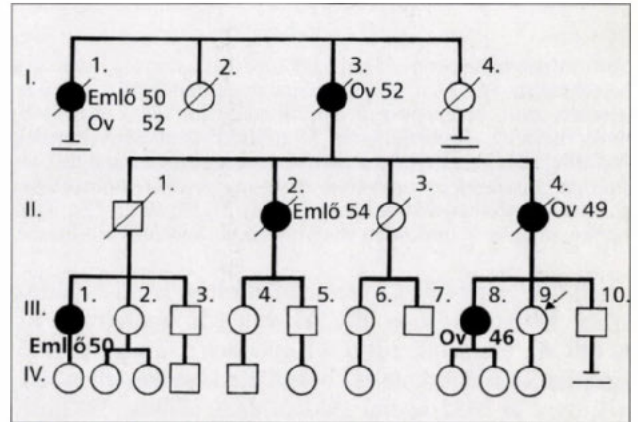
A génvizsgálatok klinikai alkalmazhatóságát alapvetően meghatározza a predisponáló mutációval kapcsolatos kockázat mértéke, a preventív célú beavatkozások hatékonysága és a korai diagnózis lehetősége. Ezen feltételek teljesülésének függvényében ma egyes genetikai tesztek jobban beépültek a klinikai gyakorlatba mint mások (8. táblázat), bár az egyes csoportok a valóságban nem mindig különíthetők el ilyen mértékben.

A monogén rákszindrómákhoz tartozó családokban (8. táblázat, 1. csoport) a gének örökölt mutációi valószínűleg többnyire kimutathatók, a teszteredmény alapján klinikai vonatkozású döntés hozható, a génvizsgálat elvégzése tehát valószínűleg hasznos. Az APC gén mutációinak kimutatása FAP családokban például egyértelműen jelzi, hogy melyik gyermeknek kell rendszeres endoszkópiás szűrővizsgálaton részt venni, és melyeknek nem. A RET onkogén mutációk kimutatásával MEN-2 családokban eldönthető, hogy melyik kiskorú gyermeknél lehet szükség még további kontrollvizsgálatokra sem.

Ugyanígy igazolható a génvizsgálat hasznossága magas kockázatú emlő- vagy petefészekrákos családokban (7. táblázat 3/a ábra), annak ellenére, hogy a preventív beavatkozások lehetősége és remélt hatásossága ma még nem mindig igazolható (7).

Hasonló előnyökkel járhat a HNPCC családok genetikai vizsgálata. A magas kockázatú családokban az MSH2, MLH1 génmutációk hordozóinál flexibilis endoszkópiai ellenőrzés indokolt, míg a mutációt nem hordozó családtagoknál erre nincsen szükség.

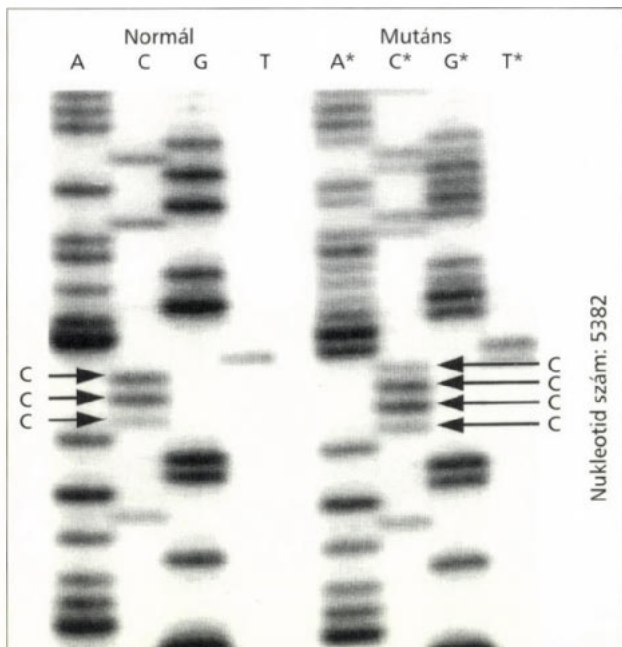
A génvizsgálat különösen hasznos lehet bizonyos populációkban, ahol gyakori az alapító mutációk előfordulása. Így pl. az askenázi zsidók 2,5%-a hordozza a BRCA gének három mutációjának egyikét (70), 6%-a pedig egy APC gén variánst, amely mérsékelt, bár, de fokozza a vastagbélrák kockázatát (38). A 66 év alatt jelentkező colorectalis carcinomák 16%-ában kimutatható ez a mutáció.



**3/a ábra:** Magas kockázatú emlő/petefészekrákos család. A családfa (3 praemenopausális emlőrák, 3 petefészekrák) alapján a BRCA1 gén mutációjának jelenléte valószínűsíthető a családban. A génvizsgálat a III. generáció 8. sz. petefészekrákos beteg vérében a BRCA1 gén 5382insC mutációját (3/b ábra) azonosította. 41 éves testvére (III-9), aki profilaktikus petefészekeltávolítást mérlegel, szeretné tudni a kockázatát. Annak valószínűsége, hogy anyjától a mutáns, vagy az ép (ún. „vad”) allélt örökölte, egyaránt 50–50% (2. ábra). Epidemiológiai számítások (11) szerint a kumulatív kockázata (70 éves korig) emlőrákra 40%, petefészekrákra 25%. Ezek becsült adatok, az egyéni kockázat lényegesen magasabb, ha mutációt hordoz (80% emlőrákra, 60% petefészekrákra), ha nem hordozó, a kockázata semmivel nem magasabb, mint a populációs szintű kockázat (6% emlőrákra, 1% petefészekrákra). Tehát esetében indokolt a DNS-vizsgálat elvégzése

A hazai örökletes emlő- és petefészekrákos megbetegedések is közel 90%-ban néhány alapító BRCA mutáció következtében alakulnak ki (51, 59).

Hetvenhat magas és mérsékelt kockázatú (6. táblázat) emlőrákos, ill. emlő/petefészekrákos család betegeinek vérmintáiban végeztünk mutáció analízist a BRCA1 és BRCA2 gén teljes hosszában (pontosabban valamennyi exonban és az



**3/b ábra:** A BRCA1 gén gyakori mutációja (5382insC). A normális és a mutáns DNS szekvenciák leolvasásával kimutatható, egy extra C (citidin bázis) az óriási gén 5382. nukleotidjában. Ezen egyetlen bázis inszerciója (ins) felelős a hazai BRCA1 mutációk közel feléért (DNS szekvenálást bemutató kép az Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Biológia Osztályán készült)

exon/intron határokon). Mivel a két óriási gén mutáció analízise betegenként (77 PCR alapú vizsgálattal) rendkívüli munkadíjigényes, kellő érzékenységgel előszűrési technikákat alkalmaztunk, majd az előszűrés során kimutatott szerkezeti eltérések közvetlen DNS szekvencia analízisével igazoltuk a mutációk jelenlétét (3/b ábra). Előzetes eredményeinket hazai és nemzetközi szakfolyóiratokban tettük közzé (13, 50, 51, 59, 60, 72, 77). Jelen helyen csupán a fontosabb megfigyelések kerülnek említésre.

BRCA1 vagy BRCA2 mutációt hordozó hazai családok közel kétharmadában BRCA1 mutáció mutatható ki. A BRCA1 mutációk a BRCA1 családok mintegy felében egyetlen citidin számszelettel beépülése következtében jönnek létre az 5382 számú nukleotidnál, jelölése 5382insC (3/b ábra). A családok további 15%-ában mutattuk ki az askenázi zsidókban leírt 185delAG mutációt, 15%-ában a németek között is leírt 300T>G mutációt, 12%-ban más alapító mutációt, és a családok mindössze 12%-ában fordult elő egyéb mutáció (51, 59). Egy emlő/petefészekrákos család egyik tagja mindkét génben (BRCA1 és BRCA2) hordozott örökölt mutációt (60). Annak meghatározására, hogy a hazai női és férfi emlőrákos és petefészekrákos megbetegedések mekkora hányada örökletes megbetegedés, meghatároztuk a magas kockázatú családok három leggyakoribb BRCA1 mutációjának gyakoriságát az Országos Onkológiai Intézetben kezelt betegekben. Előzetes eredményeink szerint a hazai női emlőrákos és petefészekrákos megbetegedés jelentős hányada (4,7%, illetve 11%-a) három BRCA1 génmutáció egyikének következménye (72). A magyarországi férfi emlőrákoknak pedig 33%-a (a világ egyik legmagasabb értékével) a BRCA2 gén örökölt mutációinak tudható be (13). Ezek az adatok jelzik, hogy Magyarországon rendkívül jelentős az örökölt genetikai tényezők szerepe ezen malignus betegségek kialakulásában.

A fenti genetikai vizsgálatokat daganatos betegek vérmintáiból az Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Biológia Osztályán, kutató laboratóriumi keretek között végeztük, az Intézet Klinikai és Diagnosztikai Centrumaival szoros együttműködésben. Prediktív DNS-tesztet magas kockázatú családokban, indokolt esetben végzünk, amelynek magas költségeit kutatási támogatásokból biztosítjuk. A laboratórium a Cancer Genetics Network kelet- és közép-európai régiójának szervezési és oktatási központja. A DNS-vizsgálatok végzéséhez nemzetközi (NIH, USA és Breast Cancer Linkage Consortium) akkreditációval rendelkezünk (utóbbi szervezetnek a szerző tagja). A DNS-vizsgálatok végzését hazai és nemzetközi etikai bizottságok engedélyezték.

#### A prediktív DNS-teszt korlátai

Az előzőekben láttuk, hogy megfelelő körülmények között (magas kockázat, kritikus életkor, egyes etnikai csoportokban) hasznos lehet a teszt, de ma még a korlátai is hosszan sorolhatók.

Mérsékelt kockázatú csoportokban nagy a valószínűsége annak, hogy a betegség nem örökölt genetikai tényezők következménye. Így pl. emlőrák kialakulására mérsékelt kockázatú csoportokban (7. táblázat) a betegek mindössze 10–15%-a hordozhat BRCA1/BRCA2 mutációt (57), bár a hazai családokban ennél magasabb gyakorisággal számolunk.

A negatív eredménynek azonban egyéb oka is lehet, így technikai hiba, más gén, kisebb génpenetrancia állhat a jelenség hátterében. Kisebb-nagyobb mértékben, de majdnem valamennyi rákszindrómára igaz a megállapítás, hogy még további predisponáló gének felfedezésére kell számítani, és javítani kell a meghatározás technikai pontosságán. Ezért a negatív eredmény csak abban az esetben jelent teljes bizonyosságot, ha a vizsgált személy családjában egy szegregáló mutáció már azonosításra került.

Ma még nem tudjuk pontosan megadni a hordozók rákkockázatát az egyes mutációk esetében a változó génpenetrancia miatt. Az örökölt génhiba mellett további genetikai és nem genetikai tényezők befolyásolhatják a betegség manifesztációját. Ez még a legjobb indikációjú szindrómáknál (7. táblázat, 1. csoport) is probléma. Például a MEN-2-ben arra hivatkozva, hogy „a totális pajzsmirigyeltávolítás gyermekkorban egyszerű és hatásos”, sokszor figyelmen kívül marad az a tény, hogy néhány hordozóban 70 éves koráig sem alakul ki rák. (A műtét elvégzésének indokoltsága azonban – a C-sejtes daganatok kialakulásának prevenciója miatt – nem kérdéses.)

Korlátozottak a preventív célú beavatkozások lehetőségei éppen a gyakori daganatok, mint pl. emlőrák prevenciójára (7) (9. táblázat).

Különösen érzékeny téma az egészséges emlő preventív célú eltávolítása. Nyugat-európai és különösen tengerentúli országokban a magas (50% feletti) emlőrák-kockázatú nők részére választható lehetőség a preventív céllal végzett bilaterális mastectomia (szöveti rekonstrukcióval). Ma még csak limitált ismeretekkel rendelkezünk a sebészeti beavatkozások hatásosságára vonatkozóan. A korábban alkalmazott subcutan mastectomia után mintegy 5% residuális emlőszövet marad vissza, emiatt bár lényegesen kisebb valószínűséggel, de a malignus transzformáció a visszamaradó emlőszövet minden sejtjében meglévő mutáció miatt, elvileg bekövetkezhet.

Intenzív kutatásokra van tehát szükség, hogy a génvizsgálatok fő korlátait, a rák kockázatára vonatkozó adatok inherens bizonytalanságát és a hordozók ese-

**9. táblázat:** A megelőzés lehetőségei BRCA1 mutációt hordozókban

Lehetőség	Időszak
Emlő önvizsgálat	havonta (18 éves kortól kezdődően)
Klinikai emlővizsgálat	évente vagy félevente (25 éves kortól)
Mammográfia	évente (25 éves kortól)
Pelvicus vizsgálat	félevente (25–35 éves kortól)
Transvaginális ultrahang (színkódolt Dopplerrel és CA-125 meghatározás)	kétévente (25–35 éves kortól)
Profilaktikus bilaterális mastectomia	
Profilaktikus bilaterális oophorectomia	

(Burke és mtsai, 1997) (7)

tében a rák megelőzésére irányuló, kipróbált módszerek hiányát megszüntethessük.

#### Mit kell tenni (és mit nem szabad tenni)?

Nem vállalkozhatunk „jövendőmondásra”. Nem az indokolt DNS-tesztek végzésének leállításáról van szó, de nem ébreszthetünk nagyobb igényeket, mint amit teljesíteni tudunk. Ezért rövid távon, kizárólag akkor végezhető genetikai vizsgálat, ha azzal kapcsolatban validált, objektív és független információ adható, továbbá megfelelő tanácsadás és az eredmények kompetens értelmezése biztosítható (57). Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy a génavizsgálat a daganatos betegeknek és családjuknak csak szűk körében indokolt.

Az átmenet folyamata a ténylegesen mérőldkönek tekinthető tudományos felfedezésektől a jótékony hatású orvosi vagy közegészségügyi változásokig ma még komoly akadályokkal nehezített. Főbb tennivalóink az alábbiakban sorolhatók:

1. Az óriási információtömegből a legfontosabb új ismereteket meg kell értetnünk mindazokkal (családorvosoktól a klinikai orvosokig és egészségügyi dolgozóig), akik az információt továbbíthatják az érintett betegeknek és családtagjaiknak.

2. Meg kell tanulnunk kommunikálni valamennyi kérdésben, ami a rákkockázattal, a genetikával, a genetikai teszttel kapcsolatban felmerül, különösen fontos megértetni, hogy mit jelent (és mit nem jelent) a genetikai teszt, hogy elősegítsük az egyén döntését.

3. Az új technikai, módszertani eredményekkel gazdagítani kell genetikai eszköztárunkat (például a PCR-re alapozott technikával nem azonosítható mutációk megismerésére szükség lenne).

4. A genetikai tesztek eredményeiből nyert információknak a klinikai határozathozatalban történő hasznosítása roppant fontos lehet. A kutatástól várjuk a válaszokat azokra a kérdésekre, amelyek a korszpecifikus penetranciát érintik, de rendkívül fontos a preventív gondozási és terápiás beavatkozások hatásosságának hosszú távon történő értékelése is.)

5. Fel kell mérni a genetikai tesztek hatását az egyénre, a családra, és társadalomra.

Vagyis fel kell készíteni az orvosokat, egészségügyi szakembereket és a közvéleményt is, a molekuláris genetikai kutatások századvégi és a XXI. században is várható fejlődésének eredményeire. Eközben nem feledkeztünk meg arról a tényről, hogy a genetikai forradalom eredményeinek felelős és humanitárius átültetését az orvosi gyakorlatba továbbra is a betegek, családjuk és a társadalom kritikus várakozása övezi.

**Köszönetnyilvánítás:** A szerző megköszöni Eckhardt Sándor dr.-nak a kézirat elolvasásával és véleményezésével nyújtott segítségét.

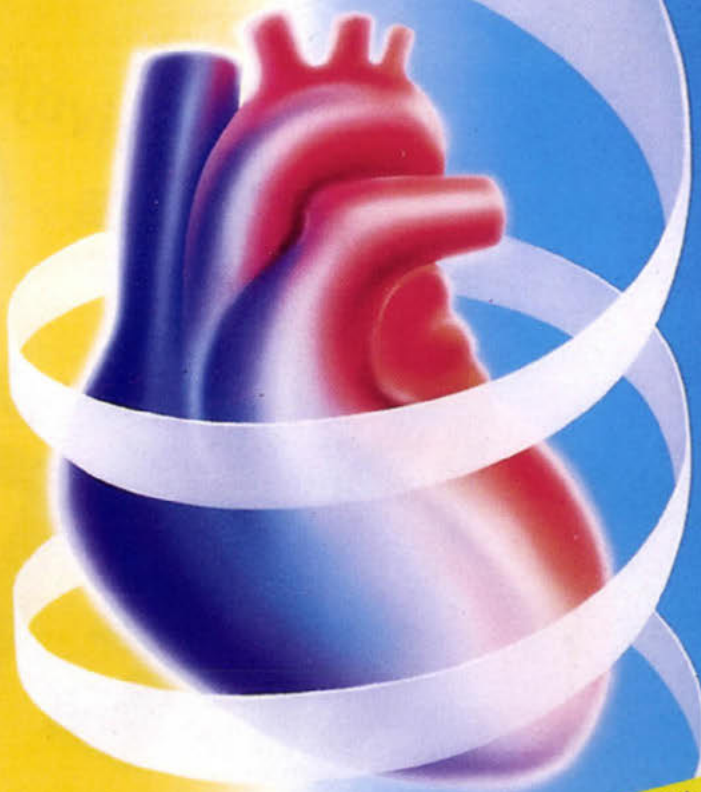
**IRODALOM:** 1. Aaltonen, L. A., Peltomaki, P., Leach, F. S. és mtsai: Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science*, 1993, 260, 812–816. – 2. Aaltonen, L. A., Peltomaki, P., Mecklin, J. P. és mtsai: Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Cancer Res.*, 1994, 54, 1645–1648. – 3. *American Society for Human Genetics Society: The genetic testing of children.* *J. Med. Genet.*, 1994, 31, 785–797. – 4. *American Society of Clinical Oncology: Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility.* *Clin. Oncol.*, 1996, 14, 1730–1736. – 5. Boyd, J.: BRCA2 as a low penetrance cancer gene. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1996, 88, 1408. – 6. Broca, P.: *Traite des tumeurs.* Paris, France: Asselin, 1886. – 7. Burke, W., Daly, M., Garber, J. és mtsai: Recommendations for Follow-up Care of Individuals with an Inherited Predisposition to Cancer. *JAMA*, 1997, 277, 997–1003. – 8. Cannon-Albright, L. A., Thomas, A., Goldgar, D. E. és mtsai: Familiality of cancer in Utah. *Cancer Res.*, 1994, 54, 2378–2385. – 9. Cavenee, W. K., White, R. L.: The genetic basis of cancer. *Sci. Am.*, 1995, 272, 72–79. – 10. Chen, P., Ivarone, A., Fick, J. és mtsai: Constitutional p53 mutations with brain tumors in young adults. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1995, 82, 106–115. – 11. Claus, E. B., Risch, N., Thompson, W. D.: The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res. and Treatment*, 1993, 28, 115–120. – 12. Crook, T., Crossland, S., Crompton, M. R. és mtsai: p53 mutations in BRCA1-associated familial breast cancer. *Lancet*, 1997, 350, 638–639. – 13. Csókay, B., Udvarhelyi, N., Sulyok, Z. és mtsai: High frequency of germline BRCA2 mutations among Hungarian male breast cancer patients without family history. *Cancer Res.*, 1999, (közlés alatt) – 14. d’Errico, A., Taioli, E., Xiang, C. és mtsai: Genetic metabolic polymorphisms and the risk of cancer: a review of the literature. *Biomarkers*, 1996, 1, 149–173. – 15. Easton, D., Bishop, D., Ford, D. és mtsai: The Breast Cancer Linkage Consortium. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: Results from 214 families. *Am. J. Hum. Genet.*, 1993, 52, 678. – 16. Eeles, R. A.: Germline mutations in the TP53 gene. *Cancer Surveys*, 1995, 25, 101–124. – 17. Eeles, R. A., Durocher, F., Edwards, S. és mtsai: Does the hereditary prostate cancer gene, HPC1 contribute to a large proportion of familial prostate cancer? Results from the CRC/BPG UK, Texan and Canadian Consortium (abstract). *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, 61, 345. – 18. Ewing, J.: *Neoplastic Diseases: A treatise on tumors.* Philadelphia W. B. Saunders Co., 1992, 17, 18, 19, 105–108. – 19. Fearon, E. R.: *Human Cancer Syndromes: Clues to the Origin and Nature of Cancer.* *Science*, 1997, 278, 1043–1050. – 20. Fishel, R., Lescoe, M. K., Rao, M. R. S. és mtsai: The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary non-polyposis colon cancer. *Cell*, 1993, 75, 1027–1038. – 21. Ford, D., Easton, d., Bishop, D. és mtsai: Risks of cancer in BRCA1 mutation carriers. *Lancet*, 1994, 343, 692. – 22. Ford, D., Easton, D. F., Stratton, M. és mtsai: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am. J. Hum. Genet.*, 1998, 62, 676–689. – 23. Froggatt, N. J., Koch, J., Davies, R. és mtsai: Genetic linkage analysis in hereditary non-polyposis colon cancer syndrome. *J. Med. Genet.*, 1995, 32, 352–357. – 24. Groden, J., Thliveris, A., Samowitz, W. és mtsai: Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell*, 1991, 66, 589–600. – 25. Hall, J. M., Lee, M. K., Newman, B. és mtsai: Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome

- 17q21. *Science*, 1990, 250, 1684–1689. – 26. *Heimdal, K., Lothe, R. A., Lystad, S. és mtsai*: No germline TP53 mutations detected in familial and bilateral testicular cancer. *Genes Chrom. Cancer*, 1993, 6, 92–97. – 27. *Hemminki, A., Tomlinson, I., Markie, D. és mtsai*: Localization of a susceptibility locus for Peutz–Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. *Nat. Genet.*, 1997, 15, 87–90. – 28. *Hemminki, A., Markie, D., Tomlinson, I. és mtsai*: Germline mutations in a serine/threonine kinase gene in Peutz–Jeghers syndrome. *Nature*, 1998, 391, 184–187. – 29. *Holt, J. T., Thompson, M. E., Szabo, C. és mtsai*: Growth retardation and tumor inhibition by BRCA1. *Nature Genet.*, 1996, 12, 298–302. – 30. *Ionov, Y., Peinado, M. A., Malkhosyan, S. és mtsai*: Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature*, 1993, 363, 558–561. – 31. *Jackson, S. P.*: Cancer predisposition. Ataxia telangiectasia at the crossroads. *Curr. Biol.*, 1995, 5, 1210. – 32. *Keller, G., Grimm, V., Vogelsang, H. és mtsai*: Analysis of microsatellite instability and mutations of the DNA mismatch repair gene hMLH1 in familial gastric cancer. *Int. J. Cancer*, 1996, 68, 571–576. – 33. *King, M. C., Rowell, S., Love, S. M.*: Inherited breast and ovarian cancer: what are the risks? What are the choices? *JAMA*, 1993, 269, 1975–1980. – 34. *Kinzler, K. W., Nilbert, N. C., Su, L. K. és mtsai*: Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science*, 1991, 253, 661–665. – 35. *Kinzler, K. W., Vogelstein, B.*: Gatekeepers and caretakers. *Nature*, 1997, 368, 761–762. – 36. *Kopper L., Sebestyén A.*: p53 (egy molekula, mely véggigsöpört a daganatkutatáson). *Magy. Onkol.*, 1995, 4, 159–167. – 37. *Lane, D.*: The regulation of p53 function. *Steiner Award Lecture. Int. J. Cancer*, 1994, 57, 623. – 38. *Laken, S. J., Petersen, G. M., Gruber, S. B. és mtsai*: Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. *Nature Genet.*, 1997, 17, 79–83. – 39. *Levine, A., Perry, M., Chang, A. és mtsai*: The 1993 Walter Hubert Lecture: The role of the p53 tumour-suppressor gene in tumorigenesis. *Br. J. Cancer*, 1994, 69, 409. – 40. *Liaw, D., Marsh, D. J., Li, J. és mtsai*: Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nature Genet.*, 1997, 16, 64. – 41. *Liu, B., Parsons, R. E., Hamilton, S. R. és mtsai*: hMSH2 mutations in hereditary non-polyposis colorectal cancer kindreds. *Cancer Res.*, 1994, 54, 4590–4594. – 42. *Loeb, L. A.*: Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. *Cancer Res.*, 1991, 51, 3075–3079. – 43. *Lynch, H. T.*: „Cancer Genetics”, Springfield, Ill., Charles Thomas, 1976, 60. old. – 44. *Lynch, H. T.*: Genetics and pancreatic cancer. *Arch. Surg.*, 1994, 129, 266–268. – 45. *Lynch, H. T., Lanspa, S. J., Boman, B. M. és mtsai*: hereditary nonpolyposis colorectal cancer Lynch syndromes. I. and II. *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, 1988, 17, 679–712. – 46. *Lynch, H. T., Smyrk, T.*: Hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndromes). An updated review. *Cancer*, 1996, 78, 1149–1167. – 47. *McIndoe, R. A., Stanford, J. L., Gibbs, M. és mtsai*: Linkage analysis of 49 high-risk families does not support a common familial prostate cancer-susceptibility gene at 1q24–25. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, 61, 347–353. – 48. *Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D. és mtsai*: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 1994, 266, 66–71. – 49. *Narod, S., Ford, D., Devilee, P. és mtsai*: An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast-ovarian cancer families. *Am. J. Hum. Genet.*, 1995, 56, 254. – 50. *Neuhausen, S., Godwin, A., Gershoni-Baruch, R. és mtsai*: Haplotype and phenotype analysis of nine recurrent BRCA2 mutations in 111 families: results of an international study. *Am. J. Hum. Genet.*, 1998, 62, 1381–1388. – 51. *Oláh E., Csókay B., Járjai-Köte Zs. és mtsai*: Örökklóddó BRCA1 mutációk hazai emlő/petefészekrások családokban. *Magy. Onkológia*, 1997, 41, 69–73. – 52. *Oláh E.*: Onkogén kaszkád. *Magy. Onkológia*, 1988, 32, 145–153. – 53. *Paraf, F., Jothy, S., van Meir, E. G.*: Brain tumor polyposis syndrome: two genetic diseases. *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15, 2744–2758. – 54. *Patel, S. R., Kvols, L. K., Richardson, R. I.*: Familial testicular cancer: report of six cases and review of the literature. *Mayo Clin. Proc.*, 1990, 65, 804–808. – 55. *Peltomaki, P., Lothe, R. A., Aaltonen, A. és mtsai*: Microsatellite instability is associated with tumors that characterize the hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome. *Cancer Res.*, 1993, 53, 5853–5855. – 56. *Perera, F. P.*: Environment and cancer: Who are susceptible? *Science*, 1997, 278, 1068–1073. – 57. *Ponder, B. A. J.*: Genetic testing for cancer risk. *Science*, 1997, 278, 1049–1054. – 58. *Prescott, S. M., White, R. L.*: Self-promotion? Intimate connections between AP and prostaglandin H synthase-2. *Cell*, 1996, 87, 783–786. – 59. *Ramus, S. J., Kóte-Járjai, Zs., Friedman, L. S. és mtsai*: Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Hungarian breast and/or ovarian cancer families. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997a, 60, 1242–1246. – 60. *Ramus, S. J., Friedman, L. S., Gayther, S. A. és mtsai*: A breast/ovarian cancer patient with germline mutations in both BRCA1 and BRCA2. *Nature Genet.*, 1997b, 15, 14–15. – 61. *Renan, M. J.*: How many mutations are required for tumorigenesis? Implications from human cancer data. *Mol. Carcinog.*, 1993, 7, 139–144. – 62. *Rhyu, M. S.*: Molecular mechanisms underlying hereditary non-polyposis colorectal carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1996, 88, 240–251. – 63. *Savitsky, K., Bar-Shira, A., Gilad, S. és mtsai*: A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science*, 1995, 268, 1749. – 64. *Scully, R., Chen, J. J., Plug, A. és mtsai*: Association of BRCA1 with RAD51 in mitotic and meiotic cells. *Cell.*, 1997a, 88, 256. – 65. *Scully, R., Anderson, S. F., Chao, D. M. és mtsai*: BRCA1 is a component of the RNA polymerase II holoenzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997b, 94, 5605–5610. – 66. *Sharan, S. K., Morimatsu, M., Albrecht, U. és mtsai*: Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by Rad51 in mice lacking BRCA2. *Nature*, 1997b, 386, 804–810. – 67. *Smith, J. R., Freije, D., Carpten, J. D. és mtsai*: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science*, 1996, 274, 1371–1374. – 68. *Srivastava, S., Zou, Z., Pirollo, K. és mtsai*: Germline transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature*, 1990, 348, 747. – 69. *Struwing, J. P., Abeliovich, D., Peretz, T. és mtsai*: The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation in approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nature Genet.*, 1995, 11, 198–200. – 70. *Struwing, J. P., Hartge, P., Wacholder, S. és mtsai*: The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 1401–1408. – 71. *Szabo, C. I., King, M. C.*: Population genetics of BRCA1 and BRCA2. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, 60, 1013–1020. – 72. *Szabo, C. I., van der Looij, M., Besznyák, I. és mtsai*: Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in a Hungarian hospital-based series of incident breast and ovarian cancer cases. *Genes Chrom. Cancer*, 1998, (közlésre elküldve) – 73. *Swift, M., Morrell, D., Cromartie, E. és mtsai*: The incidence and gene frequency of ataxia telangiectasia in the united States. *Am. J. Hum. Genet.*, 1986, 39, 573. – 74. *Swift, M., Morrell, D., Massey, R. és mtsai*: Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia telangiectasia. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, 1831. – 75. *Taylor, A. M. R., Metcalfe, J. A., Thick, J. és mtsai*: Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood*, 1996, 87, 423. – 76. *Thibodeau, S. N., Bren, G., Schaid, D.*: Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*, 1993, 260, 816–819. – 77. *van der Looij, M., Besznyák, I., Papp, J. és mtsai*: Recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations, allelic imbalance and microsatellite instability in Hungarian breast and ovarian cancer. *Genes Chrom. Cancer*, 1998, (közlésre elküldve) – 78. *Vasen, H. F. A., Mecklin, J. P., Meerakham, P. és mtsai*: The international collaborative group on hereditary nonpolyposis colon cancer. *Dis. Colon Rectum*, 1991, 34, 424–425. – 79. *Warthin, A. S.*: Hereditary with reference to carcinoma as shown by the study of cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan. *Arch. Intern. Med.*, 1913, 12, 546–555. – 80. *Westergaard, T., Olsen, J. H., Frisch, M. és mtsai*: Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population-based study. *Int. J. Cancer*, 1996, 66, 627–631. – 81. *Wooster, R., Neuhausen, S., Mangion, J. és mtsai*: Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12–13. *Science*, 1994, 265, 2088–2090. – 82. *Zhao, L., Blot, W. J., Liu, W. D. és mtsai*: Familial predisposition to precancerous gastric lesions in a high-risk area of China. *Cancer Epidemiol. Biomarker Prevent.*, 1994, 3, 461–464.

(Oláh Edit dr., Budapest, Ráth György u. 7–9. 1525)



# OPTIMÁLIS ANGINAPROFILAXIS



Izoszorbid-5-mononitrát

**Olicard®**  
**retard**

**Naponta egyszer**

Olicard® 40 retard

Olicard® 60 retard

 **Minőség**  
– **életminőség**  
50 kapszulás kiszerelésben  
közgyógyellátottak  
részére is rendelhető

*Bővebb információért, kérjük, szíveskedjék társaságunkhoz fordulni!*

SOLVAY PHARMA KFT.  
1119 Budapest, Etele út 59-61.  
Tel.: 203-4289, 203-4297, 203-4305  
Fax: 203-4322



**SOLVAY**  
**PHARMA Kft.**



Gerot Pharmazeutika Bécs/Budapest

Gamma-hydroxivajsav

ALCO  
VER<sup>®</sup>

...az  
alkoholelvonás  
modern terápiajában



## A pinaverium bromid hatása a vastagbél motilitási zavarára irritábilis bél szindrómában

Wittmann Tibor dr., Fehér Attila dr., Rosztóczy András dr. és Jánosi János<sup>1</sup>

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Lonovics János dr.)  
Orvosi Informatikai Intézet (igazgató: Hantos Zoltán dr.)<sup>1</sup>

A szerzők célja a vastagbél simaizomzat elektromos lassú hullám tevékenységének testfelszíni electromyographia módszerével való vizsgálata volt irritábilis bél szindrómában, továbbá a szelektív Ca-antagonista pinaverium bromid tápcsatornára gyakorolt hatásának értékelése a klinikai tünetek és a vastagbél motilitási zavar változása alapján. Hét egészséges kontrollban és 22 irritábilis bél szindróma miatt vizsgált betegben történtek a vizsgálatok. A betegek vezető panasza a hasi fájdalom és a meteorismus volt, emellett 9 beteg tartós székrekedést, 6 beteg pedig hasmenést panaszolt (a heti átlagos székletszám a székrekedéses csoportban 2, a hasmenéses csoportban pedig 16 volt). A vastagbél electromyographia a diagnózis felállítását, majd 14 nap pinaverium bromid kezelést követően történt. 0,01–0,04 Hz myoelectromos frekvencián értékelték a vastagbél lassú hullámok csúcshullámfrekvenciáját (n/10 perc) és az erőindex értékét ( $\mu V$  10 perc). Eredményeik szerint irritábilis bél szindrómában a vastagbél myoelectromos aktivitása a normál kontrollokhoz viszonyítva fokozott: mind az éhgyomri állapotban, mind az étkezést követően a lassú hullámok csúcshullámfrekvenciája és az erőindex értéke szignifikánsan magasabb ( $p < 0,01$  és  $p < 0,001$ ). Pinaverium bromid (14 napon át  $3 \times 50$  mg) kezelés hatásosan csökkentette a vastagbél fokozott motoros aktivitását ( $p < 0,01$  a csúcshullámfrekvencia, ill.  $p < 0,005$  az erőindex vonatkozásában). A 2 hetes kezelés során a vizsgált 22 betegből a hasi fájdalom megszűnt 6, jelentősen csökkent 11 és mérsékelten csökkent 5 betegben. A meteorismus a vizsgálati időszakban megszűnt 12, jelentősen 5 és mérsékelten javult további 5 betegben. A pinaverium bromid rendezte a székkürítés zavarát is: a heti átlagos székletszám a székrekedéses csoportban a kezelés előtti 2-ről a kezelés során 6-ra, hasmenés esetén 16-ról 7-re módosult.

*Kulcsszavak:* irritábilis bél szindróma, vastagbél motilitás, pinaverium bromid

**Efficacy of pinaverium bromide therapy on colonic motility disorders in irritable bowel syndrome.** The special patterns of the slow wave activity in irritable bowel syndrome by means of surface electromyography were examined and the effect of pinaverium bromide on the symptoms and on the colonic motility in this disease was estimated. Twenty two patients with irritable bowel syndrome and 7 healthy controls were selected to the study. The clinical symptoms were abdominal pain and bloating in all patients, constipation in 9, and diarrhoea in 6 cases. Surface electromyography was carried out before and on the 14th day of the treatment with pinaverium bromide (50 mg t. i. d). The colonic motility was analysed in a 2 hour fasting and a 2 hour postprandial period following a standard (800 kCal) meal. The slow wave frequency of 0.01–0.04 Hz were selected and analysed. The mean frequency of activity peaks (n/10 min) and power-index (area under curve,  $\mu V$  10 min) were measured. For statistical analysis Student's t-test was applied. Electromyogram of patients with irritable bowel syndrome showed a significant increase of the measured colonic motility parameters both in fasting and postprandial states. Fourteen days of pinaverium bromide treatment was able to significantly reduce the intensity of the colonic motor activity. Administration of pinaverium bromide completely released in 6 and significantly improved the abdominal pain in other 12 patients, while the bloating disappeared in 12 and was significantly improved in 5 from 22 patients. Pinaverium bromide was able to normalise the stool frequency: the weekly number of stools was decreased from 16 to 7 in the patients complaining diarrhoea and it was increased from 2 to 6 in the patients with constipation.

*Key words:* irritable bowel syndrome, colonic motility, pinaverium bromide

Az irritábilis bél szindróma (IBS) az egyik leggyakoribb gastroenterológiai kórkép, ezért a patogenezis, a diagnózis, a kezelés kérdései a mindennapi gyakorlat számára is fontosak. Ma már egyértelműnek látszik, hogy a jellegzetes tünetek – melyeket a Manning (13) és a római kritériumok (21) alapján a klinikai diagnózis alapjának tartunk – hátterében alapvető patogenetikai tényező a tápcsatorna hiperszenzitivitása és hiperreaktivitása

*Rövidítések:* IBS = irritábilis bél szindróma; EMG = electromyographia; cpm = ciklus per perc; PB = pinaverium bromid

(7, 17, 24, 26), a bélrendszeri simaizom-funkció zavara (8, 11, 17, 19, 27, 28). A tápcsatornai motilitásdiagnosztikai módszerek információtartalma eltérő, a simaizomműködés zavarainak megjelenítésében a modern intraluminalis manometria mellett az electromyographia (EMG) a legérzékenyebb vizsgálati módszer (4, 8, 12, 16, 18, 28). Jóllehet a kórképpel foglalkozó klinikai tanulmányok száma egyre bővül, a patogenezis és a különböző gyógyszer-csoportok terápiás hatékonyságának kérdésében a továbblépés egyik lehetséges útját nem az egyszerű tünettana építő, hanem a tápcsatorna motilitási vizs-

gálatokkal összekötött, objektív adatokkal alátámasztott klinikai vizsgálatok jelenthetik (14, 25).

Tanulmányunk egyik célja, hogy a testfelszíni electromyographia módszerével vizsgáljuk a vastagbél motilitási zavar jellegzetességeit IBS-ben. Vizsgálataink további célja, hogy a gyakorlatban alkalmazott tápcsatorna-specifikus Ca-antagonista hatású szer, a pinaverium bromid hatékonyságát együttesen értékeljük a klinikai tünetek és a vastagbél motilitási zavar vonatkozásában.

## Betegek, vizsgáló módszerek

A vizsgálatban részt vevő 22 IBS beteg (14 nő, 8 ffi, átlagos életkor: 48,7 év) vezető panasza a kórkép kritériumainak megfelelően (13, 21) a hasi fájdalom, a meteorismus és a székürítési zavar voltak. A kórisme felállítását a tünetek római kritériumok (21) szerint történő értékelése alapján végeztük. Ezt az egyszerű tájékoztató, szükség esetén pedig a célzott vizsgálatok egészítették ki, kizárva a panaszok organikus eredetét. A panaszok fennállásának átlagos időtartama 12,3 év (0,5–30 év) volt. A székürítés heti átlagos számának meghatározása alapján 9 betegben a székrekedés (székletszám 2/hét), 6 betegben a hasmenés (székletszám 16/hét), 7 betegben a székrekedéssel váltakozó hasmenés volt a székürítés jellegzetes zavara. A tanulmányba történő bevonás további kritériuma volt egyéb társbetegség hiánya és a vizsgálat során elindított gyógyszeres kezelés (pinaverium bromid-Dicetel®) túl más gyógyszer szedésének kizárhatósága. Vizsgálataink részét képező vastagbél electromyographia értékelésében az IBS betegek eredményeit 7 egészséges, önkéntes kontrolléhoz (4 nő, 3 ffi, átlagéletkor 41,5 év) hasonlítottuk.

### Vastagbél electromyographia, a vizsgálati protokoll

A klinikai diagnózis felállítását követően került sor a vastagbélmotilitás vizsgálatára, 4 csatornás testfelszíni (epicutan) electromyographia (EMG) módszerével (Electrogastroentérographe, France).

A testfelszíni EMG a vastagbél simaizomzatra jellemző 0,01–0,04 Hz frekvencián az elektromos alaptevékenység, az elektromos lassú hullámok változásának megítélését teszi lehetővé (1, 3). A módszer a vastagbél simaizomzat tónusában és nyomásában bekövetkező változást jeleníti meg, segítségével jól értékelhető a kontrakciós tevékenység intenzitása és annak változása (5, 6, 17, 20).

A vizsgálat technikai feltételei a hasfalra megfelelő lokalizációban felhelyezett Ag/AgCl elektródok, a myoelectromos jelek szerszpecifikus szűrése, erősítése, automatikus Fourier transzformációja, a kapott görbe (electromyogramm) matematikai analízise.

A vizsgálatok első 2 órájában az éhgyomri, majd 800 kcal étel elfogyasztását követő további 2 órában a vastagbél postprandialis myoelectromos tevékenységét vizsgáltuk. A klinikai diagnózis felállítását és az első EMG-vizsgálatot követően kezdtük el a gyógyszeres kezelést: a betegek naponta  $3 \times 50$  mg pinaverium bromid tablettát kaptak. A gyógyszeres kezelés 14. napján értékeltük a betegek panaszainak változását és ismételtük el a vastagbél EMG-vizsgálatát.

### Értékelés

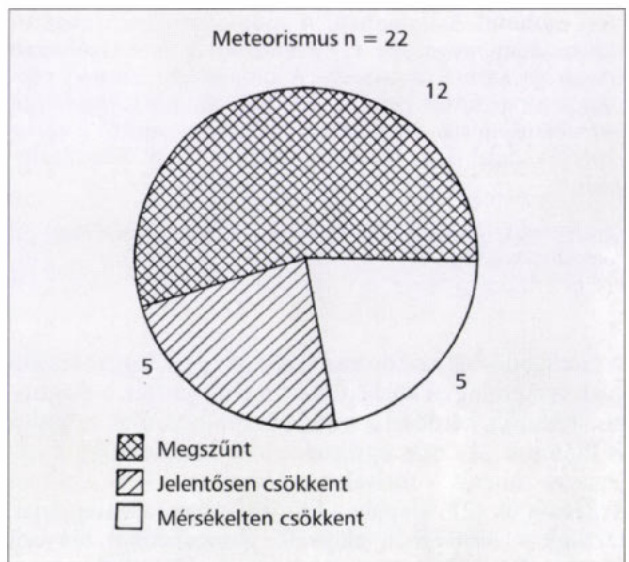
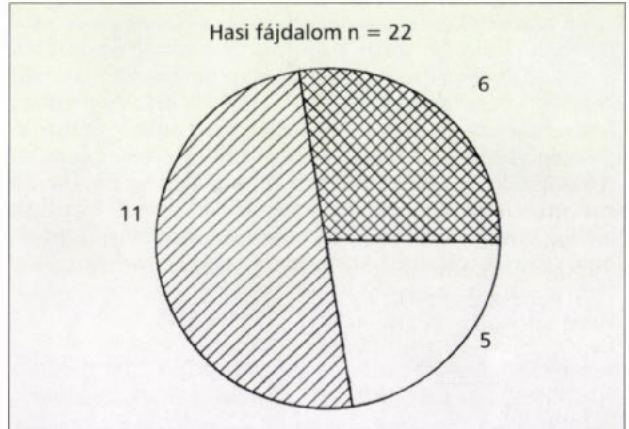
A gyógyszeres kezelés hatékonyságát a klinikai tünetek és a vastagbél EMG módosulása alapján ítéltük meg. A vezető tünetek esetén a hasi fájdalom és a meteorismus változásának 4 fokozatát különböztettük meg és értékeltük: a teljes panaszmentessé válást, a panaszok jelentős mérséklődését, azok mérsékelt fokú csökkenését vagy azok változatlan voltát. Meghatároztuk a székletszám változását a hasmenés és a szék-szorulás domináns IBS alcsoportokban a székürítés heti átlagos számának módosulása alapján.

A vastagbél EMG eredményét görbeanalízis segítségével értékeltük, a görbe simítására a súlyozott mozgó átlag módszert alkalmaztuk, a csúcsok keresését a Threshold Peak De-

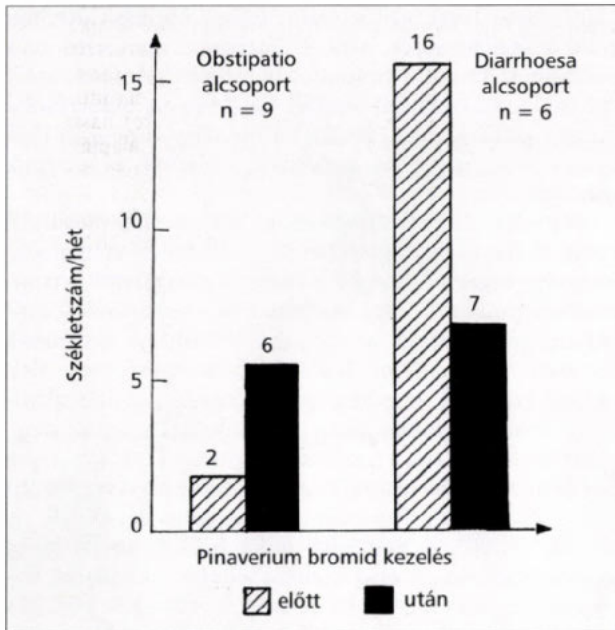
tector programmodul végezte. A myoelectromos aktivitás két jellemző értékét – az aktivitáscsúcsok ( $\mu V$ ) időegységre (nemzetközileg elfogadott érték a 10 perc) eső számát ( $n$  csúcs/10 perc) és az azonos időegységre számított görbe alatti területet, a myoelectromos erőindex értékét ( $\mu V$  10 perc) használtuk a vastagbélmotilitás jellemzésére. Ezen értékek alapján meghatároztuk a normál kontrollok és az IBS betegek vastagbél myoelectromos tevékenységének sajátosságait, majd 14 nap pinaverium bromid kezelés után annak változását. Az átlag  $\pm$  SD értékek alapján az eredmények statisztikai értékelése Student t-próba segítségével történt.

## Eredmények

Az IBS tünetegyüttese közül a hasi fájdalom, a meteorismus, a székürítés zavara voltak a betegek vezető tünetei. A pinaverium bromid kezelés hatására – 14 napon át  $3 \times 50$  mg – a tünetek kedvezően változtak: a hasi fájdalom a vizsgált 22 betegből megszűnt 6 (27%), jelentősen csökkent 11 (50%) és mérsékelten csökkent 5 (23%) esetben (1. ábra). A meteorismus (hasi feszülés, puffadás) megszűnt 12 (54%), jelentősen csökkent 5 (23%) és mérsékelt fokban további 5 (23%) esetben a vizsgált 22-ből (1. ábra).



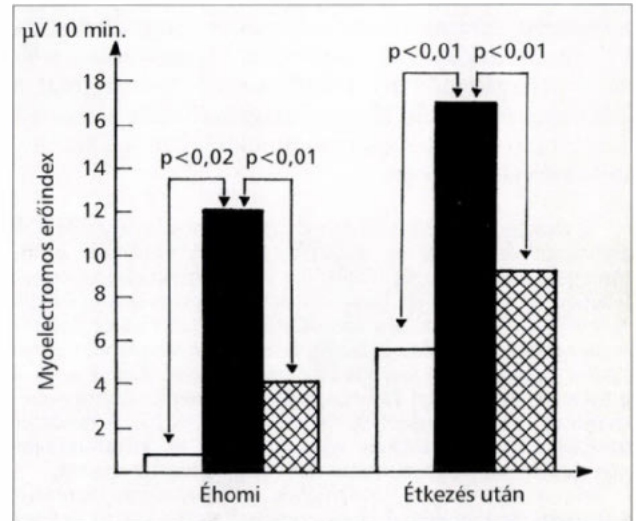
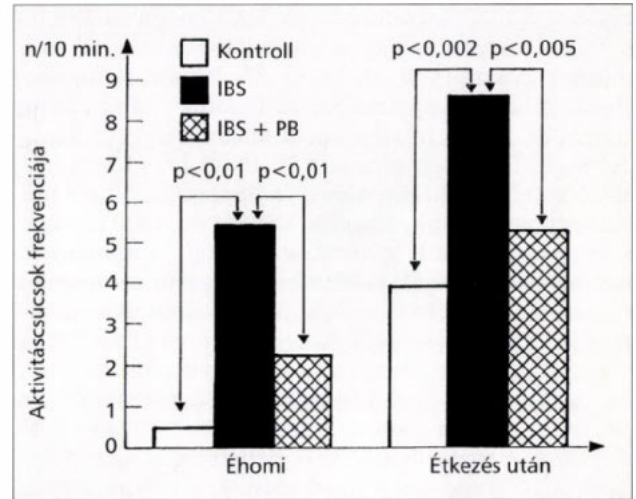
1. ábra: A hasi fájdalom és a meteorismus javulása IBS-ben 14 nap pinaverium bromid ( $3 \times 50$  mg) kezelést követően ( $n = 22$ )



2. ábra: A heti székletszám változása 14 nap pinaverium bromid (3 x 50 mg) kezelés hatására az IBS obstatipatio (n = 9) és diarrhoea (n = 6) domináns formáiban

A kezelés kedvezően befolyásolta a székürítés zavarát az IBS obstatipatio és diarrhoea domináns formáiban egyaránt. Kezelés előtt a székletszám heti átlagértéke székrekedés esetén 2, a hasmenéses panaszok esetén 16 székürítés volt. Pinaverium bromid hatására az átlagos székletszám heti 6-ra módosult az obstatipatio és 7-re a diarrhoea domináns csoportban (2. ábra).

A panaszok értékelésével párhuzamosan vizsgáltuk az IBS betegek vastagbél myoelectromos aktivitásának eltéréseit, majd azok változását pinaverium bromid kezelés hatására. A hullámmplitúdó frekvencia a kontrakciók számával, a myoelectromos erőindex a kontrakciós tevékenység erejével összefüggő mérőszámok. A hullámmplitúdó frekvencia az IBS betegekben az éhomi állapotban és az étkezés után is szignifikánsan magasabb, mint a kontroll csoportban (hullámmplitúdó/10 perc - éhgyomri állapotban - kontroll:  $0,51 \pm 1,58$ , ill. IBS:  $5,37 \pm 4,26$ ,  $p < 0,01$ ; étkezés után - kontroll:  $3,89 \pm 2,97$ , ill. IBS:  $8,63 \pm 2,7$ ,  $p < 0,002$ ). Tizen-négy napi pinaverium bromid kezelés után a kórosan magas éhgyomri és az étkezés utáni hullámmplitúdó frekvencia csökken, és a kontroll értékhez közelít (hullámmplitúdó/10 perc - éhgyomri állapotban - kezeletlen IBS:  $5,37 \pm 4,26$ , kezelt IBS:  $2,17 \pm 2,42$ ,  $p < 0,01$ ; étkezés után - kezeletlen IBS:  $8,63 \pm 2,7$ , kezelt IBS:  $5,34 \pm 3,64$ ,  $p < 0,005$ ; aktivitáscsúcsok frekvenciája). A vizsgálatok egységnyi idejére számított erőindex értéke az IBS betegcsoportban a fiziológiást meghaladóan kórosan magas. Ez az eltérés jellemző mind az éhomi (kontroll:  $681 \pm 1304$ , IBS:  $12\ 117 \pm 11\ 365$   $\mu V$  10 perc,  $p < 0,02$ ), mind az étkezés utáni vastagbél motilitás erőértékére (kontroll:  $5731 \pm 4387$ , IBS:  $16927 \pm 7184$   $\mu V$  10 perc,  $p < 0,01$ ). Ez a kórosan magas myoelectromos erőindex (éhomi - kezeletlen IBS:  $12\ 117 \pm 11\ 365$ , ill. kezelt IBS:  $4102 \pm 5297$   $\mu V$  10 perc,



3. ábra: A vastagbél myoelectromos aktivitásának értékei - az aktivitáscsúcsok frekvenciája (n/10 perc), a myoelectromos erőindex értéke ( $\mu V$  10 perc) a kontrollokban (n = 7), a kezeletlen és a pinaverium bromid (3 x 50 mg) kezelésben részesült IBS betegekben (n = 22). A vastagbélmotilitás vizsgálata éhomi állapotban és étkezés után történt

$p < 0,01$ ; étkezés után - kezeletlen IBS:  $16\ 927 \pm 7184$ , ill. kezelt IBS:  $9143 \pm 4942$   $\mu V$  10 perc,  $p < 0,01$ ) szignifikánsan csökken pinaverium bromid kezelés hatására (3. ábra).

## Megbeszélés

Az irritábilis bél szindróma jellegzetes tüneteinek nemzetközileg elfogadott kritériumrendszerek alapján történő értékelése ma is a kórisme legfontosabb eleme (13, 21). A kórkép sajátosságainak értékelése elvezethet a pozitív diagnózishoz, de az esetek egy részében szükséges lehet az elkülönítő kórisme céljából végzett egyszerű tájékoztató, szükség esetén a célzott diagnosztikus tevékenység. A terápia hatékonyságának le mérésében manapság döntően a panaszok változásának értékelésére hagyatkozunk, de ennek szubjektív volta és a kórkép változatos megjelenése megnehezítik objektív vélemény

kialakítását. A tápcsatorna motilitási zavara az IBS tüneteinek kialakulásában ma már elfogadott mechanizmusnak látszik (4, 8, 11, 17, 19, 27, 28). Ezt különböző típusú motilitásdiagnosztikai vizsgálatok – tápcsatornai tranzit (9, 10, 22), intraluminalis manometria (11, 12, 15, 16) és electromyographia (4, 8, 18, 19, 27, 28) – támasztják alá. A számos új megfigyelés ellenére sem igazolható IBS-ben egységes motilitási zavar. Ennek oka a kórkép igen színes megjelenési formája, az eddigi tanulmányokban használt vizsgálómódszerek, vizsgálati protokollok és paraméterek eltérő jellege. Az intraluminalis manometria és electromyographia ma már megfelelő érzékenységgel képes jelezni a vastagbél vizsgált szakaszában a különböző típusú kontrakciók (szegmentális vagy progresszív) számában és megoszlásában észlelhető eltéréseket. A vastagbélmotilitás élettanilag is nagy változatosságot mutat. Így a rövid időszakokra, valamint többnyire a distalis bélszakaszra korlátozott intraluminalis módszerek információértéke is csak részleges. A vastagbél simaizomtömegének aktivitását összegszerűen értékelő új vizsgálómódszer, a testfelszíni electromyographia alkalmasnak látszik, hogy új megközelítésben segítsen tisztázni a vastagbél simaizomműködés zavarának jellegzetességeit IBS-ben.

A vizsgálómódszer a simaizom elektromos lassú hullámok észlelésén és elemzésén alapszik (1, 3). A vastagbél izomtömegére a 0,6–2,4 cpm (ciklus per perc) ciklusszámnak megfelelően a 0,01–0,04 Hz myoelectromos frekvencia a jellemző. A testfelszíni EMG az összehasonlító manometriás és electromyographiás vizsgálatok legújabb eredményei alapján nemcsak a vizsgált szerv simaizomzatának tónusát, hanem a lassú hullámok morfológiai változásának észlelésén keresztül a mechanikus tevékenység jellegét is jól jelzi (5, 6, 20). A módszer további előnye noninvazív volta, szemben az intraluminalis myoelectromos vagy manometriás vizsgáló módszerekkel.

Ma az IBS-ban a továbblépés szükségessége bizonyos. A kórkép patofiziológiai sajátosságainak tisztázása, az új vagy perspektivikusnak látszó gyógyszerek hatásvizsgálata szempontjából igényként jelenik meg a tünetek változásának szubjektív értékelése mellett objektív mérőmódszerekre, egyszerű, de kellően informatív tápcsatorna motilitási vizsgálatok adataira való támaszkodás. A pinaverium bromid tápcsatorna-szelektív  $Ca^{2+}$ -antagonista, mely hatékonyan csökkenti a vastagbél simaizomsejtek kontraktilitását (2, 9). Az IBS patogenezisében alapvető folyamat a tápcsatorna hiperreaktivitása, mely a külső (stressz) és az élettani (étkezés) ingereke egyaránt megjelenhet, s mely folyamatnak legfontosabb tényezője a tápcsatorna (bélrendszer) simaizomzatának fokozott kontraktilitása. A pinaverium bromid hatásmechanizmus révén ezt a felfokozott simaizom tevékenységet csökkenti, s így módon vezethet a motilitási zavar és a klinikai tünetek rendeződéséhez (2, 9, 23).

Saját vizsgálatunkban a panaszok javulása a kezelés 3–4. napjától már érzékelhető volt. Az aránylag rövid vizsgálati időszakban a vezető tünetek közül a hasi fájdalom megszűnt 6 (27%), és jelentősen csökkent 11 (50%) betegben, a meteorismus esetében hasonló fokú volt a javulás 12 (54%), ill. 5 (23%) betegben. A tünetek ezen javulását egységesen értékelve 14 nap pinaverium bromid kezelés az esetek 77%-ában (22-ből 17 betegben) kedvezően látszik befolyásolni a fenti tüneteket. Ezek az adatok megerősíteni látszanak más, adott esetben placebo kontrollált klinikai vizsgálatok eredményét (9, 23). Eredményeink szerint a szer javítani képes a székürítés zavarát is. Értékesnek tartjuk megfigyelésünket, hogy pinaverium bromid kezelés hatására az obstitatio domi-

náns csoportban a székletszám értéke a kezelés előtti heti 2-ről a kezelés során 6-ra, a diarrhoea domináns csoportban ez 16-ról 7-re módosult. Megfigyelésünk, mely szerint a pinaverium bromid hatékonyan befolyásolja mind a székrekedést, mind a hasmenéses tüneteket IBS-ben, a betegcsoportok szelekcióján alapuló új adatnak számít.

Testfelszíni EMG-vizsgálataink a vastagbél motilitási zavar tisztázása vonatkozásában értékesnek tarthatók. Az eddig végzett vastagbél motilitási vizsgálatok – tranzit, intraluminalis EMG, manometria – ugyan sok fontos jellemzőjét feltárták a vastagbél motilitási zavarának IBS-ben, de az adatok ma még nem egységesek. Kritikával értékelve az eddigi eredményeket, az IBS obstitatio domináns formájában a bal colonefél fokozott szegmentális motilitása, a hasmenés domináns formában pedig az ileocecalis terület és a rectum fokozott contractilitása látszik a motilitási zavar jellegzetességének (10, 15, 16, 22, 27, 28). A vastagbél lassú hullám tevékenység zavarát IBS-ben az első klinikai jellegű vizsgálatok felvetették ugyan (17, 18), de az adatok értékelése csak ma vált lehetségessé, amikor az összehasonlító manometria és EMG tisztázta a testfelszíni vizsgáló módszer információtartalmát. A megfelelő technikai feltételek (frekvenciaszűrés, jelfeldolgozás, matematikai görbeanalízis) esetén a görbe amplitúdók jó egyezést mutatnak a kontrakciós hullámokkal, a görbe alatti terület (az erőindex) a kontrakciós aktivitás mértékével (5, 6, 20). Saját EMG-s vizsgálataink egyszerű, noninvazív módon látszanak igazolni, hogy IBS-ban a klinikai tünetek aktív időszakában kórosan fokozott a vastagbél contractilitása. Ez az eltérés mind az éhomi, mind az étkezés utáni időszakban jelen van, s ez a vastagbél motilitási zavar a kórkép egyik fontos jellegzetességének tartható. A pinaverium bromid eredményeink szerint ezt a motilitási zavart csökkenti, ill. megszünteti és látszik ugyanakkor hatékonyan a klinikai tünetek rendezésében.

A tanulmány az ETT támogatásában részesült (ETT 680/1996-2).

**IRODALOM:** 1. Alvarez, W. C.: The electrogastrogram and what it shows. *J. Am. Med. Assoc.*, 1922, 78, 1116–1118. – 2. Bouchoucha, M., Salles, J. P., Fallet, M. és mtsai: Effect of pinaverium bromide on jejunal motility and colonic transit time in healthy humans. *Biomed. Pharmacother.*, 1992, 46, 165–168. – 3. Brown, B. H., Smallwood, R. H., Duthie, H. L.: Intestinal smooth muscle electrical potentials recorded from surface electrodes. *Med. Biol. Engl.*, 1975, 13, 97–102. – 4. Buono, L., Fioramonti, J., Ruckebusch, Y. és mtsai: Evaluation of colonic myoelectrical activity in health and functional disorders. *Gut*, 1980, 21, 480–485. – 5. Chen, J., McCallum, R. W.: Clinical applications of electrogastrography. *Am. J. Gastroenterol.*, 1993, 88, 1324–1336. – 6. Chen, J., Richards, R., McCallum, R. W.: Frequency components of the electrogastrogram and their correlations with gastrointestinal motility. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 1993, 31, 60–67. – 7. Constantini, M., Sturmiolo, G. C., Zaninotto, G. és mtsai: Altered esophageal pain threshold in irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci.*, 1993, 38, 206–212. – 8. Dapoigny, M., Tournut, D., Trolese, J. F. és mtsai: Colonic myoelectric activity during fasting and postprandial periods in healthy subjects and colonopathic patients. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1985, 9, 223–227. – 9. Froguel, E., Chaussade, S., Roche, H. és mtsai: Effects of an intestinal smooth muscle calcium channel blocker (pinaverium bromide) on colonic transit time in humans. *J. Gastrointest. Motil.*, 1990, 2, 176–179. – 10. Jian, R., Najean, Y., Bernier, J. J.: Measurement of intestinal progression of a meal and its residues in normal subjects and patients with functional diarrhea by a dual isotope technique. *Gut*, 1984, 25, 728–731. –

11. Katschinski, M., Lederer, P., Ellerman, K. és mtsai: Myoelectric and manometric patterns of human rectosigmoid colon in irritable bowel syndrome and diverticulosis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1990, 25, 761-768. – 12. Kellow, J., Gill, R. C., Wingate, D. L.: Prolonged ambulant recordings of small bowel motility demonstrate abnormalities in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 1990, 98, 1208-1218. – 13. Manning, A. P., Thompson, W. G., Heaton, K. W. és mtsai: Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br. Med. J.*, 1978, 2, 653-654. – 14. Poynard, T., Naveau, S., Mory, B. és mtsai: Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1994, 8, 499-510. – 15. Prior, A., Maxton, D. G., Whorwell, P. J.: Anorectal manometry in irritable bowel syndrome: Differences between diarrhoea and constipation predominant subjects. *Gut*, 1990, 31, 458-462. – 16. Raimundo, A. H., Rogers, J., Siek, D. B.: Prolonged ambulatory small intestinal and colonic motility monitoring: potential in irritable bowel syndrome—first report of prolonged ambulatory oesophageal, small intestinal and colonic motility in the same patient. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1996, 8, 81-84. – 17. Sarna, S., Latimer, P., Cambell, D. és mtsai: Effect of stress, meal and neostigmine on rectosigmoid electrical control activity (ECA) in normals and in irritable bowel syndrome patients. *Dig. Dis. Sci.*, 1982, 27, 582-591. – 18. Snape, W. J., Carlson, G. M., Metarazzo, S. A. és mtsai: Evidence that abnormal myoelectrical activity produces colonic motor dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 1977, 72, 383-387. – 19. Sullivan, M. A., Cohen, S., Snape, W. J. Jr.: Colonic myoelectrical activity in irritable bowel syndrome.

Effect of eating and anticholinergic. *N. Engl. J. Med.*, 1978, 298, 878-883. – 20. Sun, W. M., Smout, A., Malbert, C. és mtsai: Relationship between surface electrogastrography and antropyloric pressures. *Am. J. Physiol.*, 1995, 268, G424-G430. – 21. Thompson, W. G., Creed, F., Drossman, D. A. és mtsai: Functional bowel disease and functional pain. *Gastroenterol. Int.*, 1992, 5, 75-91. – 22. Vassalo, M., Camilleri, M., Philips, S. F. és mtsai: Transit through the proximal colon influences stool weight in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 1992, 102, 102-108. – 23. Virat, J., Hueber, D.: Colopathy pain and Dicitel. *Prat. Med.*, 1987, 43, 32-34. – 24. Welgan, P., Meshkinpour, H., Hoehler, F.: The effect of stress on colon motor and electrical activity in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 1988, 94, 1150-1156. – 25. Whitehead, W. E., Engel, B. T., Schuster, M. M.: Irritable bowel syndrome. Physiological and psychological differences between diarrhoea-predominant and constipation-predominant patients. *Dig. Dis. Sci.*, 1980, 25, 404-413. – 26. Whitehead, W. E., Holtkotter, B., Enck, P. és mtsai: Tolerance for rectosigmoid distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 1990, 98, 1187-1192. – 27. Wittmann, T., Vaxman, F., Crenner, F. és mtsai: Alterations spécifiques de la motricité colique dans la colopathie fonctionnelle et constipation chronique. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1991, 15, 135 A. – 28. Wittmann, T., Vaxman, F., Crenner, F. és mtsai: Colonic electromyographic changes in irritable bowel syndrome (IBS) In: Varró, V., de Chatel, R.: 22<sup>nd</sup> Congress of the International Society of Internal Medicine, ed. Monduzzi Editore, 1994, 125-131. old.

(Wittmann Tibor dr., Szeged, Pf. 469. 6701)

## PÁLYÁZATI FELHÍVÁS!

A Laboratoires FOURNIER pályázatot hirdet fiatal orvosok részére

### „A small dense LDL és a HDL – az atherosclerosis rizikófaktoraival”

címmel.

A pályázatokat jeligével ellátva, legkésőbb 1999. május 15-ig kérjük beküldeni a képviseleti iroda címére:

**1123 Budapest, Tamási Áron u. 38.**

A pályázatokat szakmai zsűri bírálja el, a pályázat nyertese meghívást kap az 1999. október 28-31. között Velencében megrendezésre kerülő Multiple Risk Factors in CV Disease című kongresszusra.



Kérjük olvassa el figyelmesen az alkalmazási előírást! További információkkal készséggel állunk rendelkezésére!

LABORATOIRES  
**FOURNIER** 1124 Budapest, Tamási Áron u. 38.  
Tel.: 2130914, Fax: 2130916

**F**  
LABORATOIRES  
FOURNIER

# ESTULIC®

t a b l e t t a

*Naponta egy tabletta este!*



**Esszenciális és renális  
hypertóniában  
monoterápiában,  
vagy kombinációban**

*Közgyógyellátottak részére  
térítésmentesen  
írható!*



EGIS Gyógyszergyár Rt.



## Stroke betegek klinikai és patológiai jellemzői (felmérés 1990–1994-ből)

Bassam Ali dr., Molnár Szabolcs dr., Dudás Mihály dr. és Iványi János dr.

Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, Gyula, I. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Pocsay Gábor dr.)

A szerzők oktatókórházuk 50 ágyas belosztályán dolgoztak fel 1990–1994 között stroke betegek adatait. Ebben az 5 évben 1184 beteget észleltek a stroke valamilyen formája miatt. Közülük 199 beteg halt meg, az összes stroke-ra vonatkoztatott halálozás 16,8%. Boncolást a 199 halottból 159 eseten végeztek (a boncolási arány 79,8%). A kontrollcsoportot kor és nem szerint azonos 159 életben maradt stroke beteg képezte. Mindkét csoportban a főbb kockázati tényezőket elemezték: hypertonia az anamnézisben, kardiális érintettség (szívelégtelenség, pitvarfibrillatio, korábbi myocardialis infarctus), ismert diabetes mellitus és ismételt stroke. Az élve maradtak átlagos ápolási ideje  $12,3 \pm 6,3$  nap, míg a meghaltaké  $7,2 \pm 7,6$  nap. Eredmények: 1. Hypertonia mindkét csoportban azonos arányban fordult elő (élőkben 82,1%, a meghaltakban 77,8%). 2. Kardiális decompensatio előfordulása 5% vs 18,2%, pitvarfibrillatio 11,3% vs 13,8%, régebbi myocardialis infarctus 5,6% vs 18,2%. 3. Diabetes mellitus 21,3% vs 36,4%. 4. Stroke recidiva 22,6% vs 39,6%. Ezek a kockázati tényezők jelentős mértékben befolyásolták a betegség lefolyását. Egyéb, frissebben felfedezett faktorok (a stroke vérzéses formája, a tudati állapot, a stroke fellépte és a beszállításig eltelt idő, a szezonális, az emelkedettebb vörösvértest-süllyedés, a diabetestől független hyperglycaemia, proteinuria, beszállításkor már meglévő mélyvénás thrombosis) hasonlóan különböztek a két csoportban, azaz az életben maradtak kockázati tényezői szignifikánsan ritkábban fordultak elő. Mivel a tüdőembólia a meghaltak között kétszer gyakrabban fordult elő, a korai heparin prevenció indokolt a minél előbb elvégzett agyi komputertomográfia eredményétől függően.

*Kulcsszavak:* stroke, jósló jelek, élő és meghalt stroke betegek, heparin prevenció

**Some characteristics of surviving and deceased stroke patients. Observations during a five-year period.** Data relating to stroke patients at a department of internal medicine (50 beds) in a county teaching hospital were studied in period 1990–1994. In this five-year period, 1184 patients were admitted because of some forms of stroke. The mortality due to the stroke was 16.8% (199 patients, deceased group). Autopsy was performed on 159 of these 199 patients (autopsy rate: 79.8%). Age- and sex-matched controls were selected from the survivors ( $n = 159$ ). The main risk factors of stroke were analyzed in both groups: hypertension, cardiac events (decompensation, atrial fibrillation, and old myocardial infarction), previously verified diabetes, and recurrent stroke in the history. The mean hospital nursing time for the survivors was  $12.3 \pm 6.3$  days, while that in the deceased  $7.2 \pm 7.6$  days. Results: 1. Hypertension was present to similar extents in both groups (survivors: 82.1%, deceased group: 77.8%) 2. Decompensation occurred in 5% vs 18.2% fibrillation in 11.3% vs 13.8%, and old myocardial infarction in 5.6% vs 18.2% 3. Diabetes was observed in 21.3% vs 36.4% and 4. Recurrent stroke in 22.6% vs 39.6%. These risk factors strongly predicted the outcome of the stroke. Other recently observed factors (haemorrhagic form, conscious state, time of hospital admission, seasonal variation, higher erythrocyte sedimentation rate, hyperglycaemia, proteinuria, early deep vein thrombosis) revealed also significant differences between survivors and deceased patients. Since pulmonary thromboembolism was twice as frequent in the deceased patients as in the survivors, early heparin prevention is necessary immediately after computer tomography which excluded the haemorrhagic type of cerebrovascular diseases.

*Key words:* stroke, predictor signs, surviving and deceased stroke patients, heparin prevention

A stroke (= ictus vascularis, agyi érkatasztrófa, gutaütés, szélütés) elleni küzdelemhez értékes adatokat szolgáltatnak azok a közlemények, melyek több éves periódusok feldolgozásával adnak támpontokat a stroke epidemiológiájához, klinikumához, diagnosztikájához, terápiájához.

E publikációk közül bevezetesként 2 olyan feldolgozást említünk, melyek az elmúlt 20 évben 5 éves periódu-

sokat dolgoztak fel. Az egyik a debreceni Ideg- és Elme-gyógyászati Klinikáról származik 1987-ből és 1988-ból (9, 10), a másik előadás formájában hangzott el Kalocsán a Dél-magyarországi Belgyógyász Decentrum XXI. Vándorgyűlésén 1990. április 21-én kiskunhalasi szerzőcsoporttól (16). Mindkét feldolgozás utal az ictus vascularis miatt meghaltak patológiai adataira is, ezek az adatok azonban korántsem annyira részletesek, mint a klinikummal foglalkozók.

Kórházunkban 1990–1994 között még meglehetősen magas volt a boncolt esetek aránya (osztályunkról (81–89%), ezért is gondoltunk arra, hogy 5 éves feldolgo-

*Rövidítések:* ACE = angiotenzint konvertáló enzim; CT = komputertomográfia; TIA = transient ischaemic attack (múló ischaemiás rosszul-lét); vs = versus (ellentétben)

1. táblázat: A betegek kor és nem szerinti megoszlása

Év/kor	Férfi						Nő						
	< 40	41-50	51-60	61-70	71-80	> 81	< 40	41-50	51-60	61-70	71-80	> 81	
1990	1	4	11	34	25	10	0	5	32	28	32	16	
1991	1	4	23	27	25	13	2	16	17	41	45	16	
1992	3	7	26	31	38	12	1	7	26	35	44	28	
1993	1	7	12	33	37	14	3	7	18	51	50	24	
1994	0	8	16	36	21	21	1	11	11	35	60	21	
Összes	6	30	88	161	146	70	7	46	104	190	231	105	
			501 (42,3%)						683 (57,7%)				
			1184										

zásunkban az agyi érkatasztrófa miatt meghaltak patológiai adatait részletesen elemezzük és összevessük az életben maradtakkal.

Célunk az volt, hogy feldolgozásunk segítségével

1. összehasonlítást tegyünk hasonló típusú betegekkel;
2. elemezzük a zömmel ischaemiás stroke miatt meghaltak patológiai leleteit;
3. azonos korú és nemű életben maradt kontrollokkal vessük össze a kockázati tényezőket és ezeknek hatását a kórlefolyásra;
4. párhuzamba állítsuk a klinikai kiírási és a patológiai diagnózisokat;
5. következtetéseket vonjunk le a halálozási arány csökkentésére (prevenció, gyógyszeres terápia, tüdőembólia megelőzése).

## Módszer, beteganyag

Retrospektív módon dolgoztuk fel a Pándy Kálmán gyulai megyei Kórház I. Belosztályára 1990–1994 között stroke miatt beszállított betegek kórlapjait és az elhaltak halotti jegyzőkönyveit. Stroke alatt a neurológiai góctünetekkel járó cerebrovasculáris kórképeket értettük (TIA, encephalopathia hypertensiva, ischaemia, haemorrhagia, köztük a subarachnoidealis vérzések is – számszerint 2).

A fenti 5 évben 50 ágyas osztályunkról 7478 beteget bocsátottunk ki, közülük 1184-nek volt kiírási diagnózisa az agyi érbetegség valamilyen formája (15,8%, közülük vérzés 84 esetben). A kibocsátott betegek közül 552 halt meg (7,3%), közülük agyi érkatasztrófas beteg 199-en, ez a meghaltak 36,0%-a, az összes kiírt gutaütött beteg 16,8%-a. Az ictus vasculáris miatti halálozás az intézeti kezelés első 3 hetében történt.

Itt jegyezzük meg, hogy a másik 2 belosztályra is szállítottak be ügyeleti időben stroke-ban megbetegedetteket minden harmadik napon, így feldolgozásunk természetesen nem teljes. Viszont az említett 5 éves korszakhoz viszonyítva. A legmagasabb, így összevetésre is a legmegfelelőbbnek találtuk.

Az 5 év alatt észlelt stroke betegek életkor és nem szerinti megoszlását éves bontásban az 1. táblázat szemlélteti. Az 1184 betegből a női túlsúly emelhető ki: 57,7% (683 nő, 501 férfi). Ez az arány az évenkénti bontásban sem változott. Az azonban jól látható, hogy a nők között a 71–80 évesek dominálnak, míg a férfiak esetében ez a korosztály csak 2 évben szerepel nagyobb számban a többi 10 éves korcsoporthoz viszonyítva. A legidősebb, 80 éven felüli nők aránya az utolsó 3 évben meghaladta az 51–60 évesekét, a férfiaknál ez az eltolódás csupán a legutolsó, 1994-es évre vonatkozik.

Az 1184 stroke diagnózissal kiírt beteg közül klinikailag 84 állapotát ítéltük haemorrhagia következményének (7,1%), életkoruk 40–90 év közötti. Az esetek többsége az ischaemiás csoportba tartozott (embóliás, atherothromboticus, lacunaris formák). Boncolásra 159 került (79,8%), ezek adatait tudtuk részletesen feldolgozni. Az évenként meghalt stroke betegek száma jelentősen nem tért el egymástól (34–44 beteg, az évenkénti arányok is változatlanok voltak: 33,6–38,4%). Patológiaiag iga-

zolt friss haemorrhagia 29 esetben (18,2%), ischaemiás elváltozás 130 esetben (81,8%) fordult elő, közöttük 31-ben régi ischaemiás eltérés is volt.

A 159 halott adataihoz összehasonlítás céljából az élő betegek közül olyan kontrollcsoportot választottunk, akiknek a kora és neme megegyezett. Klinikailag haemorrhagia 10 alkalommal (6,3%), ischaemia 149 esetben volt a kiírási diagnózis (93,7%), beleértve a 25 TIA esetet is (15,7%).

Statistikai módszerként a kétmintás „t”- és  $\chi^2$ -próbat használtuk, szignifikánsnak a  $p < 0,05$  értéket tekintettük.

2. táblázat: Demográfiai és kockázati tényezők

	Túlélők (%)	Meghaltak (%)	Szignifikancia
Betegek száma	159	159	
Férfi	79	79	
Nő	80	80	
Életkor (év)	71,4 ± 10,3*	71,5 ± 11*	NS
Ápolási idő (nap)	12,3 ± 6,4*	7,3 ± 7,6*	< 0,001
Hypertonia igen	131 (82,4)	122 (81,4)	
nem	28 (17,6)	28 (17,6)	
nincs adat	0	9 (5,7)	
időtartam (év, átlag)	7,25 (n = 106)	10,31 (n = 72)	< 0,016
kezelt	75 (56,4)	66 (71)	NS
nem kezelt	58 (43,6)	27 (29)	
nincs adat	26 (16,3)	66 (41,5)	
Diabetes mellitus igen	34 (21,4)	58 (36,5)	< 0,003
diéta	15 (44,2)	32 (55,2)	
tabletta	16 (47,1)	25 (43,1)	
inzulin	3 (8,8)	1 (1,7)	
nem	125 (78,6)	74 (46,5)	
nincs adat	0	27 (17)	
Kardiális érintettség	35 (22)	86 (54,1)	< 0,001
decompensatio	8 (5)	27 (16,9)	< 0,001
pitvarfibrillatio	18 (11,3)	22 (13,8)	NS
lezajlott myocardiális infarctus	9 (5,6)	37 (23,3)	< 0,001
Stroke recidiva igen	36 (24,8)	63 (45,3)	< 0,001
nem	109 (75,2)	76 (54,7)	
nincs adat	14 (8,8)	20 (12,6)	
Dohányzás igen	18 (12,2)	19 (15,4)	NS
nem	130 (87,8)	104 (84,6)	
nincs adat	9 (5,6)	36 (22,6)	
Alkohol igen	33 (44)	24 (34,8)	< 0,05
nem	42 (56)	45 (65,2)	
nincs adat	84 (52,8)	90 (56,6)	

\* átlag ± SD

## Eredmények

A 2. táblázat a két csoport demográfiai és klinikai jellemzőit tartalmazza a főbb kockázati tényezők egymás mellé állításával. Mint várható volt, legnagyobb arányban a hypertonia fordult elő, de a két csoport között nem volt lényeges különbség. Nem elhanyagolható viszont az a megfigyelés, hogy a meghaltak hypertóniájának fennállása hosszabb, mint az élve maradottaké. A gyógyszeres kezelést illetően nincs jelentős eltérés a két csoport között. A dohányzás és az alkoholfogyasztás tekintetében hasonlóan nincs szignifikáns eltérés (a kevés szám alapján). Szignifikáns különbség volt viszont a többi kockázati tényező vonatkozásában a túlélők javára (kardiális status, diabetes mellitus, stroke recidíva, stroke bekövetkezése és az intézeti felvétel közötti idő).

Itt említjük meg a betegek terápiájának alakulását a vizsgált 5 évben. A heveny ellátás a légzés, keringés, vérnyomás monitorozása, a légutak szabaddá tétele, a húgyhólyag katéterezése mellett az agyödéma csökkentéséből (Glycerin, Mannisol), a mikrocirkuláció javításából (Trental), az agyi CT-vizsgálat bevezetése óta (1992) ischaemiás stroke esetében heparin anti-koagulálásból, valamint újabban neuroprotektív szerek (notropicumok) adásából állott. Hypertóniás betegeink – amennyiben per os gyógyszerelésük megoldható volt – otthoni szereiket szedték tovább. A számos gyógyszer közül az 5 éves periódus első éveiben a Minipress, Viskaldix, Tensiomín, Estulic, Baypress dominált, később a Minipress és Viskaldixot szedők száma csökkent, belépett a  $\beta$ -blokkoló Tenormin és vezető helyét megtartotta a Tensiomín, valamint a hozzá társult több új ACE-gátló szer. A kalcium-csatorna blokkolók közül az Isoptin, Lomir dominált.

A továbbiakban a stroke miatt felvételre került betegek előzményi adatait, a beszállításkor észlelt klinikai jellemzőket, a kórlefolyást ismertetjük az élő és a meghalt betegek adatainak összehasonlításával.

Megjegyezzük, hogy bár 159 élő és ugyanennyi meghalt beteg részletes elemzéséről van szó, feldolgozásunk *retrospektív* jellegű, ezért következő táblázatainkban minden alkalommal feltüntetjük az esetszámokat, amelyekre vonatkozóan használható adatokat találtunk az átnézett kórlapokban. Ugyanis nem volt előre elkészített protokoll, a felvételre került beteg sem volt mindig részletesen kikérdezhető állapotban, esetleg kísérő nélkül történt a beszállítás, így az információk nem voltak mindig teljesekek.

A 3. táblázat a beszállításkor nyert főbb adatokat sorolja fel. Több szignifikáns eltérés bizonyítja, hogy az elhaltak sorsát meghatározó tényezők már a beszállításkor is megtalálhatók, így a 24 órán túli beérkezés, a tudatállapot foka (eszméletlenség), az agyi történés formája (haemorrhagia), a systolés vérnyomás viselkedése, a kórelőzményben szereplő diabetes mellitus, a kardiális érintettség különböző formái, a felvételkor észlelt egyidejű végtag phlebothrombosis.

A 4/a, b, c táblázat az észlelés főbb adatait tartalmazza a betegek intézeti tartózkodása során. Ezek részben laboratóriumi, részben a diagnózist megerősítő ténykedésekre vonatkoznak, illetve részletezik a meghaltak nemét, korát és a halál időpontját a beszállítástól számítva. A betegség súlyosságát, a halálos kimenetelt előrejelző paraméterek (vörösvértest-süllyedés, ismételt ellenőrzött vércukorszint, a veseműködés mutatói) szignifikánsan mutatkoznak meg az elhaltak csoportjában.

3. táblázat: Főbb adatok felvételtkor

	Túlélők (%)	Meghaltak (%)	Szignifikancia
<b>Beszállítás</b>			
otthonról	156 (98,1)	136 (85,5)	< 0,01
más osztályról	3 (1,9)	23 (14,5)	< 0,01
hétközben	123 (77,3)	105 (66)	< 0,01
hétvégén	36 (22,7)	54 (3)	< 0,01
<b>Szezonáltság</b>			
tavasszal	49 (30,8)	44 (27,6)	NS
nyáron	31 (19,5)	27 (16,9)	NS
ősszel	25 (15,7)	37 (23,4)	< 0,01
télen	54 (34)	51 (32,1)	NS
<b>A stroke fellépte és a beszállítás közti időtartam</b>			
< 24 óra	111 (82,2)	86 (76,6)	< 0,01
> 24 óra	24 (17,8)	22 (20,4)	NS
nincs adat	24 (15,1)	51 (32,1)	
<b>Tudati állapot</b>			
éber	101 (63,5)	77 (48,4)	< 0,01
aluszékony	37 (23,2)	11 (6,9)	< 0,05
eszméletlen	21 (13,3)	71 (44,7)	< 0,001
<b>Stroke formája</b>			
haemorrhagia	10 (6,3)	29 (18,3)	< 0,001
ischaemia (ezen belül infarctus cerebri)	149 (93,7)	130 (81,7)	< 0,01
TIA	124	130	
	25	0	
<b>Vérnyomás</b>			
systolés	166,52 ± 29,41*	175,5 ± 38,9*	< 0,021
diastolés	95,68 ± 15,24*	99,4 ± 19,2*	NS
<b>Végtagi thrombosis</b>			
igen	12 (7,5)	45 (28,3)	< 0,001
nem	147 (92,5)	114 (71,7)	< 0,001
<b>Testsúly (kg)</b>			
átlag	73	78	
max.	123	122	
min.	45	50	
nincs adat	63	39	

\*átlag ± SD

A halálozási adatok részletezése (nem, életkor és időpont) nem tér el jelentősebben az 1. táblázat összesített mutatóitól: 61 éves kor felett kezdődik a női halottak túlsúlya. A kórházi észlelésben nem volt nagyobb különbség; a férfiak és nők többsége az első napokban halt meg; a beszállítás napján már mindkét nem  $1/4$ -e (férfi 25,3%, nő 26,2%).

Az 5. táblázat a halálokok klinikai és patológiai összevetését mutatja be. Az alaphetőségek eltérő megítélésében nincs nagyobb különbség a klinikai és patológiai adatok között. Viszont a halálokok tekintetében továbbra is a *tüdőembóliák* klinikai felismerése okozott gondot, a sectiók jóval magasabb arányú *tüdőembóliát* tártak fel. Ennek terápiás konzekvenciái nem hanyagolhatók el (az időben elkezdett heparin prevenció a vérzések gyors zárása után).

A 6. táblázatunk a *boncolások során észlelt érrendszeri károsodásokat* tünteti fel. Ischaemiás stroke-ra utaló patológiai elváltozása 130 betegnek volt (81,7%), közülük 31-nek (23,8%) régebbi infarctusa is volt. Az intracerebralis vérzés 29 halottban volt kimutatható (18,3%), 1 halott agyában korábbi vérzés nyomait is megtalálták. Az *érrendszer állapota* az agyi, a szívkoszorúér és a vese ereiben vagy a többi szervben szintén igen súlyos arteriosclerosist mutatott a patológus megítélése alapján (50,9; 60,2; 70,4%).

4/a táblázat: Az észlelés főbb adatai

		Túlélők (%)	Meghaltak (%)	Szignifikancia
Súlyyedés (mm/ó)		12,2 ± 8,9*	21 ± 18,9*	< 0,001
Hb (g/l)	< 119	15 (9,4)	22 (13,8)	< 0,001
	120–149	102 (64,2)	65 (40,9)	< 0,001
	> 150	37 (23,3)	32 (20,1)	< 0,05
	nincs adat	5 (3,1)	40 (25,1)	
Vércukor (mmol/l)	érkezéskor	10,9 ± 5,5*	11,64 ± 7,1*	NS
	később	6,8 ± 3,4*	9 ± 5*	= 0,001
UN (mmol/l)		7,5 ± 3,1*	11,9 ± 9,9*	= 0,001
Kreatinin (μmol/l)		88,6 ± 6,3*	131 ± 144*	= 0,004
Húgsav (μmol/l)		340 ± 133,2*	381 ± 270*	NS
Cholesterin (mmol/l)		5,68 ± 1,13* (n = 110)	5,56 ± 1,7* (n = 72)	NS
Triglicerid (mmol/l)		2,58 ± 1,78* (n = 107)	2,53 ± 1,22* (n = 62)	NS
Vizeletben albumin	van	50 (31,4)	67 (55,4)	= 0,01
	nincs	109 (68,6)	54 (44,6)	
	nincs adat	0 (0)	37 (23,3)	
Láz (infectio?)	van	54 (34,2)	52 (49,5)	< 0,05
	nincs	104 (65,8)	53 (50,5)	
	nincs adat	1 (0,6)	54 (34)	
Szemfenék	norm.	3 (3,3)	3 (4)	
	kóros	89 (96,7)	71 (96)	< 0,05
	nincs adat	67 (42,1)	85 (53,4)	
Liquorvizsgálat történt	igen	15 (9,4)	38 (23,9)	
	nem	154 (90,6)	121 (76,1)	
Agyi CT-vizsgálat történt	igen	42 (26,4)	56 (35,2)	< 0,05
	hypodensitas	29 (69,1)	36 (64,2)	
	hyperdensitas	7 (16,7)	15 (26,8)	
	nem informatív	3 (7,1)	2 (3,6)	
	negatív	3 (7,1)	2 (3,6)	
	egyéb	0 (0)	1 (1,8)	
Terápiás kiegészítés heparinnal	igen	91 (57,2)	68 (42,8)	= 0,01
	nem	78 (42,8)	91 (57,2)	

4/b táblázat: A meghalt betegek életkor és nem szerinti megoszlása

Életkor	Férfi (%)	Nő (%)	Szignifikancia
< 40		1 (1,2)	
41–50	1 (1,3)	4 (5)	
51–60	13 (16,4)	4 (5)	< 0,05
61–70	25 (31,6)	16 (20)	< 0,05
71–80	24 (30,4)	34 (42,5)	< 0,05
> 81	16 (20,3)	21 (26,4)	< 0,05

4/c táblázat: Exitus (időpont a beszállítástól számítva napokban)

Időtartam	Férfi (%)	Nő (%)	Szignifikancia
< 1 nap	20 (25,3)	21 (26,2)	NS
2–6	26 (32,9)	31 (38,7)	< 0,05
7–14	25 (31,6)	16 (20)	< 0,05
> 15	8 (10,2)	12 (15,1)	< 0,05

\*átlag ± SD

5. táblázat: A halálokok klinikai és patológiai összevetése

	Klinikai alapbetegség (%)		Patológiai alapbetegség (%)	Szignifikancia
Arteriosclerosis universalis	79 (49,7)	Arteriosclerosis universalis	101 (63,5)	< 0,001
Hypertonia	76 (47,8)	Hypertonia	52 (32,9)	< 0,01
Diabetes mellitus	1 (0,6)	Aneurysma cordis	1 (0,6)	
Cardiomyopathia	1	Cirrhosis hepatis	1	
Cirrhosis hepatis	1	Bronchitis chr.	1	
Pyelonephritis chr.	1	Pyelonephritis chr.	1	
		Cc. colonis	1	
		Tu. pancreatis	1	

	Klinikai halálokok (%)		Patológiai halálokok (%)	Szignifikancia
Insuff. cordis	53 (33,3)	Insuff. cordis	29 (18,2)	< 0,01
Herniatio	42 (26,4)	Herniatio	48 (30,2)	< 0,05
Pneumonia	28 (17,6)	Pneumonia	25 (15,7)	NS
Embolia pulm.	29 (18,2)	Embolia pulm.	48 (30,2)	< 0,05
Inf. myoc. ac.	4 (2,5)	Inf. myoc. ac.	7 (4,4)	NS
Cirrhosis hepatis	1 (0,6)	Cirrhosis hepatis	1 (0,6)	
Oedema pulm.	1 (0,6)	Uraemia	1 (0,6)	
Tu. cerebri	1 (0,6)			

6. táblázat: Stroke-ra és az érrendszerre vonatkozó patológiai adatok

A stroke patológiai megnyilvánulása		Régi		Friss	
Ischaemia	férfi	18	23,8%	64	81,8%
	nő	13		66	
Haemorrhagia	férfi	1		15	18,2%
	nő	0		14	

A stroke lokalizációja és formája	Front.	Temp.	Pariet	Occip.	Hemisp.	Dúcok	Kisagy	Híd
Ischaemia	12	5	39	15	36	36	4	15
Haemorrhagia			2	2	2	15	3	7

Az érrendszer állapota (atherosclerosis)	Norm. (%)	Enyhe (%)	Közepes (%)	Súlyos (%)
Agyi erek	14 (8,8)	18 (11,3)	46 (28,9)	81 (51)
Koszorúerek	5 (3,1)	15 (9,5)	43 (27,1)	96 (60,4)
Veseerek	15 (9,5)	7 (4,4)	25 (15,7)	112 (70,4)

## Megbeszélés

A WHO 1997-es értékelése szerint („The ten leading killer diseases”) a halálozásokat tekintve a világon első helyen a szívkoszorúér betegségek állnak 7,2 milliós számmal. Őket követik a rákbetegségben elhaltak 6,3 millióval, a harmadik helyet foglalják el 4,6 millióval az agyérbetegségek (35). Egy, az USA délkeleti országaival foglalkozó 1998-as tanulmány (29) utal arra, hogy a nemzeti stroke mortalitási statisztikák igen széles variációk között mozognak. Így pl. Nyugat-Európában a legalacsonyabb a betegség mortalitása Svájcban, ennek kétszerese Olaszországban és Spanyolországban. Igen magas Portugáliában, ahol egyaránt 127/100 000 a férfiak és nők közötti arány. Kelet-Európában az előfordulás 200–277, kiugróan magasnak bizonyult. Ugyancsak magas a mortalitás Kínában és más ázsiai országokban. Összehasonlításként az USA és Kanada 47, illetve 44/100 000 egyén/év adatokkal szerepel. Hazánkban 1955-től követve a stroke mortalitási adatokat, a 121/100 000 lakos értékről folyamatos és meredek emelkedést láttunk. A legmagasabb szintet 1980–1985 között érte el: 248/100 000 lakos. Azóta lassú csökkenés következett be, de Európában még így is az egyik legrosszabb helyen vagyunk: 1992-ben 202/100 000 lakos (27).

Úgy gondoljuk, hogy minden olyan hazai feldolgozás, amely a külföldi tanulmányokkal összehasonlítva az ictus vascularis kérdéssel, prevencióval, mortalitással foglalkozik, változtathat a hazai agyi érbetegségek gyakori előfordulásán. Ezért is tűztük ki többek között célul saját anyagunk klinikai és patológiai feldolgozását, hogy a kapott adatok segítségével választ nyerjünk arra, milyen tényezők (előrejelző, „jósló”) figyelembevételével lehetne a megelőzésben is előbbre jutni. Az áttanulmányozott óriási irodalomból a felhasználhatók önkényesen válogattuk ki, segítségükkel a nem közismert kockázati tényezőkre is rá kívántuk irányítani a figyelmet.

A fentebb már említett stroke mortalitási statisztikák utaltak arra, hogy a nyugat-európai, észak-amerikai államokban a mortalitás lényegesen alacsonyabb, mint a világ más részein.

A Stroke c. lap hasábjain 1990-ben jelent meg egy olyan összefoglaló közlemény (4), amelyik 1970–1985 között 27 ország adatait tünteti fel. Többségükben a 40–69 éves korosztály stroke mortalitása csökkent jelentősen a vizsgált 15 évben (főleg a nőké). Egy amerikai dolgozat (24) 1993-ból arról tájékoztat, hogy a 28 napos kórházi ictus vascularis halálozás ugyanezen idő alatt hasonló módon szignifikánsan csökkent. Ezzel szemben meglepő a finnországi híradás(32), mely szerint 1979 után náluk megállt a csökkenés, és a korai halálozás magasabb, mint a legtöbb nyugati országban.

Hazánkban az agyi érkatasztrófa ellátásával foglalkozó könyv (27) mellett hasonló témából egy 1990-es Sántha Kálmán-émlékelőadást (20) említünk meg. Ebben a szerző egy régebbi és egy frissebb saját esztergomi adataira támaszkodva fejti ki, hogy sajnálatos módon Magyarországon sem az agyi érbetegségek száma, sem a mortalitás nem mutat csökkenést. Az 1970-es években történt felméréshez viszonyítva a kockázati tényezők (hypertonia, kardiális betegség, diabetes mellitus, dohányzás, alkoholfogyasztás) 10 évvel később inkább növekedtek. A kockázati tényezőket illetően a két debreceni közlemény (9, 10) hasonló megállapításokat tesz, és a kórjóslat szempontjából a tudatzavar kedvezőtlen szerepét is hangsúlyozza. A budapesti Erzsébet kórház 1993-ból származó anyagában (26) a szerzők hasonlóképpen hangsúlyozzák a kockázati tényezők jelentőségét.

Az agyi érkatasztrófaban megbetegedettek között a 40 év alatti korosztály részvételi aránya sem elhanyagolható. Ez a miénknél 6–8 évvel korábbi beteganyagban 5, illetve 3,1% (12, 23), nálunk már „csak” 1,1% (újabb, hatékonyabb terápia eredményeként?).

A főbb kockázati tényezők kórjóslati szerepét a legtöbb közlemény szintén fontosnak tartja. Saját osztályunkról 1995-ben egyik profiltevékenységünknek megfelelően a diabetes és a stroke kapcsolatát elemeztük (3). Nem diabeteses stroke betegeinkhez viszonyítva megállapítottuk, hogy az ictus vascularis elszenvedett diabeteseink fiatalabbak voltak, gyakoribb közöttük a hypertonia, kevesebb a vérzéses forma és több a recidíva. Tapasztalatainkat közlésünk előtt és azóta mások is megerősítették (1, 15, 17, 21, 28, 34). Jelen feldolgozásunkban (2. táblázat) a főbb kockázati tényezők között a hyper-

tonia szerepel legnagyobb arányban, *időtartama* szempontjából a *hosszabb fennállás* szignifikánsan nagyobb meghalt betegek között. A kardiális érintettség, a diabetes, a stroke recidíva és az intézeti felvétel közötti idő vonatkozásában a *túlélők javára* volt szignifikáns eltérés. A dohányzás és alkoholfogyasztás kockázati szerepe feldolgozásunk hiányosságából nem ítélt meg pontosan, ugyanez vonatkozik a hyperlipidaemiára is.

Próbáltunk más, *kevésbé ismert kockázati tényezőket* is felderíteni, melyek ugyancsak meghatározhatják a beteg további sorsát. Magától értetődőnek látszik, hogy a *stroke súlyossága*, továbbá a beteg *tudati állapota* döntő tényezője a beteg életbenmaradásának. Saját betegek közül az *életben maradtak* 6,3%-ának, a *halottak* 18,2%-ának volt *intracerebralis haemorrhagiája*. A *tudati állapotot tekintve mindhárom forma* (éber, aluszékony, eszméletlen) *szignifikánsan kedvezőbb volt az életben maradtak között*, mint a meghaltak csoportjában.

A ritkább kockázati tényezők közül a *szeszonalitást* (gyakoribb előfordulás a téli hónapokban) az irodalomban többen is említik (7, 14). Saját betegek között az *őszi halálozás* szignifikánsan magasabb volt. Van olyan adat (8) is, mely a *vörösvértest-süllyedés fokozottságát* emeli ki rizikótényezőként. A mi anyagunkban a meghaltak között szintén *szignifikánsan magasabb vörösvértest-süllyedést találtunk*. Ennek okáért az *egyidejű infekció* lehet felelős (2, 6), ezt a feltevést saját betegek között a nem pontos információk miatt egyértelműen nem tudtuk megerősíteni.

A laboratóriumi leletek közül a *meghalt betegek vércukorszintjét* magasabbnak találtuk, mint az élve maradtakét. Ez nem jelent feltétlenül diabetest a stroke betegnél. Angliai szerzők (28, 34) ilyenkor a „stressz hyperglykaemia” szerepét hangsúlyozzák. Meghalt betegek *veseérintettségére* vonatkozóan eléggé egyértelműek adataink. A *proteinuria* kockázati szerepét finn szerzőcsoport (25) említi nem cukorbeteg és nem inzulindependens diabeteses stroke betegek 7 éves nyomon követése során.

Az *agyi CT-vizsgálatot* kórházunkban 1992 óta végezzük. Célunk vele nemcsak az volt, hogy segítségével az ictus vascularis *lokalizációjáról, kiterjedéséről* pontos képet kapjunk (s ezzel mint esetleges prognosztikus tényezőről meggyőződjünk) – (30), hanem az is, hogy a folyamat minőségéről (hypo- vagy hyperdens) mielőbb tájékozódva a *(preventív) heparin terápiát* megkezdjük.

Korábbi – a CT időszak előtti – tapasztalataink szerint nem kevés agyi érkatasztrófát szenvedett beteg halálát *tüdőembólia* okozta, mivel biztos diagnózis ismerete nélkül nem mertük megkezdeni a heparinkezelést. Most ezt megtettük, annál is inkább, mert a stroke miatt beszállított betegekben már felvételük során is találtunk *végtag thrombosis*t. Igaz, nem sok esetben, de az észlelésünk során meghaltak között szignifikánsan nagyobb számban, mint az életben maradtakban.

Mielőtt a patológiai adatokra térnénk, meg kell jegeznünk, hogy betegek sorsát csak az akut szakban és legfeljebb 4 hetes kórházi észlelésük során kísértük figyelemmel. Azonban így is használható adatokat kaptunk arra vonatkozóan, hogy a halál az ápolás melyik napján következett be. Az azonos számú férfi-nő halottak

$\frac{1}{4}$ -e már az első napon meghalt, egy részük röviddel a beszállítás után. Az észlelés és gyógykezelés első és második hetében a betegeknek több mint fele halt meg, 2 héten túl már csak kis hányaduk ( $\frac{1}{8}$ -ad). Egy finn szerzőcsoport (31) szerint betegek közel fele halt meg az első két napban. Olaszok (19) az első héten 23%-os halálozásról számolnak be. Egy ausztrál-ázsiai 1994-es feldolgozás (5) 25%-os 1 hónapon belüli halálozást említ. Itthon az Erzsébet Kórház stroke centrumának 160 betegből 31-en (19,4%) haltak meg 1 hónapon belül (26).

Nagy jelentőségűnek tartjuk, hogy a meghalt betegek *valamennyien boncolásra kerültek*, s így a boncolási adatok hiánytalanul rendelkezésre álltak.

A boncolás diagnosztikai jelentőségét emeli ki az a francia felmérés (22) is, amelyik szerint 1250, stroke osztályra beszállított betegből 9%-nak nem volt cerebrovascularis megbetegedése, továbbá 5%-ban a boncoláskor sem találtak agyi érbetegségre utaló elváltozást. Sajnálatos módon az USA Kentucky államában napjainkban a heveny agyi érkatasztrófiában elhaltak boncolása 5%-nál is kevesebb (18). A boncolások során számos alkalommal fednek fel olyan elváltozásokat, melyek a beteg életében rejtve maradtak, továbbá stroke miatt meghaltak agyi és egyéb érrendszere is részletes vizsgálatra kerül, s addig ismeretlen, új összefüggések deríthetők ki. Hazai közlés (13) is alátámasztja az elmondottakat (speciális szívizom-károsodások egyidejű jelenléte stroke különböző formáiban).

Megnéztük a *normális és enyhén károsodott agyi érrendszerű* (20,1%) elhaltak korát, a hypertonia előfordulását, továbbá azt, hogy kezelt vagy nem kezelt hypertonia volt-e, vérzés vagy infarctus volt a halál oka, illetve volt-e komolyabb szívritmuszavar? Megállapítható volt, hogy a halottak átlagos életkora fiatalabb, a főbb kockázati tényezők közül a diabetes ritkább, és a betegek fele intracerebralis vérzésben halt meg. Az ismert hypertonia előfordulása 75%-os volt. A rendelkezésre álló adatok szerint csak 37,5% részesült gyógykezelésben (az adatok nincsenek táblázaton).

Egy 10 évvel ezelőtti prospektív svédországi publikáció (32) részletesen tárgyalja egyéb adatok felhasználásával is a *stroke utáni halálozás okait*. Ez a feldolgozás 82 halott részletes patológiai elemzésén alapszik, akiket haláluk előtt 0–3 hónapig észleltek. A sorrendiség a következő (zárójelben a saját százalékos arányaink): *cerebrovascularis ok* (herniatio) 47% (30,2), *kardiális ok* 16% (22,6%), *(broncho)pneumonia* 16% (15,7%), *tüdőembólia* 16% (30,2%). A saját anyagunkban patológiailag észlelt magas *tüdőembólia* arány (a klinikai megállapításhoz képest szignifikánsan több) joggal veti fel a *korai heparin prevenció* szükségességét, melyre már korábban is utaltunk, amikor a minél korábbi agyi CT-vizsgálat fontosságát hangsúlyoztuk. Kiemelést érdemel, hogy a svéd közleményben már az 1980-as adat (11) is hangsúlyozza a kisadagú heparin adását ischaemiás stroke betegek mélyvénás thrombosisának megelőzésére.

Saját öt éves 159 élő és ugyanennyi meghalt és boncolásra került betegünk összehasonlítása a közismert kockázati tényezőknél (hypertonia, kardiális érintettség, diabetes mellitus, agyi érbetegség recidívája) kívül egyéb kedvezőtlen tényezőkre (kórházi beszállítási idő, szeszonalitás, a stroke formája, a tudati állapot, magasabb vörösvértest-süllyedés, magasabb felvételi vércukorszint, proteinuria, felvételtkor már észlelt végtagér thrombosis) is fényt derített.

Egyetértünk a Praxis 1998. évi 1. számában megjelent közleménnyel (33), amelyik a stroke ellátás aktuális kérdésével foglalkozik, sorra veszi a befolyásolhatatlan és befolyásolható (életmód és gyógyszeres) kockázati tényezőket és mindezeket figyelembe véve mottóként a következő mondatot használja: „Amibe nem kellene belehalni...”.

A vizsgált időszakban a kórbonctani jegyzőkönyveket Tóth Károly dr. főorvos állította össze, a szerzők köszönetüket fejezik ki érte.

**IRODALOM:** 1. Alter, M., Lai, S. M., Friday, G. és mtsai: Stroke recurrence in diabetics. – Does control of blood glucose reduce risk? Stroke, 1997, 28, 1153–1157. – 2. Azzimondi, G., Bassein, L., Nonino, F. és mtsai: Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study. Stroke, 1995, 26, 2040–2043. – 3. Bassam A., Duddás M., Iványi J.: Stroke és diabetes mellitus. Orv. Hetil., 1995, 136, 2895–2898. – 4. Bonita, R., Stewart, A., Beaglehole, R.: International trends in stroke mortality: 1970–1985. Stroke, 1990, 21, 989–992. – 5. Bonita, R., Anderson, C. S., Broad, J. B. és mtsai: Stroke incidence and case fatality in Australasia. A comparison of the Auckland and Perth population-based stroke registers. Stroke, 1994, 25, 552–557. – 6. Bova, I. Y., Bornstein, N. M., Korczyn, A. D.: Acute infection as a risk factor for ischemic stroke. Stroke, 1996, 27, 2204–2206. – 7. Capon, A., Demeurisse, G., Zheng, L.: Seasonal variation of cerebral hemorrhage in 236 consecutive cases in Brussels. Stroke, 1992, 23, 24–27. – 8. Chamorro, A., Vila, N., Ascaso, C. és mtsai: Early prediction of stroke severity. Role of the erythrocyte sedimentation rate. Stroke, 1995, 26, 573–576. – 9. Csornai M., Vámosi B., Rochlitz Sz. és mtsai: Cerebrovascularis betegek epidemiológiai adatai és kockázati tényezői. Orv. Hetil., 1987, 128, 2683–2689. – 10. Csornai M., Vámosi B.: A cerebrovascularis betegségek kimenetelét befolyásoló tényezők vizsgálata intézeti beteganyagban. Orv. Hetil., 1988, 129, 1799–1803. – 11. Gelmers, H. J.: Effect of low-dose heparin on the recurrence of deep vein thrombosis in patients with ischemic stroke. Acta Neurol. Scand., 1980, 61, 313–318. – 12. Horváth Gy., Varga A., Guseo A.: Cerebrovascularis betegforgalom a székesfehérvári idegosztályon 1980–1982. Orv. Hetil., 1986, 127, 1079–1083. – 13. Illyés Gy., Herpai Zs.: Agyi vascularis katasztrófákhoz csatlakozó szívkárosodás. Orv. Hetil., 1991, 132, 911–917. – 14. Jakovljevic, D., Salomaa, V., Sivenius, J. és mtsai: Seasonal variation in the occurrence of stroke in a Finnish adult population. The FINMONICA Stroke Register. Finnish Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke, 1996, 27, 1774–1779. – 15. Jorgensen, H., Nakayama, H., Raaschou, H. O. és mtsai: Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. Stroke, 1994, 25, 1977–1984. – 16. Kindl I., Kvasznicska I., Király I.: Cerebrovascularis betegforgalom belgyógyászati osztályon (1985–1989). Előadás a Megy. Belgy. Társ. Délmagy. Decentrumának XXI. Vándorgyűlésén, Kalocsa, 1990. április 21. – 17. Lai, S. M., Alter, M., Friday, G. és mtsai: Prognosis for survival after an initial stroke. Stroke, 1995, 26, 2011–2015. – 18. Lanska, D. J.: Decline in autopsies for deaths attributed to cerebrovascular disease. Stroke, 1993, 24, 71–75. – 19. Lauria, G., Gentile, M., Fassetta, G. és mtsai: Incidence and prognosis of stroke in the Belluno province, Italy. First-year results of a community-based study. Stroke, 1995, 26, 1787–1793. – 20. Leel-Óssy L.: Az agyi érbetegégek korszerű szemlélete. – Ideggyógy. Szle., 1990, 43, 529–554. – 21. Lehto, S., Rönönenmaa, T., Pyörälä, K. és mtsai: Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. Stroke, 1996, 27, 63–68. – 22. Leys, D., Lucas Ch., Devos, D. és mtsai: Misdiagnoses in 1250 consecutive patients admitted to an acute stroke unit. Cerebrovasc. Dis., 1997, 7, 284–288. – 23. Lipcsey A., Sinkovics M., Komáromy L. és mtsai: Az agyi érbetegégek ellátásának helyzete a Fővárosi János Kórházban. Népeü., 1986, 67, 167–170. – 24. McGovern, P. G., Pankow, J. S., Burke, G. L. és mtsai: Trends in survival of hospitalized stroke patients between 1970 and 1985. The Minnesota Heart Survey. Stroke, 1993, 24, 1640–1648. – 25. Miettinen, H., Haffner, S. M., Lehto, S. és mtsai: Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic

and non-insulin-dependent diabetic subjects. Stroke, 1996, 27, 2033–2039. – 26. Molnár A., Varga E.: Az Erzsébet Kórházban működő regionalis stroke-centrum tapasztalatai. Orv. Hetil., 1995, 136, 717–720. – 27. Nagy Z.: Stroke ellátás. Springer Hungarica, Budapest, 1994, 20–21. old. – 28. Oppenheimer, S. M., Hoffbrand, B. I., Oswald, G. A. és mtsai: Diabetes mellitus and early mortality from stroke. Br. Med. J., 1995, 291, 1014–1015. – 29. Perry, H. M., Roccella, E. J.: Conference report on stroke mortality in the Southeastern United States. Hypertension, 1998, 31, 1206–1215. – 30. Rasmussen, D., Kohler, O., Worm-Petersen, S. és mtsai: Computed tomography in prognostic stroke evaluation. Stroke, 1992, 23, 506–510. – 31. Sarti, C., Tuomilehto, J., Sivenius, J. és mtsai: Stroke mortality and case-fatality rates in three geographic areas of Finland from 1983 to 1986. Stroke, 1993, 24, 1140–1147. – 32. Viitanen, M., Winblad, B., Asplund, K.: Autopsy-verified causes of death after stroke. Acta Med. Scand., 1987, 222, 401–408. – 33. Varga D.: A stroke-ellátás aktuális kérdése. Praxis, 1998, 7, 9–14. – 34. Weir, C. J., Murray, G. D., Dyker, A. G. és mtsai: Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long term follow up study. Br. Med. J., 1997, 314, 1305–1306. – 35. World Health Report 1997: Conquering suffering, enriching humanity. 19. old.

(Iványi János dr., Gyula, Pf. 46. 5701)

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

Goethe

Rózsadombon frissen nyílt  
gyógyító centrumba keresünk

**FOGORVOS**

(felszereléssel előnyben)

**NŐGYÓGYÁSZ**

**UROLÓGUS**

**BŐRGYÓGYÁSZ**

**SZEMÉSZ**

**PSZICHIÁTER**

**TERMÉSZETGYÓGYÁSZ**

bérlőtársakat, frekventált helyen  
(Budapest, Pusztaszeri út)

a vadonatúj Rózsakert bevásárlóközpontnál

Érdeklődni lehet

a 267-2468 és a 325-7048-as telefonszámokon



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 fogamzóképeség 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 fájdalomtalanabbá 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

# ÚJ MÓDSZER A FOGAMZÁS- GÁTLÁSBAN

**Nagyon megbízható  
kontraceptív  
hatás**

**Használata kényelmes:  
„Helyezd fel és  
felejtsd el!”**

**Jobb közérzet:  
a havi vérzés rövidebb  
fájdalmatlanabb,  
kevesebb vér-  
veszteséggel jár**



**Mirena®**

a 21. század fogamzásgátlása



## Leukocytaszcintigráfia az akut pancreatitis diagnosztikájában

Takács Tamás dr., Papós Miklós dr.<sup>1</sup>, Farkas Gyula dr.<sup>2</sup>, Márton János dr.<sup>2</sup>, Pávics László dr.<sup>1</sup>, Láng Jenő dr.<sup>1</sup>, Csernay László dr.<sup>1</sup> és Lonovics János dr.

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, I. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Lonovics János dr.)  
Központi Izotópdiaosztikai Laboratórium (igazgató: Pávics László dr.)<sup>1</sup>  
Sebészeti Klinika (igazgató: Balogh Ádám dr.)<sup>2</sup>

A szerzők a <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO leukocytaszcintigráfia (LS) diagnosztikus értékét vizsgálták az akut pancreatitis betegek diagnosztikus stratégiájában. Célul tűzték ki, hogy értékeljék a módszer érzékenységét az akut pancreatitist követően kialakuló pseudocysták fertőzöttségének megállapításában. A szerzők 75 betegben végezték el a vizsgálatokat. A betegeket 2 csoportba sorolták. Az akut pancreatitis betegek csoportjába 46 beteg tartozott (1. csoport). A LS-t a betegség akut szakában végezték el [átlag a panaszok kezdetét követő 3. napon (1–6 nap)]. Az akut pancreatitist követően kialakult pancreaspseudocysta miatt pedig 29 beteget vizsgáltak meg (2. csoport). Az akut pancreatitis diagnózisának felállítása a jellegzetes klinikai kép, laboratóriumi adatok, Ranson score, UH és CT kép alapján történt. Az 1. csoportban a Ranson score alapján súlyos esetek döntő többségében a LS kóros leukocytahalmozást mutatott (13/15). Az enyhe akut pancreatitis betegekben a LS pozitív esetek aránya jóval kisebb volt (5/26). A jelölt leukocytahalmozás mértéke korrelált a betegek fehérvérsejtszámaival, a láz típusával és a kezelés időtartamával. A 2. pseudocystás csoportban mind a 7 LS pozitív beteg műtéti kezelése fertőzött pseudocystát, ill. tályogot igazolt. A 9 LS negatív betegben a műtét, ill. a bakteriológiai vizsgálat steril pseudocystát bizonyított. Összefoglalva, a LS az akut pancreatitis lefolyásának előrejelzésében, ill. a pancreasnecrosis és -pseudocysta fertőzöttségének kimutatásában igen eredményesen alkalmazható módszer.

**Kulcsszavak:** akut pancreatitis, leukocytaszcintigráfia, steril és fertőzött pancreaspseudocysta

**Leukocyte scintigraphy in acute pancreatitis.** The authors investigate the place and clinical usability of the <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO leukocyte scintigraphy (LS) in patients with acute pancreatitis. Another purpose was to establish the diagnostic value of LS to differentiate between infected and noninfected pseudocysts following acute pancreatitis. Seventy-five patients with acute pancreatitis were examined and divided into two groups. In group 1, LS was performed in 46 consecutive patients in the early phase (mean 3 days following the beginning of the symptoms, range 1–6 days) of acute pancreatitis. In group 2, LS was performed in 29 patients with pancreatic pseudocysts following acute pancreatitis. The diagnosis of acute pancreatitis was based on the typical clinical symptoms, laboratory parameters, Ranson criteria, US and CT findings. In group 1, most of the cases with a severe clinical outcome (Ranson classification) gave positive LS results (13/15). Leukocyte accumulation was also detected in patients with mild acute pancreatitis (5/26), but at a lower frequency. The scintigraphic activity correlated with the leukocyte count, fever, and duration of hospitalization. In group 2, there were seven LS positive cases. A pancreatic abscess or infected pseudocyst was found in all of them during surgery. In 9 LS negative cases surgery and bacterial culturing revealed sterile pseudocyst. In conclusion, a positive LS indicated a severe course of acute pancreatitis. The method also seems useful for differentiation between infected and noninfected pancreatic pseudocysts.

**Key words:** acute pancreatitis, leukocyte scintigraphy, sterile and infected pancreatic pseudocyst

Az akut pancreatitis az esetek döntő többségében enyhe lefolyású, napok alatt gyógyuló megbetegedés. Az esetek 5–10%-ában azonban a betegség súlyos, halálos kimenetelű is lehet (4, 26). Az akut pancreatitis korai prognózisát lehetővé tevő score rendszer kidolgozására már évtizedek óta jelentős erőfeszítések történtek. A laboratóriumi jellemzőket feldolgozó klinikai pontrendszerek (Ranson, Bank, APACHE II stb.) és a gyulladást jelző markerek [akut fázis proteinek (C-reaktív protein, pancreatitis-associated protein) és citokinek (tumornecrosis factor-alfa, interleukinek stb.)] nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket (5, 9, 12, 14, 15, 27). A modern képalkotó eljárások [ultrahangvizsgálat (UH), komputertomográfia (CT), magmágneses rezonancia (NMR) stb.] prognosztikus értéke – részben a súlyos akut pancreatitisre jellemző gyorsan változó morfológiai kép miatt – csak igen korlátozott értékű (10, 17).

E képalkotó módszerek, elsősorban a CT gyenge prognosztikus értékének másik oka az, hogy a súlyos akut pancreatitis betegek prognózisát nemcsak a kimutatható strukturális eltérést okozó pancreasnecrosis jelenléte és annak mértéke határozza meg, hanem az egyidejű bakteriális fertőzöttség jelenléte vagy hiánya is (6, 7). Mivel a fertőzött necrosis kimutatása a fenti képalkotó eljárásokkal nem lehetséges, az akut nekrotizáló pancreatitis betegekben az UH/CT-vezérelte vékonytű aspirációt és baktériumtenyésztést alkalmaznak (11). E módszer értékét azonban jelentősen korlátozza, hogy a pancreasnecrosis gyakorta csak a betegség későbbi szakaszában fertőződik felül, míg a kezdeti infekció ritka (11).

Az akut pancreatitis patogenezisében a pancreas korai leukocytainfiltrációja fontos szerepet játszik (28): az aktivált leukocytákból és macrophagokból felszabaduló gyulladáshoz vezető mediátorok (citokinek, oxigén szabad

gyökök stb.) egyrészt a pancreas további károsodását, másrészt pedig a távoli (tüdő, szív, központi idegrendszer stb.) szervek megbetegedését, szövődmények kialakulását eredményezhetik (12, 20). Ezért a pancreas korai leukocita infiltrációjának megbízható kimutatása az akut pancreatitis kezdeti stádiumában fontos prognosztikus értékű lehet.

Az elmúlt években a fehérvérsejtek radioizotóppal végzett jelölésének számos módszerét dolgozták ki. Az eljárások között a fehérvérsejtek  $^{99m}\text{Tc}$  hexametil-propilén-amin-oximmal (HM-PAO) végzett jelölése viszonylag könnyen kivitelezhető, a rutin diagnosztikában is alkalmazható módszer (25, 32). A  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO leukocita szcintigráfiát (LS) évek óta sikerrel alkalmazzák gyulladással járó folyamatok felderítésére, ill. ezek aktivitásának és kiterjedésének megítélésére (23, 25). Akut pancreatitis betegekben a pancreas leukocita infiltrációjának kimutatását illetően kezdeti eredmények ismeretesek (30).

Vizsgálataink célja volt, hogy meghatározzuk a LS helyét az akut pancreatitis betegek diagnosztikus algoritmusában. Vizsgáltuk a módszer prognosztikus értékét akut pancreatitisben és szerepét a fertőzött és steril pancreas pseudocysták differenciáldiagnosztikájában.

## Betegek és módszerek

### Betegek

A klinikánkra felvett 75 pancreatitis betegben végeztünk  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO LS-t. Az 1 csoportba 46 egymás után felvett akut pancreatitis beteget soroltunk. A LS-ra a betegség akut szakában, átlagosan a beteg panaszait követő 3. napon (1–6 nap) került sor. A 39 férfi és 7 nőbetegünk átlagos életkora 48,6 (26–79) év volt. Az akut pancreatitis etiológiái megoszlása szerint 30 alkoholos, 13 biliaris, 3 pedig ismeretlen eredetű volt. Az akut pancreatitis diagnózisát a jellegzetes klinikai tünetek, laboratóriumi adatok (szérum amiláz > a normálérték háromszorosa), ill. képpalkotó eljárások (UH, CT) típusos leletei alapján állítottuk fel (4). Valamennyi beteget enyhe, ill. súlyos csoportba soroltunk az eredeti Ranson-féle prognosztikus kritériumok alapján (enyhe: < 3 pozitív prognosztikus jel, súlyos:  $\geq 3$  pozitív prognosztikus jel) (27). A panaszok kialakulását követő 48 órán belül észlelt 10%-ot meghaladó hematokrit-csökkenés, az ureanitrogén 3 mM/l-nél nagyobb emelkedése, a 2 mM/l-nél alacsonyabb szérum  $\text{Ca}^{2+}$ -szint, a 60 Hgmm-nél alacsonyabb artériás  $\text{pO}_2$  érték, a 4 mM/l-nél nagyobb alkáli-rezerv-csökkenés és a 6 l-t meghaladó becsült folyadékvesztés tartozott a pozitív prognosztikus jelek közé (27).

A 2. csoportba akut pancreatitist követően kialakult 29 pancreas pseudocystás beteg került [27 férfi, 2 nőbeteg, átlagos életkor 53,5 (29–68) év]. A pseudocysta átlagos fennállása 3,5 (0,5–13) hónap volt. A diagnózist típusos UH/CT lelet alapján állítottuk fel (10, 17). A pseudocysta kialakulásához vezető akut pancreatitis etiológiái megoszlása: 20 alkoholos, 8 biliaris, 1 ismeretlen eredetű.

### A betegek kezelése

Az akut pancreatitis csoport betegeit a hagyományos intravenás folyadék- és elektrolitpótlás mellett szükség esetén analgetikummal, antacidával, antibiotikummal kezeltük. A súlyos akut pancreatitis esetekben, ill. valamennyi pancreas-pseudocysta miatt észlelt betegben folyamatos enterális táplálást alkalmaztunk. Ennek során a 2. jejunumkacsba endoszkóppal levezetett 8 Frenches enterális szondán keresztül perfúziós pumpával (Flexiflo, Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA) 80–125 ml/h sebességgel napi 2500 kcal tápszert (Nutrison, Egis Nutricia) adtunk a betegeknek. A klinikai tünetek, az ismételt laboratóriumi (szérum amiláz) és UH-vizsgálatok leletei alapján döntöttünk a kezelés folytatásáról.

A biliaris akut pancreatitis betegekben endoszkópos retrográd cholangiopancreatographiát (ERCP), epeúti kövesség esetén endoszkópos papillotomiát (EST) és kőextractiót végeztünk.

A belgyógyászati kezelés eredménytelensége, terápiarezisztens szövődmények fennállása, ill. panaszt okozó perisztaltó pseudocysta esetén sebészi megoldást indikáltunk. Az akut pancreatitis csoportból 11 beteg, a pancreaspseudocysta miatt kezelték közül 16 beteg került műtétre. Minden operált betegben elvégeztük a pancreasnecrosisból vett minta, ill. a cystabennék bakteriális tenyésztését is.

### Leukocita szcintigráfia

A fehérvérsejtek *in vitro* jelölését a korábban leírt rutin módszerrel végeztük (31). 60 ml vénás vért vettünk 6 ml 3,8%-os natrium-citrátot és 12 ml 6%-os hidroxietil-keményítőt (Plasmasteril) tartalmazó fecskendőbe. A vvt-k spontán ülepedését követően a felülúszót 100 g-vel 5 percig centrifugáltuk, majd az így nyert kevert leukocytáüledéket  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO-ban (Leuko-Scint, OSSKI, Budapest, Hungary) reszuszpendáltuk: 10 perces inkubálást követően (szobahőn, enyhe rázás mellett) a sejtekhez nem kötődött  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO-t centrifugálással (200 g, 10 perc) távolítottuk el. A sejtjelzéshez használt  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO minőségellenőrzését Ballinger oldószerextractió módszerével végeztük (3).

A jelzett autológ leukocytákat a betegnek iv. adtuk be, az átlagos aktivitás 228 (173–445) MBq volt. A jelzett sejtek életképességét tripánké inkorporációs teszttel ellenőriztük.

A jelzett fehérvérsejtek lassú befecskendezését követően 30 perc, 2 és 4 h múlva gamma kamerával (Mb 9200, Gamma Műszaki Rt., Budapest) anterior irányból planáris felvételeket készítettünk a hasról. A pancreas vetületében észlelt leukocytahalmazás mértékét vizuálisan értékeltük, a máj fiziológiás aktivitásához hasonlítottuk (0: nincs aktivitás; 1: kisebb mint a máj aktivitása; 2: egyenlő a máj aktivitásával; 3: nagyobb mint a máj aktivitása) és ezzel az értékkel jellemeztük a folyamat szcintigráfias aktivitását (SA). Az SA értékeket a Ranson score-ra, a laboratóriumi adatokkal (szérum amiláz, süllyedés, fvs), a klinikai kezelési időtartamával és a láz típusával (0: láztalan, 1: subfebrilitás, 2: lázas, 3: szeptikus lázmenet) hasonlítottuk össze. Az operált betegek esetében a szcintigráfias eredményeket a baktériumtenyésztés eredményével is összevetettük.

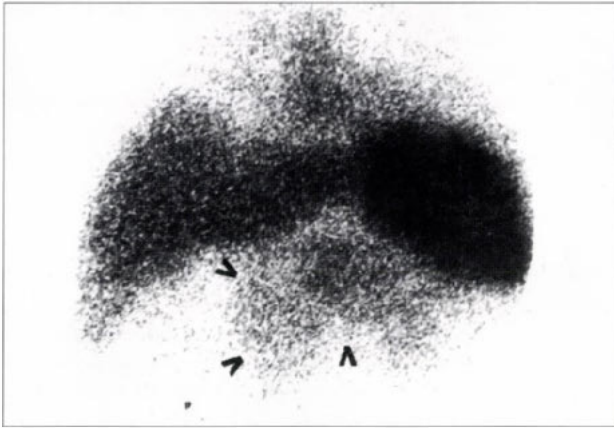
A pancreaspseudocysta miatt operált betegeket a sebészi, ill. bakteriológiai lelet (steril cysta vagy fertőzött cysta, ill. abscessus) alapján osztályoztuk. A szcintigráfia eredményét a műtéti/bakteriológiai lelettel hasonlítottuk össze.

### Statistikai analízis

Az eredmények statisztikai értékelését a Mann-Whitney-, ill. Fisher-teszt, valamint a Spearman rank korrelációs teszt alkalmazásával végeztük.

## Eredmények

A Ranson prognosztikus kritériumok alapján az akut pancreatitis csoportban 15 betegnek volt súlyos, 31 betegnek pedig enyhe akut hasnyálmirigy-gyulladás. Kóros leukocita szcintigráfias eredményt a 15 súlyos esetből 13 betegben (1. ábra) találtunk, míg 2 esetben a LS negatívnak bizonyult (13/15, szenzitivitás: 87%). Valamennyi betegünk, akikben a legintenzívebb leukocytahalmazást (SA: 3) találtuk, a klinikailag súlyos betegcsoportba tartozott. Huszonhat betegünkben a negatív LS eredménye mellett a Ranson score is enyhe akut pancreatitist utalt (26/31, specificitás: 84%). Öt esetben a LS eredménye álpozitív volt. A szcintigráfias vizsgálat és a Ranson score értékei statisztikailag szignifikáns korrelációt mutattak (Fisher-teszt,  $p < 0,0005$ ).



**1. ábra:** Kóros intenzív leukocytá felvétel a pancreas vetületében (nyilak) egy akut pancreatitiszes betegen (1. csoport). A műtét során fertőzött pancreasnecrosisra derült fény

A 46 akut pancreatitiszes betegből 11 került műtétre. A műtéti lelet, ill. a necrosisból vett minta tenyésztése 5 esetben utalt bakteriális fertőzésre. A LS mind az öt betegben kóros leukocytá felhalmozódást mutatott. A sebész, ill. bakteriológus által sterilnek véleményezett 6 pancreasnecrosisos esetből 2 betegben a LS álpozitívnek bizonyult. A hasi CT-vizsgálat a 11 operált betegből 10-ben jelzett necrosist, a hasi UH a fenti betegekben pancreas-oedemát, peripancreaticus folyadékgyülemet, ill. pseudocystát véleményezett. Az elváltozások esetleges fertőzöttségéről sem a CT sem pedig az UH-vizsgálat nem nyújtott információt.

A LS pozitív betegekben a klinikai felvételkor mért süllyedés és fehérvérsejtszám átlaga szignifikánsan magasabb volt, mint a LS negatív betegek esetében (1. táblázat). A szérum amiláz értékek átlaga azonban nem különbözött lényegesen a két csoportban. Hasonlóan nem volt érdemi különbség a LS pozitív és negatív esetek között a klinikai kezelés időtartamát illetően sem (1. táblázat). A szcintigráfias aktivitás (SA) score (leukocytá-halmozás intenzitása) alapján elkülönített enyhe és súlyos akut pancreatitiszes betegek kezelési időtartama azonban szignifikánsan különbözött [enyhe  $13,2 \pm 6,4$  vs-súlyos  $27,2 \pm 7,5$  nap ( $p < 0,05$ )].

A LS pozitív esetekben a szcintigráfias aktivitás és a klinikai, ill. laboratóriumi paraméterek közötti korrelációt a 2. táblázat mutatja. A SA score és a betegek fehérvérsejtszáma, láztípusa, ill. kezelési időtartama között szignifikáns korrelációt találtunk. A betegek vérsejtsüllyedése, valamint szérum amiláz értéke azonban nem mutatott érdemi összefüggést a pancreas leukocytá felvételének intenzitásával (2. táblázat).

**1. táblázat:** Laboratóriumi adatok és a klinikai kezelés időtartama az 1. csoport (n = 46) betegeiben (Mann-Whitney teszt, átlag, tartomány)

	LS +	LS -	Különbőség
Vérsejtsüllyedés (mm/h)	68 (11-138)	24 (8-79)	$p < 0,0005$
Fehérvérsejtszám (g/l)	16,8 (6,4-36,2)	11,7 (4,4-26,2)	$p < 0,05$
Szérum amiláz (U/l)	1780 (656-14200)	1687 (598-7810)	n. s.
Kezelés időtartama (nap)	19 (10-46)	15 (5-39)	n. s.

LS = leukocytá szcintigráfia; n. s. = nem szignifikáns

**2. táblázat:** A leukocytá szcintigráfias aktivitás (SA) és a laboratóriumi/klinikai adatok korrelációja az 1. csoport betegeiben (Spearman rank korreláció, n = 46)

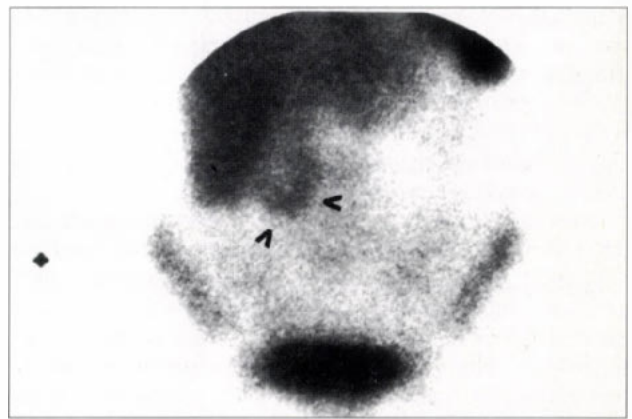
	r	P
Ranson score	0,68	$< 0,0001$
Láztípus (score)	0,54	$< 0,0005$
Fehérvérsejtszám	0,33	$< 0,05$
Vérsejtsüllyedés	0,28	n. s.
Szérum amiláz	0,18	n. s.
Kezelés időtartama	0,36	$< 0,05$

n. s. = nem szignifikáns

Az enyhe akut pancreatitiszes csoportban gyakoribb volt a biliaris eredet (11/31), mint a súlyos betegcsoportban (2/15). Valamennyi biliaris esetben ERCP-t, EST- és kőextractiót végeztünk (13/46). Huszonkét beteg (köztük 5 LS pozitív) belgyógyászati-konzervatív kezeléssel gyógyult. A hagyományos infúziós kezelés mellett a LS pozitív betegek esetében enterális táplálást, ill. antibiotikus kezelést alkalmaztunk.

A 2. csoportban a 29 pancreas pseudocystás betegből 16 került műtétre. A cystabennék 7 betegben volt fertőzött, valamennyi betegben a korábban elvégzett LS kóros leukocytá felvételt mutatott a pancreas vetületében (2. ábra). Steril cystára derült fény 9 betegben, a LS minden esetben negatívnek bizonyult. Az UH- és CT-vizsgálat a 2. csoport valamennyi betegében jelezte a pseudocystát, annak fertőzött voltát azonban nem vetette fel.

Tizenhárom pseudocystás beteget (köztük 2 LS pozitív) enterális táplálással (13/13), ill. operatív endoszkópos beavatkozással [cysto-gastro- (1/13), ill. cystoduodenostomia (3/13)] sikeresen kezeltünk.



**2. ábra:** A pancreasfej vetületében kóros fehérvérsejttákkumuláció látható (nyilak) az akut pancreatitist követően kialakult pancreasfeji pseudocystának megfelelően (2. csoport). A műtét pancreasfeji abscessust állapított meg

## Megbeszélés

A pancreas akut gyulladásos megbetegedésének diagnosztikájában a különböző izotópos módszerekkel hosszabb ideje folynak kísérletek. A kezdetben alkalmazott eljárások közül azonban sem a  $^{75}\text{Se}$ -metionin sem pedig a  $^{67}\text{Ga}$ -citrát szcintigráfia nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket (1, 21). Az aktivált leukocytáknak az akut pancreatitis kialakulásában, ill. a szövődmények létrejöttében játszott fontos patogenetikai szerepe ráirányította a figyelmet a fehérvérsejtek kimutatásának jelentőségére. A fehérvérsejtek jelzésére, ill. kimutatására alkalmas  $^{111}\text{In}$ -szcintigráfia mellett 1986 óta ismeretes a leukocyták  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Hm-PAO-val történő jelölésének módszere (25, 32). A  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO LS-t eredményesen alkalmazták tályogok kimutatására, gyulladásos vastagbélbetegségek aktivitásának meghatározására, az osteomyelitis diagnosztizálására is (25, 31). A fenti betegségek kimutatásában a LS módszerével magunk is kedvező tapasztalatokat gyűjtöttünk (23). A  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO LS-nak az akut pancreatitis diagnosztikájában, a betegség súlyosságának prognosztizálásában történő felhasználásáról eddig csak néhány adat ismeretes (18, 24, 30).

Az akut pancreatitis betegek vizsgálata során – Schölmerich és mtsai (30) közléséhez hasonlóan – összefüggést találtunk a pancreas leukocytá felvétele és a betegség lefolyása között. A fenti munkacsoport a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO LS-val vizsgált 28 akut pancreatitis beteget három csoportra osztotta. A módszer érzékenysége a halálos kimenetelű esetekben 100%-os, a súlyos esetekben 54%-os, az enyhe esetekben pedig 14%-os volt (30). Anderson és mtsai  $^{111}\text{In}$  LS alkalmazásával csupán súlyos akut pancreatitis beteget vizsgáltak, és a módszer érzékenységét 100%-nak (9/9) találták (2). A fehérvérsejtek radioizotópos kimutatásának egy újabb, bár az általunk alkalmazott eljárásnál lényegesen drágább módszere az ún. antigranulocytá immunszcintigráfia. Kroiss és mtsai vizsgálataiban e módszer érzékenysége nem haladta meg a LS-ét: a súlyos hasnyálmirigy-gyulladásos esetekben 83%, az enyhe esetekben 19% a vizsgálat szenzitivitása (16).

Az a megfigyelésünk, hogy a LS pozitív és negatív esetek szérum amiláz értéke nem különbözik lényegesen egymástól, egybehangzik azzal a korábbi klinikai megfigyeléssel, mely szerint a szérum amiláz aktivitása nem tükrözi hűen az akut pancreatitis súlyosságát és lefolyását. A fehérvérsejtszám és a vérszékélyedés azonban szignifikánsan különbözött a LS pozitív és negatív esetekben, ezek az akut hasnyálmirigy-gyulladás prognózisa szempontjából a klinikumban jól használható, értékes laboratóriumi jellemzők.

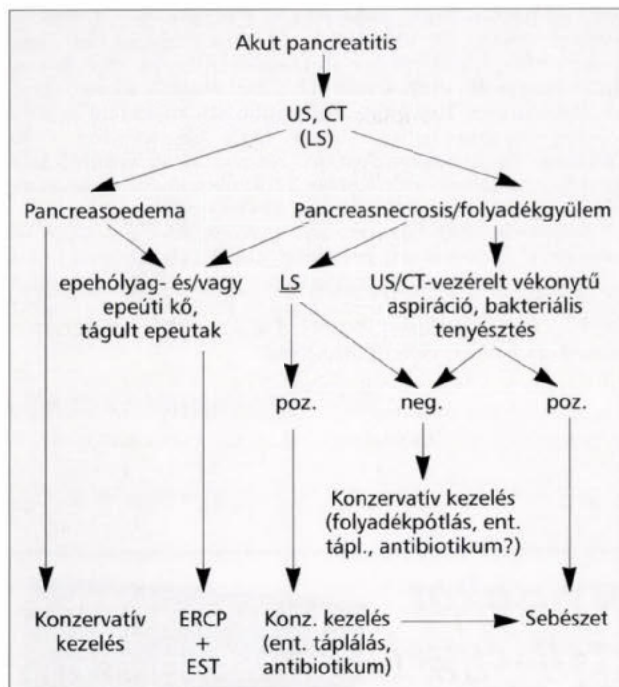
A LS negativitás és pozitívitás mellett a pancreas fehérvérsejt infiltrációjának intenzitását alapul vevő score rendszer alkalmazása további klinikai, prognosztikus információt hordoz. A legintenzívebb SA score-t (SA: 3) mutató esetek kivétel nélkül súlyos lefolyásúnak bizonyultak. Az SA és a Ranson score, ill. a betegek fehérvérsejtszáma, a láz típusa és a kezelés időtartama is szignifikáns korrelációt mutattak. Vizsgálataink további bizonyítékkal szolgáltattak Rinderknecht azon alapvető megfigyeléséhez, mely szerint a pancreas korai fehérvérsejt infiltrációja az akut pancreatitis patogenezésében köz-

ponti szerepet játszik (28). A fehérvérsejt eredetű gyulladásos mediátorok (gyulladásos citokinek, oxigén szabad gyökök stb.) kimutatása az akut pancreatitis korai stádiumában ugyancsak támogatja a fenti elképzeléseket (12, 14).

A súlyos akut nekrotizáló pancreatitis betegek esetében a steril vagy fertőző(dő)tt necrosis bizonyítása a prognózist meghatározó alapvető fontosságú diagnosztikus feladat. Ezért a CT által jelzett pancreasnecrosis vékonytű aspirációja és az aspirátum mikrobiológiai tenyésztése az irodalom által ajánlott diagnosztikus eljárás (11). A módszer invazív jellege miatt célszerűnek látszott a beteg kevésbé megterhelő LS szenzitivitásának vizsgálata a steril vagy fertőzőtt necrosis kérdésének eldöntésében. Vizsgálatainkban a LS eredményét a sebészi kezelés során a necrosisból vett minta bakteriológiai leletével hasonlítottuk össze. A műtéti lelet alapján fertőzőtt necrosist mutató esetek mindegyikében pozitív volt a LS (5/5). Két LS pozitív esetben azonban a sebészi lelet steril necrosist mutatott. Négy tenyésztéssel igazolt steril pancreasnecrosisos betegünkben a korábban végzett LS valódi negatív eredményű volt. Eredményeinkkel egybehangzóan Anderson és mtsai (2) is észleltek vizsgálataikban – szemben Levy eredményeivel (18) – álpozitív eseteket (16). Úgy látszik tehát, hogy a LS pozitívítás nem szükségszerűen jelez fertőzőtt pancreasnecrosist az akut pancreatitis korai szakaszában. Szemben a CT-vezérelte vékonytű aspiráció és tenyésztés pozitív leletével, mely azonnali sebészi intervenciót tesz szükségessé, a LS pozitívítás csak a belgyógyászati kezelés (ERCP, EST és kőextractio, ill. folyamatos enteralis táplálás és antibiotikus kezelés) sikertelensége esetén tesz szükségessé sebészi megoldást. Ezt mutatja az is, hogy a 6 LS pozitív (2/6 nekrotizáló) biliaris pancreatitisos betegünk meggyógyult az ERCP során végzett EST és kőextractio után, ill. másik 5 LS pozitív (2/5 nekrotizáló) alkoholos akut pancreatitisos esetben a konzervatív kezelés eredményre vezetett.

Az elmúlt években a képalkotó eljárások fejlődésének, az operatív endoszkópia általánossá válásának és az enteralis táplálással kapcsolatos kedvező tapasztalatoknak köszönhetően az akut pancreatitis betegek diagnosztikus és terápiás algoritmusai több vonatkozásban módosult (3. ábra) (8). Az akut pancreatitis korai fázisában a natív és kontrasztos CT-vizsgálat elvégzése feltétlenül szükséges, pancreasnecrosis esetén pedig a vékonytű aspiráció és bakteriális tenyésztés eredménye határozza meg a beteg további sorsát (11). Nem kétséges ma már, hogy a biliaris akut pancreatitis esetén a korai ERCP, sz. e. EST és kőextractio a választandó eljárás (22). Egyre több adat szól amellett is, hogy a súlyos, szövődményes akut pancreatitisos betegek korai és folyamatos enteralis táplálása a vénás táplálással szemben számos előnnyel jár (13, 19).

Vizsgálataink eredménye alapján a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO az akut pancreatitisos betegek diagnosztikus és terápiás stratégiáját két vonatkozásban egészítheti ki. Amennyiben a betegség korai fázisában elvégzett LS során a máj aktivitását meghaladó leukocytá akkumulációt észlelünk a pancreas vetületében, ez a pancreatitis súlyos lefolyását jelzi. A negatív LS alapján enyhe akut pancreatitis prognosztizálható. Másrészt, a súlyos akut pancrea-



**3. ábra:** A leukocita szcintigráfia (LS) helye az akut pancreatitis diagnosztikus és terápiás stratégiájában. Az akut pancreatitis korai szakában elvégzett LS a betegség prognózisának meghatározását célozza. A CT-vel igazolt nekrotizáló pancreatitis esetén elvégzett LS fertőzött necrosis lehetőségét veheti fel. Pozitív LS esetén is belgyógyászati kezelés (enteralis táplálás + antibiotikum) javasolt.

Csak ennek eredménytelensége esetén látszik indokoltnak a sebészi kezelés.

LS = leukocita szcintigráfia; US = ultrahang; CT = komputertomográfia; ERCP = endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia; EST = endoszkópos sphincterotomia

titises betegben kapott LS pozitivitás fertőzött necrosis lehetőségét veheti fel. A néhány álpozitív esetünk tanulságai alapján azonban ebben az esetben is érdemes konzervatív kezeléssel [enteralis táplálás és antibiotikus kezelés (ciprofloxacín v. imipenem + metronidazol)] próbálkozni. A terápiarezisztens, progresszív szisztémás szövődeményekkel járó esetekben természetesen sebészi beavatkozás válhat szükségessé (3. ábra). Irodalmi adatok a tenyésztéssel igazolt steril pancreasnecrosis esetén a preventív antibiotikus kezelés kedvező hatásáról számoltak be vénásan táplált betegekben (29). További vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy LS negatív steril pancreasnecrosis esetén a betegek enterális táplálása nem elégséges-e (a bélből származó bakteriális tényezők csökkentésével) az elhalt pancreas késői felülfertőződésének megakadályozásához.

Kevés adat áll rendelkezésünkre a radioizotópos módszerek értékéről az intrapancreaticus folyadékgyülemek fertőzöttségének meghatározásában. Anderson és mtsai a <sup>111</sup>In LS-t alkalmasnak találták a pancreaspseudocysta és -abscessus elkülönítésére (2). Vizsgálatainkban a <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO LS diagnosztikus érzékenysége a pancreaspseudocysták fertőzöttségének megállapításában úgyszintén igen jónak bizonyult. A konzervatív kezelésre nem reagáló (UH-vizsgálat alapján nem változó), hasi panaszokat okozó, ill. emelkedett fehérsejtszámmal, gyorsult véresejtszüllyedéssel járó ese-

teinkben a sebészi konzíliummal egyetértésben műtétet indikáltunk. A sebészi beavatkozás kapcsán bizonyított pancreasabscessus minden esetben (7/7) LS pozitív eredményt mutatott. Álpozitív LS a pseudocystás betegekben nem volt: 13 beteg belgyógyászati kezelése (enteralis táplálás, 1/13 endoszkópos cysto-gastrostomia, 3/13 endoszkópos cysto-duodenostomia) sikeres volt.

Összefoglalva, a LS pozitivitás az akut pancreatitis korai stádiumában a betegség súlyos lefolyását prognosztizálja. Az akut pancreatitis diagnosztikus és terápiás algoritmusában a LS a beteg sorsát befolyásoló fertőzött vagy steril necrosis kérdésének eldöntésében nyújthat fontos információt. A LS pozitivitás azonban nem feltétlenül jelenti a pancreasnecrosis bakteriális fertőzöttségét, ezért csak a konzervatív kezelés sikertelensége esetén szükséges a betegség sebészi kezelése. A LS pozitivitás a pseudocysta fertőzöttségét jelzi, ami az esetek döntő többségében sebészi megoldást igényel.

**IRODALOM:** 1. Al-Suhailli, A. R., Wafai, I., Bahar, R. és mtsai: Gallium-67 scintigraphy in acute pancreatitis. Eur. J. Nucl. Med., 1988, 14, 8–11. – 2. Anderson, J. R., Spence, R. A. J., Laird, J. D. és mtsai: Indium-111 autologous leukocyte imaging in pancreatitis. J. Nucl. Med., 1986, 27, 345–352. – 3. Ballinger, J. R., Reid, R. M., Gullenchyn, K. Y.: Radiochemical purity of <sup>99m</sup>Tc-HMPAO. J. Nucl. Med., 1988, 29, 572–573. – 4. Bank, S., Greenberg, R.: Value of assessing risk factors in acute pancreatitis. In: Burns, G. P., Bank, S. (eds.): Disorder of the pancreas. McGraw-Hill, 1992, 27–51. old. – 5. Bank, S., Wise, L., Gersten, M.: Risk factors in acute pancreatitis. Am. J. Gastroenterol., 1983, 78, 637–640. – 6. Beger, H. G., Bittner, R., Block, S. és mtsai: Bacterial contamination of pancreatic necrosis. Gastroenterol., 1986, 91, 433–438. – 7. Block, S., Maier, W., Bittner, R. és mtsai: Identification of pancreas necrosis in severe acute pancreatitis: imaging procedures versus clinical staging. Gut, 1986, 27, 1035–1042. – 8. Calleja, G. A., Barkin, J. S.: Acute pancreatitis. In: Gastrointestinal emergencies. Medical Clinics of North America, 1993, Vol. 77, 1037–1056. old. – 9. Corfield, A. P., Cooper, M. J., Williamson, R. C. és mtsai: Prediction of severity in acute pancreatitis: Prospective comparison of three prognostic indexes. Lancet, 1985, 2, 403–407. – 10. Doust, B. D.: Ultrasonic examination of the pancreas. Radio. Clin. North Am., 1975, 13, 476–478. – 11. Gerzof, S. G., Banks, P. A., Robbins, A. H. és mtsai: Early diagnosis of pancreatic infection by computed-tomography-guided aspiration. Gastroenterol., 1987, 93, 1315–1320. – 12. Gross, V., Leser, H. G., Heinisch, A. és mtsai: Inflammatory mediators and cytokines – New aspects and assessment of severity of acute pancreatitis? Hepato-Gastroenterol., 1993, 40, 522–530. – 13. Hamvas J., Pap Á.: A jejunális táplálás szerepe az akut nekrotizáló pancreatitis és a krónikus pancreatitis súlyos nekrozissal járó recidíváinak kezelésében. Orv. Hetil., 1998, 139, 945–949. – 14. Health, D. I., Cruickshank, A., Gudgeon, M. és mtsai: Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. Gut, 1993, 34, 41–45. – 15. Iovanna, J. L., Keim, V., Nordback, I. és mtsai: Serum levels of Pancreatitis-associated protein as indicators of the course of acute pancreatitis. Gastroenterol., 1994, 106, 728–734. – 16. Kroiss, A., Sporn, P., Weiss, W. és mtsai: Immunoscintigraphy with granulocyte antibodies in patients with pancreatitis. In: Schmidt, H. A. E., Höfer, R. (eds.): Nuclear medicine in research and practice. Schattauer, Stuttgart, 1991, 511–514. old. – 17. Lange, J. F., Teng, H. T., Menu, M. és mtsai: The role of computed tomography in the management of acute pancreatitis. Acta Chir. Scand., 1988, 154, 461–465. – 18. Lévy, P., Kerita, H., Edeline, V. és mtsai: HMPAO Tc<sup>99m</sup> leukocyte scintigraphy is useful for the diagnosis of infected pancreatic necrosis. Digestion, 1993, 54, 290 (Abstract). – 19. Marulendra, S., Kirby, D. F.: Nutrition in pancreatitis. Nutr. Clin. Pract., 1995, 10, 45–53. – 20. McKay, C., Gallagher, G., Baxter, J. N. és mtsai: Systemic complications in acute pancreatitis are associated with increased monocyte cytokine release. Gut, 1994, 35, A574–576. –

21. *Miale, A., Rodriguez-Antunez, A., Gill, W. M.*: Pancreas scanning after ten years. *Semin. Nucl. Med.*, 1972, 2, 201-219. – 22. *Neoptolemos, J. P., Carr-Locke, D. L., London, N. és mtsai*: ERCP findings and the role of endoscopic sphincterotomy in acute gallstone pancreatitis. *Br. J. Surg.*, 1988, 75, 954-960. – 23. *Papós M., Nagy F., Láng J. és mtsai*: A nuclearis medicina lehetőségei a gyulladáso megbetegedések diagnosztizálásában. *Lege Art. Med.*, 1991, 17, 1204-1209. – 24. *Papós, M., Takács, T., Farkas, Gy. és mtsai*: Prognostic role of 99mTc-HM-PAO-leukocyte scintigraphy in acute pancreatitis and in patients with pancreatic pseudocysts. *Pancreas*, 1997, 1, 9-15. – 25. *Peters, A. M., Danpure, H. J., Osman, S. és mtsai*: Clinical experience with 99mTc-hexamethyl-propyleneaminooxime for labeling leukocytes imaging inflammation. *Lancet*, 1986, 2, 946-949. – 26. *Pichumoni, C. S., Agarwal, N., Jain, N. K.*: Systemic complications of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 1988, 83, 579-606. – 27. *Ranson, J. H. C.*: Etiological and prognostic fac-

tors in human acute pancreatitis: a review. *Am. J. Gastroenterol.*, 1982, 77, 633-638. – 28. *Rinderknecht, H.*: Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? *Int. J. Pancreatol.*, 1988, 3, 105-112. – 29. *Sainio, V., Kemppainen, E., Pulokkainen, P. és mtsai*: Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet*, 1995, 346, 663-667. – 30. *Schölmerich, J., Schümichen, C., Lausen, M. és mtsai*: Scintigraphic assessment of leukocyte infiltration in acute pancreatitis using technetium-99m-hexamethyl propylene amine oxine as leukocyte label. *Dig. Dis. Sci.*, 1991, 36, 65-70. – 31. *Schümichen, C., Schölmerich, J.*: Tc 99m HM-PAO labeling in leukocytes for detection of inflammatory bowel disease. *Nucl. Comp.*, 1986, 17, 274-276. – 32. *Segal, A. W., Arnot, R. N., Thakur, M. L. és mtsai*: Indium-111-labeled leukocytes for detection of abscesses. *Lancet*, 1976, 2, 1056-1058.

(Takács Tamás dr., Szeged, Pf. 469. 6701)

## **Bőrgyógyász, kozmetológus orvosokat keresünk lézertanfolyami végzettséggel,**

**kozmetológia területen alkalmazott lézerral végzendő  
kezeléshez, mellékfoglalkozásban, óbudai munkahelyre.**

**TELEFONSZÁM:  
282-4385,  
06 (20) 983-1658**

### **Tisztelt Olvasó!**

Örömmel tájékoztatjuk, hogy a közelmúltban megnyitottuk a **Springer Kuckót** a Kapás utcai rendelőintézet földszintjén. A Springer Orvosi Kiadó szak- és ismeretterjesztő könyvein, valamint az Orvosi Hetilap egyes számain kívül elsősorban a Magyar Könyvklub egészségügyi kiadványaival és videokazettáival, de más kiadók sikerkönyveivel is várjuk az érdeklődőket. A **Springer Kuckó**ban vásárolhatók és beválthatók a már jól ismert és kedvelt Springer könyvvásárlási utalványok, a kiadó készülő könyvein kívül megrendelhetők külföldi kiadók idegen nyelvű szakkönyvei és folyóiratai, valamint előfizethető az Orvosi Hetilap.

Térjen be hozzánk a **Kuckó**ba!

A **Springer Kuckó**val kapcsolatos javaslataival és kérdéseivel forduljon munkatársainkhoz a 266-4774 telefonszámon vagy a 266-4775 faxszámon, akik érdeklődéssel fogadják jelentkezését, kíváncsiak ötleteire, tanácsaira.

Jöjjön, Budapesten már három helyen várjuk munkanapokon!

#### **Springer Kuckó**

Cím: Budapest II., Kapás utca 22., földszint  
Nyitva tartás: 10-től 16 óráig

#### **Springer Pavilon**

Cím: Budapest XII., Kútvolgyi út 4.  
Nyitva tartás: 10-től 15 óráig



**Springer**

#### **Springer Orvosi Kiadó**

Cím: Budapest VIII., Múzeum utca 9.

Nyitva tartás: 8-től 16 óráig

Ne feledje, Budapesten már három helyen!

## Orvosi műhiba perek

A könyv a HVG-ORAC Könyvkiadó gondozásában, annak Bírói gyakorlat zsebkönyve sorozatában jelenik meg, feldolgozva számos jogesetet az ún. „orvosi műhibák” esetköréből. Tartalmilag az egészségügyi intézmények polgári jogi felelősségi körét mutatja be az egészségügyi dolgozók gyógyítás során tanúsított magatartásáért.

Az orvosi jogviszony a beteg, valamint az orvosok, a gyógyító intézmények között a jog által szabályozott sajátos társadalmi viszony, amelynek „tárgya” maga a beteg ember.

Az orvost az átlagosnál szigorúbb felelősség terheli e sajátos jogviszonyban attól a perctől kezdve, amint a beteg hozzáfordul. Felelős minden, a gyógyítással kapcsolatos cselekedetért és mulasztásáért. Ugyanakkor felelőssége nem objektív, még kevésbé korlátlan. Munkáját a legnagyobb felelősséggel és gondossággal köteles végezni, többet nem lehet tőle elvárni, az orvosi jogviszony tehát nem eredménykötelem.

Ezt a sajátos jogviszonyt szemlélteti a könyv a bíróságok ítéletei tükrében. Főleg a Legfelsőbb Bíróság ítélezési gyakorlatát használja, de merít a többi bíróság ítélezési gyakorlatából is.

A munka az ítéleteket rövidített, szerkesztett formában mutatja be. Kivonatossan ismerteti a Polgári Törvénykönyv, valamint a „rég” és az „új” egészségügyi törvény vonatkozó jogszabályi rendelkezéseit.

Újszerűen, az egyes orvosi szakterületek szerint csoportosítja a jogeseteket. Az egyes eseteken belül foglalkozik a vagyoni és nem vagyoni károk felmerülésével és mértékével.

A könyv az orvos, a jogász napi munkájához segédeszköz, de a laikus érdeklődő is haszonnal forgathatja.

Szerző: **Dr. Köles Tibor**

**Ára: 1500 Ft + áfa.**

---

## Apasági perek, apaságvizsgálat

A XX. század második felében világszerte a gyermeki jogok biztosításának előtérbe kerülése a jellegzetes. A gyermek jogainak érvényesítése végett alapvető jelentőségű a családi jogállásának rendezése. Ehhez különösen fontos érdeke fűződik annak a gyermeknek, aki házasságon kívül születik és apjához még nem fűzi jogi kötelék. Magyarországon az utóbbi években minden negyedik-ötödik gyermek házasságon kívül születik. (A hatvanas évekhez viszonyítva jelentősen megnőtt a házasságon kívül született gyermekek száma, mialatt a születések száma összességében tovább csökkent.) A házasságon kívüli születések viszonylag magas száma minden bizonnyal összefüggésben van az élettársi kapcsolatban történő szülésekkel, ennek ellenére kétségtelen, hogy a családi jogállás rendezésének esetei jelentősen megnöttek. E mellett számos a gyermek jogi helyzetének rendezését érintő új jelenség is felmerült. Ma a családi viták egyik gyújtópontja a valódi apa és a valódi anya kilétének a tisztázása. Milyen biztonsággal állapítható meg a valódi apa? Miként lehet elhárítani a nem kívánt apaságot. Hogyan ítéljük meg a pót- és a béranyaságot? Hogyan alakultak a legújabb szabályok az Alkotmánybíróság döntései nyomán? Ez a könyv segít eligazodni a bonyolult vélelmi rendszerek egy és a többszörös áttétellel érvényesülő eljárási szabályok alkalmazásában. Egyúttal a valódi szülők kiderítésének nemzetközi összehasonlításban is helytálló, legkorszerűbb orvosi módszereit mutatjuk be, beleértve például a DNS vizsgálatok alkalmazásának a lehetőségét.

Szerzők: **Dr. Csiky Ottó, Dr. M. Bujdosó Györgyi, Dr. H. Váczy Zsuzsa**

**Ára: 2400 Ft + áfa.**

**HVG-ORAC Lap- és Könyvkiadó Kft.**

1133 Budapest, Vág u. 13.

Levélcím: 1384 Budapest, Pf. 797

Telefon: 340-2304, 340-2305 Fax: 349-7600

E-mail: [hvgorac@mail.orac.hu](mailto:hvgorac@mail.orac.hu)

Internet cím: [www.hvgorac.hu](http://www.hvgorac.hu)

# Dynalgic

- influenzát, megfázást kísérő rossz közérzet, láz
- fejfájás, fogfájás, menstruációs és egyéb fájdalmak

**centrálisan**  
az inger vezetését  
blokkoló

**perifériásan**  
a fájdalom kémiai  
ingerképződését  
gátló

**megerősített**  
hatású fájdalom-  
csillapító tabletták

20 db



## acetilszalicilsav • kodein • koffein

Felnőtteknek naponta 1-4 (legfeljebb 6 tabl.-ig). Gyermekeknek 12-15 év között naponta egy vagy két tablettát. 12 év alatti gyermekeknek nem adható! A tablettát egy nagy pohár vízzel kell bevenni. 12 mg kodein foszfát, 45,8 mg koffein, 500 mg acetilszalicilsav tablettánként. Csak vényre adható ki.



Laboratoire BRIDE - France

Bővebb információk:

PDP Pharma Kft. Tel.: 213-2072 Fax: 201-8502



## Genetika

**Humán aldehid-dehidrogenáz géncsalád.** Yoshida, A. és mtsai (Dept. of Biochem. Genetics, City of Hope, Duarte CA 91010): *Eur. J. Biochem.*, 1998, 251, 549.

Emberben 12 aldehid-dehidrogenáz gént azonosítottak eddig. E gének különböző kromoszómákon lokalizálódnak és azokat az enzimeket kódolják, amelyek az alifás és aromás aldehidek számosát képesek oxidálni. A metabolikus eltérések, melyek klinikai tünetekkel is kapcsolódnak az ALDH1, ALDH2, ALDH4, ALDH10 és az SSDH (szukcinil-szemialdehid) génekhez társulnak. A humán ALDH gének nagyfokú divergenciát mutatnak (> 80%–< 15%) a protein szekvenciát tekintve, bár számos, a funkcióért felelős protein régió konzerválódott a géncsaládon belül. A törzsejlődés során 56 humán, állati, gomba, protozoa és eubaktérium ALDH szekvencia alakult ki. A humán ALDH gének négy különböző génből erednek, amelyek az eubaktériumok és eukarióták elágazását megelőzően alakultak ki. Az ALDH1,2,5,6 géncsoportok a „Neoproterozoic period”-ban, kb. 800 millió évvel ezelőtti korban tűntek fel. Az ALDH3,10,7,8 géncsoportokban előforduló duplikációk a „Phanerozoic period”-ban, kb. 300 millió éve jelentek meg. Az ALDH3/ALDH10 és ALDH7/ALDH8 szétválása az emlős speciestek megjelenésével és radiációjával kapcsolatos.

*Blázovics Anna dr.*

**Az IL-1RA 2-es allél (IL1RN\*2) jelenléte fokozott in vitro IL-1 $\beta$  termeléssel jár.** Santtila, S., Savinainen, K., Hurme, M. (Dept. of Microbiology and Immunology, Univ. of Tampere Med. School, POB607, FIN-33101 Tampere, Finland): *Scand. J. Immunol.*, 1998, 17, 195.

Az interleukin-1 a gyulladási folyamatok beindításában és regulációjában központi szerepet játszik. Megváltozott termelésének számos megbetegedés patogenezisében tulaj-

donítunk jelentős szerepet. Az interleukin-1 génkomplex három fehérjét kódol. Az IL-1 $\alpha$ -t és a IL-1 $\beta$ -t, melyek a gyulladási folyamatokban proinflammatorikus aktivitást fejtenek ki, valamint az interleukin-1 receptor antagonistát (IL1-RA), mely a célsejt aktiválása nélkül kapcsolódik az IL-1 receptorhoz, így a két fehérje természetes antagonistája.

Fertőző és gyulladási megbetegedésekben a vér IL-1RA koncentrációja erősen, közel az IL-1 $\beta$  százszorosára emelkedik. Valószínűnek látszik, hogy az IL-1 $\beta$ /IL-1R arány jelentős szerepet játszik a gyulladási reakció súlyosságának befolyásolásában. Az IL-1 komplex génjeiben több polimorfizmus található. Az IL-1RA gén második intronjában levő polimorfizmusban 5 fajta allél szerepelhet. Az IL-1 $\beta$  génben pedig a promotor régióban a -511-es helyen, és az 5-ös exonban a +3953-as helyen található egy-egy biallélikus polimorfizmus.

A szerzők azt vizsgálták 50 egészséges finn véradóban, hogy ezen polimorfizmusok befolyásolják-e az IL-1 $\beta$  in vitro termelését. Eredményeik az -511-es helyen 2-es allélt hordozók, és a +3953-as helyen 2-es allélt nem hordozók mononukleáris sejtjeinek enyhén, bár nem szignifikánsan emelkedett IL-1 $\beta$  termelő képességét mutatták. Az IL-1RA gén vizsgált polimorfizmusában 2-es allélt hordozók mononukleáris sejtjei pedig in vitro körülmények között erősen emelkedett IL-1 $\beta$  termelődést mutattak. Mind az IL-1RA, mind az IL-1 $\beta$  gén egyes alléljeinek gyakoribb előfordulását írták le autoimmun – és gyulladási megbetegedésekben.

A fenti megfigyelések ezen kapcsolatok megértéséhez, molekuláris patomechanizmusuk megmagyarázásához segítenek bennünket közelebb kerülni.

*Nemetz Andrea dr.*

## Gastroenterologia

**A non-ulcer dyspepsia kezelése.** Fisher, R. S. és Parkman, H. P. (Temple

University School of Medicine, Philadelphia, PA 19140, USA): *New Engl. J. Med.*, 1998, 339, 1376.

A dyspepsia görög eredetű kifejezés, rossz emésztést jelent. Felhasi fájdalom, korai jóllakottság-érzés, étkezés utáni hasi feszülés, puffadás, hányinger, hányás lehetnek tünetei, melyek átmeneti vagy állandó jellegűek. Étkezés után gyakran súlyosbodnak.

A dyspepsia prevalenciája az USA-ban 26%, Angliában 41%. A házi orvoshoz fordulók 2–5%-a panaszkodik ilyen tünetekre. A non-ulcer dyspepsia jelentős egészségügyi kiadásokkal jár (vizitek, drága diagnosztikus vizsgálatok, kezelés, táppénz stb.). A dyspepsiás tünetekkel jelentkező betegek 40%-ának organikus betegsége van. Peptikus fekély, gastrooesophagealis refluxbetegség, gyomorrák, epekö, akut vagy krónikus pancreatitis, szénhidrát malabsorptio, paraziták, szisztémás betegség, hasi daganat járhat a fenti tünetekkel. Súlyos alapbetegségre utal és feltétlenül kivizsgálendő az 50 év feletti beteg, aki fogyott, dysphagiás vagy odynophagiás, hány, anaemiás vagy a széklet okkult vértesztje pozitív. Vitan felül kivizsgálendő a sárgasággal jelentkező személy, vagy akinek a családi anamnesisében daganat szerepel. Dyspepsia miatti számos sikertelen kezelés vagy megváltozott tünetek szintén vizsgálatokat indikálnak.

Néhányan non-ulcer dyspepsiában javasolják az endoskopiát és a hasi ultrahang (UH)-vizsgálatot, mielőtt empirikus kezelést kapna a beteg. Számít a beteg akarata is, többen félnek a daganattól, melynek kizárása maga is terápiás hatású.

A non-ulcer dyspepsia diagnosztikus kritériumait 1991-ben Rómában határozták meg: krónikus vagy visszatérő felhasi fájdalmak vagy diszcomfort érzés, ami legalább egy hónapja fennáll, és az eltelt időszak több mint 1/4-ében tünetekkel jár és klinikai, kémiai endoscopus és UH-vizsgálatokkal organikus betegséget kimutatni nem lehet. A római kritériumoknak megfelelően hasznos a non-ulcer dyspepsiások további alcsoportokra bontása: ulcuszerű, refluxszerű, dysmotilitásos és nonspecifikus csoportokra. Ez a beosztás a vezető tüneteken alapul, pl. a refluxszerű dyspepsiát gyomorégés, re-

gurgitáció jellemzi a jól ismert dyspepsiás tünetekkel, de endoscopiánál nincs oesohagitis jel.

Napjainkban érdeklődés kíséri azt a hypothesis, miszerint a funkcionális gastrointestinalis betegségekben megnövekedett a visceralis fájdalmak percepciója. Mind a gyomor, mind a vékonybelek feszülésekor sok non-ulcer dyspepsiás beteg számol be megnövekedett fájdalomérzetről. Ezt a tünetet szintén leírták nem szív eredetű fájdalmak esetében a nyelőcső, és irritabilis bél-szindrómában a rectum vonatkozásában.

A non-ulcer dyspepsia kezelésében az antacidok szerepe meglehetősen kicsi. A H<sub>2</sub>-receptor antagonisták segíthetnek a tüneteken, de inkább csak nagyobb adagok alkalmazása esetén. Két előzetes tanulmány adatai szerint a protonpumpa-gátló omeprazollal kezelték csupán fele reagált kedvezően a szerre, míg a placebóval kezelték 25%-a. A prokinetikumok hatékonyabbak voltak a placebónál, a vizsgált 21 tanulmány közül 16-ban: 40–45%-ban bizonyultak jobbnak. Azon néhány tanulmányban, ahol a savcsökkentőket a prokinetikumokkal hasonlították össze, a prokinetikumok hatékonyabbnak bizonyultak. A *Helicobacter pylori* (Hp.) eradikáció 16 tanulmány közül 8-ban javította a betegek tüneteit. Bár a National Institutes of Health consensus konferencia a Hp. eradikációja ellen foglalt állást non-ulcer dyspepsiában, számos klinikus és kutató javasolja ennek újragondolását. Tanulmányok igazolják, hogy a Hp. infectio gyakoribb non-ulcer dyspepsiásokban, mint az életkorazonos kontroll csoportban. A dyspepsiás betegek psychotrop szerekkel is kezelhetők: triciklikus antidepresszánsok, serotonin receptor reuptake gátlók és anxiolyticumok próbálhatók ki. Nincsenek viszont velük jól dokumentált tanulmányok és a benzodiazepinek potenciális addikciójára is gondolni kell. Antinociceptív szerekkel a fájdalmat, ill. annak percepcióját gátoljuk: alacsony adagú triciklikus antidepresszánsok,  $\kappa$ -opioid agonisták (pl. fentanyl), serotoninreceptor-antagonisták (pl. ondansetron), szomatostatatin analógok (pl. octreotid) jöhetnek szóba.

Fiatal, súlyos alapbetegség tüneteinek nem mutató betegben szerológiai vagy urease kilégzési teszttel Hp. in-

fectio jelenlétét vizsgáljuk. Negatívítás esetén kicsi a súlyos organikus gastroduodenalis betegség jelenlétének valószínűsége. Pozitív beteget eradikálni szükséges. Savcsökkentő szerrel, mint H<sub>2</sub>-receptor antagonistával vagy prokinetikummal kezeljük a beteget első lépcsőben. (Ha nincs Hp. infectioja, vagy ha nem reagált a Hp. elleni kezelésre.) Ha erre sem reagált kedvezően, akkor endoscopy és egyéb vizsgálatok szükségesek a további kezelés tervezéséhez. A refluxszerű és a dysmotilitásszerű dyspepsiákban prokinetikumokat, az ulcus szerű és a refluxszerű dyspepsiákban H<sub>2</sub>-receptor antagonistákat használunk először az empirikus kezelésben. Psychiatriai tünetekkel is rendelkező betegünket pszichiáterhez vagy psychológushoz irányítjuk.

Szalóki Tibor dr.

### Coeliakia-betegség és disszeminált lymphomatosus.

Kulshrestha, M. K. M., Honan, W. P., Aluwihare, N. és mtsai (Department of Neurology and Pathology, Midland Centre for Neurosurgery and Neurology, Smethwick, West Midlands B67 7JX and Department of Gastroenterology, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham B15 2 TH, UK): *J. R. Soc. Med.*, 1998, 91, 594.

1855-ben írta először *Sir William Gull* a megnagyobbodott mesenterialis nyirokcsomók, illetve a steatorrhoea közötti összefüggést. 1937 és 1960 között 16 esetet írtak le, ahol intestinalis lymphoma társult coeliakiához. Először *Gough* hívta fel a figyelmet a coeliakia-betegség egyik szövődésére, az intestinalis lymphomára, amelyet *Harris* igazolt statisztikailag. Az esetek többségében a lymphoma az intestinalis rendszerre korlátozódik, malignus lymphománál a meningealis infiltratio gyakorisága 4–7%.

Eset 1. A 69 éves nőbetegnél tizenéves korában diagnosztizáltak coeliakia-betegségét, amely glutenmentes diétára igen jól reagált. Húsz évvel korábban hasi fájdalmak miatt végzett irrigoscopia vékonybél lymphomát igazolt. A szövettani kép a nyálkahártya súlyos ulceratióját mutatta, malignitásra utaló jelek nélkül. Az idős nőbeteg jelen felvételére 3 hó-

napi kialakult bal oldali sükettség és Horner-szindróma miatt került sor, melyet bal lábában fájdalom, illetve gyengeség érzés kialakulása is követett. A vérképe, a biokémiai paraméterei, valamint a süllyedése normális volt. A myelogramm nem mutatott elváltozást, míg a CT scan kommunikáló hydrocephalust írt le. A liquorvizsgálat a következő eredményt adta: mononuclearis sejtek száma: 170/μl, vvt-szám: 50/μl, fehérje: 5,45 g/l, glukóz: 2,2 mmol/l. A Gram-, illetve a Ziehl-Nielsen-festés és a baktériumtenyésztés nem jelzett kórosat. A szövettan reaktiv lymphocytosisis véleményezett, malignus sejtek jelenléte nélkül. A lymphocyták immuncytochemiai vizsgálata CD45RO + T-sejteket és néhány CD20 + B-sejtet mutatott, amely a reaktiv lymphocytosisis diagnózist alátámasztotta. A klinikai tünetek és a liquorvizsgálat eredményei alapján a következő kórismét állították fel: krónikus asepticus meningitissel kísért cranialis, spinalis polyradiculopathia. Empirikus steroid és antituberkulotikus terápiát kezdtek, amelyre a panaszok átmenetileg javultak, amelyet a liquor fehérjetartalmának csökkenése is követett. Az átmeneti javulás után a beteg állapota tovább romlott: bilaterális opticus neuropathia, progresszív quadriparezis és bulbaris paralysis alakult ki, a beteg a felvételét követő harmadik hónapban exitált.

A boncolás során az agy és a gerincvelő szövettani vizsgálata kicsi, töredezett magvú, kis cytoplasmával rendelkező pleiomorph lymphoid sejtek infiltrációját mutatta a leptomeninxben és a subarachnoidalis térben. A sejtek betörték a Virchow-Robin-térbe, illetve néhány sejt már az agyszövetben is megjelent. A sejtek beszűrtek számos anterior és posterior gerincvelői ideget, agyideget, a cervicalis, a lumbalis symphaticus láncot, a hypophysist és a myocardiumot. A sejtek immunohistochemiailag CD3 és CD45RO + T-lymphocytáknak bizonyultak. A diagnózis: pleomorph kis T-sejtes non-Hodgkin lymphoma meningealis manifestációval. A vékonybél normál szerkezetet mutatott.

Eset 2. A 61 éves nőbeteg anamnézisében 10 évvel korábban kezdődött coeliakia-betegség, majd 3 évvel korábbi ileum, coecum és colon ascendens eltávolítása szerepel, ahol a szövettan T-sejtes lymphoma focu-

sokat mutatott a jejunumban. Felvételére 2 hete tartó arcsibbadás miatt került sor. Felvételét követően alakult ki a bal oldali agyidegeinek bénulása, majd teljes külső ophthalmoplegiája, jobb oldali hemiparesissel. A laboratóriumi paraméterek az alacsony kalciumkoncentrációtól eltekintve a normális tartományban mozogtak. A CT scan a bal frontális, illetve a jobb parietalis régióban ék alakú, alacsony denzitású területet mutatott. A liquorvizsgálat eredménye a következő volt: 8 polymorph, 24 lymphocytá, 700 vvt/ $\mu$ l, fehérje: 3,1 g/l, cukor: 3 mmol/l. A sejtek immunhistochemiai vizsgálata T-sejteket igazolt. Lymphomatosus meningitis diagnózisát állították fel. A beteg állapota tovább romlott, 2 hét múlva exitált. A kóronctani vizsgálat haemorrhagiát tárt fel a féltekékben, a pedunculusban és a hídban. Az infarcerálódott területeken belül és határában kis és közepes, atypusos chromatinmintázat, mitotikus aktivitást mutató lymphoid sejtek infiltrációja volt megfigyelhető. A sejtek beszűrtek számos agyideget, a gerincvelőt, a subarahnoidalis teret, a vese glomerulusait, tubulusait, a májat, a lépét, a tüdőt. A vékonybélben szintén nem találtak elváltozást.

A coeliakiában szenvedő betegek növekedett kockázattal bírnak bizonyos neoplasmák (oesophagus, gyomor, rectum, pharynx carcinomája és T-sejt lymphomák) kifejlődését illetően. A coeliakiában megfigyelhető gyakori daganatos megbetegedések háttérében környezeti antigén által kiváltott folyamat, valamint fokozott immunválasz állhat. A coeliakiában szenvedő betegek lymphocytái in vitro tenyésztett lymphomasejtekkel szemben subnormalis proliferatív és cytotoxicus aktivitással bírtak. Ez az éretlen, illetve abnormális immunrendszer predispozíciót jelent malignitások (vagy éppen thyreoiditis) kifejlődésére. Egy másik lehetséges magyarázat szerint a coeliakia-betegségben megfigyelhető immunológiai abnormalitások oncogen vírusokat aktiválnak.

A szerzők coeliakiában szenvedő beteg neurológiai statusában bekövetkező romlás során lymphoma lehetőségére hívják fel figyelmünket.

*Hagymási Krisztina dr.*

**Diverticulitis okozta sigmoido-appendicularis fistula.** Yiangou, C. és Holme, T. C. (Department of Surgery, Lister Hospital, Stevenage SG1 4AB, UK): *J. R. Soc. Med.*, 1998, 91, 544.

Az intraabdominalis fistulák gyakori szövődményei gyulladással, illetve daganatos folyamatoknak. Az appendixet érintő sipolyok igen ritkák, gyakran kezeletlen appendicitis következményei. A szerzők egy, a colon diverticulitise okozta sigmoido-appendicularis fistulás esetet ismertettek.

A 75 éves férfi beteg 3 hónapja tartó tompa alhasi, nem kisugárzó fájdalom miatt került felvételre, amelyet székelés enyhített és intermittáló obstipáció kísért, diaschisis nélkül. Az anginás panaszaitól, illetve prosztata-tizmusától eltekintve jó általános állapot, normális étvágy és testsúly jellemezte. Anamnézisében diverticulosis szövődményeként kialakuló colo-vesicalis fistula miatti műtét, sigmoid-colectomia, angioplastica, stentbeültetés és benignus prostata hyperplasia transurethralis resectiója szerepel.

A has fizikális vizsgálata, illetve a sigmoidoscopy, az előző laparotomia gyógyult hegétől eltekintve, nem mutatott eltérést. Az irrigoscopy a colon descendens és a sigmát érintő diverticulosis, valamint sigmoido-appendicularis fistulát mutatott. A fistula két nyílása a sigmának, illetve az appendixnek megfelelően a colonoscopy során vált láthatóvá, daganatra utaló jelet nem találtak, így biopszia nem történt. Tekintettel a beteg panaszainak enyhülésére a konzervatív kezelést választották. Három hónappal később, a kontrollvizsgálat alkalmával enyhe, intermittáló tüneteket említett.

Bár a legtöbb intraabdominalis sipolyért a diverticulosis tehető felelőssé, az irodalomban eddig csak 4 esetről számoltak be. Az irrigoscopy általában jól kimutatja a fistulát a korábbi gyulladást követő fibrózis következtében, de az appendixben levő lument, amelyet neoplasia okozhat, nem mindig tárja fel. Az irodalomban már beszámoltak mucinosus adenocarcinoma okozta vesico-appendicularis fistuláról.

A diverticulosis okozta sipolyok diagnózisát a betegek idősebb életkora, a hosszabb ideje fennálló tünetek

és az anamnézisben diverticulitis, illetve ahhoz társuló panaszok segítik. A diagnózis az irrigoscopy által kimutatott diverticulosis segment és a caecum közötti szabad kontrasztanyag-áramlás alapján állítható fel. Colonoscopy szükséges a radiológiai vizsgálatok megerősítéséhez, a fistula nyílásának feltárásához, valamint a malignus folyamat kizárásához. Ha a klinikai tünetek sepsisre utalnak computertomographia, illetve mágneses rezonancia-vizsgálat végzendő beolvasásra vagy tályogra utaló jelek irányába. A szerzők az első olyan esetet ismertetik, ahol a kezelés konzervatív volt, amely csak egyértelmű, szignifikáns tünetek, sepsis és malignitás kizárása esetén helyénvaló.

*Hagymási Krisztina dr.*

**Szekunder hyperspleniaszindróma. Thrombo- és leukocytopenia okozója sarcoidosisban?** Koehler, U. és mtsai (Medizinische Zentrum für Hautkrankheiten, Dermatologische Klinik, Philipps-Universität Marburg): *Internist*, 1998, 39, 1181.

71 éves jó általános állapotban lévő nő kb. egy éve az arcán terjedő bőrelváltozásokat észlel. A bőrgyógyászok sarcoidosisra gyanakodnak, és a leuko- és thrombocytopeniája miatt küldik további kivizsgálásra.

A beteg arcán, orrán és a felső ajkán kékes-piros, tömött elváltozások láthatók teleangiectasiakkal. Üveg spatula alatt sárgás lupoid beszűrődés figyelhető meg. A lépe tapintható. A vörösvértestek száma, a haemoglobin- és haematocritértéke normális. A leukocyták száma 2000, a thrombocytáké 98 G/l. Thrombocyt-antitestet nem tudtak kimutatni.

A mellkas-rtg. szabályos tüdőparenchyma szerkezetet mutat. A nyelőcső, a gyomor, a lép körül, infracranialis, paratrachealis, axillarisan és supraclavicularisan 1-2 cm átmérőjű nyirokcsomókat észleltek. A tüdőben interstitialis parenchymaelváltozásokat nem figyeltek meg.

Az endobronchialis biopszia szövettana: a bronchus nyálkahártyában apró, el nem sajtosodó epitheloidsejtes granulomák Langhans-óriássejtekkel. A csípőtővis biopszia: szabályosan kiértelt granuló- és erythropoesis, normális mennyiségű és eloszlású

megakaryocyták, több gócban T-lymphocytákkal körülvett epitheloid sejthalmazok. A granulomatómeg a velőtér kb. 5%-át alkotja. Arcbőr biopsia: lymphocytákkal körülvett epitheloid-sejtes granulomák sajtosodás nélkül.

Ezek után a diagnózis: generalizált sarcoidosisban szekunder hypersplenia-szindróma gyanú thrombo- és leukocytopeniával. [A sarcoidosis granulomás rendszerbetegség 90% felett a tüdőben nyilvánul meg, a thrombocytopenia ritka (2%) szövődmény.]

A több szervre kiterjedt sarcoidosis és a szekunder hypersplenismus miatt a beteg steroidot kapott. A lymphomák nem fejlődtek vissza, a sarcoidosis gyulladáshoz aktivitása (We., gamma-globulin, ACE, IL-2-receptor) és a bőrtünetek javultak. A lép nagysága változatlan. A thrombocyták száma 137 000-re, a leukocytáké 3500-ra nőtt.

A splenomegaliás beteg mérsékelt leuko- és thrombocytopeniája normális csontvelő mellett hypersplenia-szindrómával magyarázható. Az utóbbi olyan lépnagyobbodás, amely a perifériás vér cypoeniájával jár normocellularis vagy hiperregenerációs csontvelővel. A ritka primer hypersplenia-szindrómában alapbetegséget nem találunk. Splenectomia javasolt transzfúziót igénylő anaemia, vérzékenység vagy kifejezett leukopenia esetén. A szekunder hypersplenismust különféle alapbetegség okozza: infekció, szisztémás betegség, neoplasia stb. Az alapbetegséget kell kezelni.

Hyperspleniában a vér alakos elemei fokozott mértékben tárolódnak a megnagyobbodott lépben, amely a vörösvértestek harmadát, a thrombocyták 90%-át képes befogadni. A vér alakos elemei a hyperspleniás vörös pulpán áthatolás közben erősen sérülnek, leépülnek. A beteg vérzékeny, sápadt és infekcióra hajlamos. Esetünk érdekessége az anaemia hiánya.

A lép nagysága nincs arányban a hypersplenismus súlyosságával. Nem minden splenomegalia jár hypersplenismussal.

*Kollár Lajos dr.*

**Lymphoma idegentest okozta perforációja.** Goodfellow, P. B., Nockolds, C. L. és Johnson, A. G. (Department of Surgical and Anaesthetic Sciences,

University of Sheffield, K Floor, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield S10 2JF, UK): J. R. Soc. Med., 1998, 91, 545.

Ha idegentest kerül lenyelésre, általában orvosi beavatkozás nélkül elhagyja a bélrendszert: a perforáció igen ritka szövődménynek számít.

A 76 éves nőbetegét háziorvosa utalta sebészeti osztályra 7 hete tartó, intermittáló, görcsös, hátra sugárzó hasi fájdalmak miatt. A felvételét megelőző 10 napban a fájdalom erősödött, hányingerrel, hányással és a szilárd ételek esetén jelentkező dysphagiával társult. Anamnézisében 7 évvel korábban emlőtumor miatti sebészeti beavatkozás, radiotherapia, illetve 1 évvel korábban csontvelőbiopsziával igazolt alacsony malignitású non-Hodgkin-lymphoma (következőes Waldenström IgM-macroglubulinaemia), valamint nem-inzulin-dependens diabetes mellitus szerepelt.

A fizikális vizsgálat során láztalan, illetve hemodinamikailag kompenzált állapotban volt. A hasa feszes volt peritonealis izgalmi jelek, tapintható eltérés nélkül, a bélhangok normálisak voltak. A mellkas-rtg. kis bal oldali pleuralis effúziót mutatott, szabad hasüregei levegő nélkül. Az obszerváció 3. napja után fejlődtek ki vékonybél ileusra utaló tünetei. Az UH-vizsgálat proximálisan tágult vékonybél-kacsokat és distálisan collabált vastagbelet mutatott.

Mivel konzervatív terápiára nem szűntek meg panaszai, laparotomia történt, amely a vékonybélben szűkületeket mutatott. A distalis striktúrától proximálisan 3 cm hosszú és 1 cm széles műanyag cső perforálta a vékonybelet. A szűkületet rezekálták, a bél folytonosságát anastomosissal állították helyre. A beteg posztoperatív felépülése eseménytelen volt. A szövettani vizsgálat nagy malignitású (diffúz B-sejtes) Hodgkin-lymphomát mutatott (emlő epithelialis sejtek jelenléte nélkül), a mesenterialis nyirokcsomók érintettségével.

A terápia általában függ a lenyelt idegen test méretétől, alakjától, helyzetétől, valamint a lenyelés és a felvételre kerülés között eltelt időtől. A kezelés általában konzervatív. A profilaktikus kezelés az idegen test endoscopos, illetve műtéti eltávolításából áll, bár ez csak akkor lehetséges,

ha a beteg tud a lenyelt idegen testről és felhívja arra az orvos figyelmét. A leggyakoribb szövődmények, mint az impactatio és a perforáció, műtéti megoldást igényelnek. A diagnózis felállítása igen nehéz, ha az anamnézis nem egyértelmű, illetve az idegentest radiolucent.

Az idegentest okozta perforáció az esetek kb. 3%-ában alakul ki, általában az ileocecalis régióban, illetve a gyomorban (a jejunumban igen ritkán fordul elő). A perforáció függ az idegentest formájától, anyagától. Bizonyos localis elváltozások, mint az adhaesiók, gyulladáshoz vezető betegségek, diverticulosisok, hernia, Meckel-divertikulum, béldaganatok hajlamosíthatnak a perforációra.

A daganatos infiltratio okozta körkörös szűkület a vékonybél elzáródások ritka, ám jól felismerhető oka közé tartozik. Ebben az esetben az idegentest okozta perforáció 2 cm-rel, a már korábban kezelt lymphoma okozta körkörös stenosisból proximálisan jött létre, amelynek hátterében a proximális bélszakasz fokozott aktivitása és a localis nyomási necrosis állt. Általában egy alacsony kockázatú idegentest okozta perforáció hátterében kísérőbetegség keresendő.

*Hagymási Krisztina dr.*

## Máj- és epeútbetegségek

**Májtranszplantáció 29 éves betegnél primer szklorotizáló cholangitis talaján kialakult epehólyag carcinoma miatt.** Schönfeld, J., Lange, R., Bug, R. és Erhard, J., Z. Gastroenterol., 1998, 36, 977.

A primer szklerotizáló cholangitis (PSC) cholestaticus májbetegség, mely gyakran fiatal egyéneknél, sokszor colitis ulcerosás betegekben fejlődik ki. A betegséget gyakran endoszkópos retrográd kolangiográfiás vizsgálattal diagnosztizálják olyan betegekben, akikben a serum alkalikus foszfatáz és a gamma-glutamiltranszpeptidáz emelkedett. A betegség progresszív, kezelés ellenére folyamatosan halad előre és májelégtelenség végállapotában a májtranszplantáció jelenthet a betegnek gyógyulást.

PSC-ben az epeúti rosszindulatú daganatos megbetegedésnek a rizikója magas. Ha kialakult, a prognózis

nagyon rossz, az átlagos túlélési idő hat hónap alatt van.

Szerzők egy 29 éves nőbetegnél, aki hosszú idő óta szenvedett PSC-ben és colitis ulcerosában, az epehólyagban szonográfiával 11 × 13 mm nagyságú, echodens, szabálytalan elváltozást találtak. A biopsziás vizsgálat mérsékelt differenciált epehólyag adenocarcinomát igazolt. A daganat betört az epehólyag falába és a lokális nyirokerekbe. Egyéb helyeken metastasiszt nem találtak. A betegség miatt májtranszplantációt végeztek. Négy hónappal a műtét után jól van, semmi tünete sincs, mely recidivára utalna.

A szerzők a sikeres műtéti megoldás alapján úgy gondolják, hogy PSC-ben kialakult epeúti carcinoma gondosan válogatott esetekben alkalmas lehet májtranszplantáció végzésére.

Fehér János dr.

**Ursodeoxycholsav, prednisolon és azathioprin kombinált terápia primer biliaris cirrhosisban: egyéves placebo-kontrollált tanulmány.** Wolfhagen, F. H. J. és mtsai, J. Hepatol., 1998, 29, 736.

Ismeretes, hogy az ursodeoxycholsav (UDCA) primer biliaris cirrhosisban (PBC) a betegség progresszióját csökkenti, a hatás azonban csak mérsékelt. Mivel a PBC az autoimmun megbetegedések sok vonását magán viseli, feltételezhető, hogy az immun-suppresszív kezelés az UDCA hatáosságát növelheti.

Szerzők egyéves randomizált dupla vak klinikai tanulmányt folytattak 50 PBC-s beteg bevonásával. A betegek fele UDCA (ca. 10 mg/kg/d) + prednisolon (30 mg/d kezdetben, majd 10 mg/d 8 héten át) + azathioprin (50 mg/d) kezelésben részesült, a kontroll csoport pedig UDCA + placebo terápiát kapott.

A tanulmány alapvető célja az volt, hogy megállapítsák milyen pozitív hatása és rizikója van a kombinált UDCA és az alacsony dózisú immun-suppresszív kezelésnek. A hatáosságát biokémiai próbákkal, szövettani vizsgálattal, csonttömeg méréssel és a mellékhatások figyelembevételével mérték.

A kombinált kezelésben részesült betegeknek a pruritus szignifikánsan

csökkent és az alkalikus foszfatáz, aszpartát-aminotranszferáz, IgM és a prokollagén-III szint lényegesen alacsonyabb volt, mint a placebo csoportban. A hisztológiai aktivitási index és a betegség staging mutatója a kombinált kezelt csoportban jelentősen csökkent.

A szerzők munkájuk alapján kifejezésre juttatják, hogy PBC-ben az UDCA hatáosságát rövid távon növelni lehet immun-suppresszív kezeléssel, azonban a hosszú távú eredményesség megítélésére további kontrollált klinikai vizsgálatra van szükség.

Fehér János dr.

## Szív- és keringési betegségek

**A koszorúér-betegség halálozási arányainak változása – haladás és egy rejtélyes paradoxon.** Editorial. Levy, D., Thom, T. J. (National Heart, Lung, and Blood Institute, Framingham, NHLBI Bethesda, Egyesült Államok): N. Engl. J. Med., 1998, 339, 915.

Az 1940-es évek végén ismerték fel azt a tényt, hogy a koszorúér-betegségek vezető halálökká léptek elő az Egyesült Államokban. Ez azonnal kiváltotta a veszélyeztető tényezők kutatására irányuló erőfeszítéseket, abban a reményben, hogy az atherosclerosis patofiziológiájának megértése révén a megelőzés is lehetővé fog válni. A magasvérnyomás-betegségről, a hypercholesterinaemiáról és a dohányzásról már az 1960-as évek elején kiderült, hogy a cardiovascularis betegségek, így az ISZB elsődleges veszélyeztető tényezői, és megfelelő kezelésükkel illetve a dohányzás elhagyásával a kedvező eredmények ismételtlen igazolódtak.

A legújabb kezelési irányelvek pontosan meghatározták a vérnyomás és a koleszterinszint legoptimálisabb értékeit, amelyeket a kezelés során lehetőség szerint el kell érni. Ehhez társult az egészségügyi felvilágosítás, amelynek révén a dohányzás elhagyása is ajánlottá vált. A második és harmadik National Health and Nutrition Examination Survey (1976–1980 és 1988–1994 időszakot átfogva) azt mutatta, hogy a 20–74 évesek között 40 százalékkal csökkent a hypertonia (39%-ról 23%-ra), és 28 százalékkal a

hypercholesterinaemia prevalenciája (26%-ról 19%-ra). A 18 éven felüli dohányosok száma is hasonló módon változott; mintegy 25%-kal csökkent (33%-ról 25%-ra). Ezek a kedvező trendek mindkét nemből, fehéreknek és színes bőrűeknek is megmutatkoztak. Hasonló mértékben jelentősen megnöttek az akut myocardium infarktus és a koszorúér-betegség hosszú távú és korszzerű kezelésének előnyös hatásai. Ezek magukba foglalják a szalicilat, a  $\beta$ -blokkoló, az ACE-gátló és az antilipaemiás kezelésen túl a revascularisatiós beavatkozásokat is. Az elmúlt 30 év alatt a cardiovascularis mortalitás több mint 50 százalékkal csökkent az Egyesült Államokban. Ez a csökkenő tendencia megfigyelhető mindkét nemből, minden népcsoportban, és minden életkorban. 1990 és 1994 között az évenkénti csökkenés 2,6% volt, amely az elsődleges és másodlagos megelőzés eredményének tudható be elsősorban, de csökkent a betegség-specifikus mortalitási arány is az akut myocardium infarktusra vonatkozóan. Az elsődleges prevenció mellett a másodlagos prevenció szerepét és jelentőségét is ki kell emelni az utóbbiak esetében is. Az ARIC tanulmány (Atherosclerosis Risk in Communities) – négy közösségben 8572 myocardium infarktus miatti kórházi kezelés és 3023 haláleset elemzése alapján 1987 és 1994 között ISZB-ben – férfiak esetében 28%-os, nőknél 31%-os csökkenést talált. A halálozási arány a myocardium infarktus és reinfarktus esetén is csökkent, amely adatok más vizsgálatok eredményeivel is összhangban vannak. Az ISZB okozta mortalitás csökkenésével szemben az ARIC tanulmány során a myocardium infarktus incidenciája nem változott, sőt enyhe fokú emelkedést mutatott a vizsgált mintában. Első pillantásra ez bizonyos fokú ellentmondást jelenthet, bár az incidenciacsökkenés és a mortalitás irányának nem kell feltétlenül azonosnak lennie. Lehetséges, hogy a trend szempontjából a kétféle statisztikában észlelhető ellentétes mozgás a halálozási arányok („case fatality rate”) csökkenésével éppen az incidenciát fokozza, a kevésbé súlyos infarktus esetek számának növekedésével, valamint a rövid és hosszú távú kezelés eredményeinek kedvező hatásaival.

A rejtélyes paradoxont az jelenti, hogy az ARIC tanulmányban észlelt myocardium infarktusz incidenciájának fokozódása abban a periódusban jelentkezett, amelyben a fő rizikófaktorok prevalenciája országosan jelentősen csökkent. Ez az ellentmondás számos módon oldható fel. Először is az ARIC tanulmány eredményei – ha a minta reprezentatív és zavaró tényezők nélküli volt – a primer prevenció korlátaira mutathat populációs szinten. Ez a magyarázat nem valószínű, mivel az Egyesült Államokban bizonyított a hipertónia, hypercholesterinaemia és dohányzás csökkenésének a ténye, és ezek kapcsolata a myocardium infarktussal. Valószínű az is, hogy az ISZB halálozás csökkenése kb. 25 százalékban az elsődleges prevenció eredménye. Másodsorban az ARIC tanulmány négy közösséget érintett, amelyek nagy valószínűséggel nem reprezentatív az országos trend és a myocardium infarktusz incidenciája szempontjából. Korábbi tanulmányok ugyanis a myocardium infarktusz incidenciájának csökkenéséről számoltak be. Harmadsorban a leginkább az a valószínű, hogy bár az infarktusz incidenciája csökkent, de ez az ARIC tanulmány adataiban nem tükröződik, sok egyéb más ok következményeként, amelyek a myocardium infarktusz incidenciájának trendjére vonatkozóan minden surveillanccal tanulmány esetében jelentkezhetnek.

A myocardium infarktusz tüneteinek szélesebb körű ismerete a népességben, amely az egészségügyi felvilágosítás eredménye, okozhatja a gyakoribb kórházi felvételeket, és ez a valódi esetek diagnosztizálását könnyíti meg, amely esetek megelőzően nem voltak felismerhetők. A jobb sürgősségi ellátás a súlyosabb esetek számát is csökkenti, és javítja a túlélést a prehospitalis idő megrövidülése miatt („call to needle time”). Ehhez járul a családorvosok ilyen irányú képzettségének javulása, az EKG-vizsgálatok és az infarktusz diagnosztikájában alkalmazott biokémiai markerek kiterjedtebb használata az elmúlt évek során. Az 1987 és 1994 között észlelhető LDH és a teljes kreatin kináz (CK) szint mérésétől a sokkal érzékenyebb izoenzim LDH1 és CK-MB vizsgálata felé történt lényeges elmozdulás. A vizsgálati módszerek a kvantitatív meghatározástól a szemikvantitatív

elektroforézisig, és az immungátláson át a CK össz mennyiség meghatározásáig fejlődtek. Újabban a cardiomyocytá-necrosist kimutató markerek bevezetése a diagnózis pontosságát tovább fogják növelni. Két tényező befolyásával kell még számolni, amelyek emelhetik az infarktusz incidenciájának fokozódását, az egyik az új BNO rendszer bevezetése, a másik a HBCS rendszer, amely Medicare biztosítási rendszer finanszírozásának az alapja.

Mindezek ellenére örvendetes az ISZB halálozás elmúlt 30 évben bekövetkező jelentős csökkenése. Az elsődleges és másodlagos megelőzés együttes hatását kell ebből a szempontból kiemelni. A kezelésben és a betegség megelőzésében tapasztalt jelentős haladás ellenére ez a betegség továbbra is a leggyakoribb halál oka tényező marad az Egyesült Államokban is.

Orosz István dr.

## Haematologia

**Üvegtesti vérzés Fanconi-anaemiában.** Reddy, M. A. és Bibby, F. (Department of Ophthalmology, Leicester Royal Infirmary, Leicester, UK): *J. R. Soc. Med.*, 1998, 91, 540.

Az autosomalis recesszíven öröklődő aplasticus anaemiák családjába tartozó Fanconi anaemiát először 1927-ben írták le. A DNS repair rendszer zavara a chromosomák fragilitásának fokozódásához és következetes csontvelő hypocellularitáshoz, s így anaemiához, thrombocytopeniához és neutropeniához vezet. A hypothalamo-hypophysis tengely zavara néha megfigyelhető.

A 12 éves, Fanconi-anaemiában szenvedő fiú a jobb szemében kialakuló látásromlás miatt került felvételre. Csontvelő-transzplantációra várt, miközben rendszeresen részeseült vér-, illetve thrombocytá-transzfúzióban, hogy a hemoglobinszintet (6 g/dl) és a thrombocytaszámot ( $15-20 \times 10^9/l$ ) fenntartsák. Ezenkívül növekedési hormon pótlásában is részesült. A visus 6/36 volt a jobb, illetve 6/6 a bal szemén. A szemfenék vizsgálata preretinalis macularis haemorrhagiát mutatott. Az anamnézisben trauma nem szerepelt. A laboratóriumi paraméterei közül a hemoglobin: 3,5 g/dl, a throm-

bocytaszám:  $6 \times 10^9/l$  volt, ezért a gyermekgyógyászatra irányították. A transzfúzió rendezte a hemoglobinszintet (7,3 g/dl), de a thrombocytaszám továbbra is igen alacsony maradt ( $7 \times 10^9/l$ ). A preretinalis vérzés 3 hónapon belül felszívódott, és az 1 évig tartó követés alatt nem számoltak be hasonló tünetekről.

A preretinalis vérzést gyerekekben trauma, Valsalva-manőver, hipertónia és kóros vérkép okozhatja. A 12 éves fiú esetében a lehetséges trauma, illetve az intraabdominalis nyomásfokozódás kizárható volt. A bal veséje nem működött, de a vérnyomása normális tartományban volt (116/64 Hgmm). A fiú üvegtesti vérzésének hátterében a kóros vérkép állt.

A preretinalis, illetve retinalis vérzések a súlyos fokú anaemiák szövődésének lehetnek, de az irodalomban eddig nem számoltak be 14 évnél fiatalabb korcsoportban fellépő vérzésekről. A thrombocytopenia a retinalis vérzések ismert oka, és valószínű, hogy ebben az esetben is ez jelölhető meg az üvegtesti vérzés okaként.

Hagymási Krisztina dr.

**A gyulladásoz bélbetegségek diagnózisa gyerekekben.** Stringer, M. D., Rutter, D. P., Puntis, J. W. L. és mtsai (Department of Paediatric Surgery, Paediatrics and Paediatric Oncology, Leed Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, Department of Pediatrics, Pinderfields and Pontefract Hospitals NHS, Pontefract, UK): *J. R. Soc. Med.*, 1998, 91, 589.

A Crohn-betegség incidenciája emelkedő tendenciát mutat, míg a colitis ulcerosa gyakorisága stagnál. Crohn-betegség esetén igen fontos a diagnózis megerősítése a mellékhatásoktól nem mentes, veszélyes terápia miatt.

Eset 1. Egy 9 éves fiú került felvételre 9 hónapja tartó intermittáló hasmenés, hányás, hasi fájdalom, fogyás és anorexia miatt. A fizikális vizsgálat során a jobb ileocecalis régióban rezisztenciát lehetett tapintani, illetve anális fissura volt látható. A laboratóriumi paraméterei közül kiemelendő anaemiája, thrombocytosisa, illetve az emelkedett C-reactív protein szint. Az irrigoscopya a terminalis ileum tí-

pusos, Crohn-betegségekre jellemző elváltozásait mutatta: utcaő rajzolatot, elvékonyodott mucosát fekélyekkel. Vitamin és kalória supplementatio 9 mg/die budesonid-kezelés hatására tünetei enyhültek, testsúlya gyarapodott. Néhány héttel később colonoscopiaja alkalmával újabb fogyást említett, laboratóriumi paraméterei ismét kórosak lettek. A májfunkciós próbák, illetve a serum albumin normál tartományban volt. A colonoscopia egészen a caecumig normálisat jelzett, ahol a feltároló szilárd képletből vett szövettani kép nem specifikus gyulladást/nekrotikus szövetet mutatott. A hasi UH-vizsgálat a jobb ileocecalis régióban kifejezett gyulladást/bélszékletanyagot tartalmazott, enyhe ipsilateralis hydronephrosissal. A laparotomia a jobb gonadalis ereket infiltráló, az ileocecalis mesenteriumig nyúló, kötött coecalis masszát tárt fel. Hemicolectomia történt, a szövetben megelőző steroid terápia következtében sejtes degenerációt, és apoptosist mutató B-sejtes lymphomát kórosított. A beteg a Nagy-Britanniai Gyermekkorai Daganat Kutatócsoport (United Kingdom Children's Cancer Study Group) irányvonalait figyelembe vevő kemoterápiában részesült, 6 hónappal a kezelés után a betegség nem recidivált.

Eset 2. A korábban egészséges 8 éves fiú 1 hónapja tartó görcsös hasi fájdalmak, véres, nyákos széklet miatt került felvételre. A széklettenyésztés negatív, a vérkép, illetve a C-reaktív protein szintje normális volt. A proctoscopia contact vérvést írt le, az irrigoscopia colitisra gyanús gyulladást véleményezett. A beteg 30 mg/die prednizolon kezelésben részesült, a két héttel később elvégzett rigid sigmoidoscopia szemcsés, oedemás nyálkahártyát talált. A panaszok enyhültek, 1 hónappal később az orális steroid dózisát csökkentve Predsol-beöntést (20 mg esténként) kapott. Átmenetileg mesalazin kezelésben is részesült, amit a fellépő mellékhatások miatt fel kellett függeszteni. Három hónappal a kezelés kezdete után steroidját elhagyták, amit 2 hónappal később visszatérő tünetek miatt újból be kellett állítani. Hat hónappal a tünetek első fellépte után újból felvételre került, az elvégzett colonoscopia 2,5 cm-es juvenilis polypust talált a colon ascendensben, ame-

lyet eltávolítottak. A szövettani vizsgálat benignus juvenilis polypust véleményezett, a gyermek panaszai teljesen megszűntek.

A gyerekkori gyulladást/bélszékletbetegségek diagnózisa igen nehéz, gyakran többször is megismételt vizsgálatokat igényel. Mindkét esetben felesleges szisztémás steroidkezelés történt a rosszul felállított diagnózis miatt. Az első betegnél a korai diagnózis a tumor teljes eltávolítását (beleértve az érintett nyirokcsomókat is), valamint kevésbé toxikus kemoterápiát tett volna lehetővé.

Gyerekekben a gyulladást/bélszékletbetegségek legbiztosabb diagnózisát a széklettenyésztést és a hematológiai paramétereket követő endoszkópiás vizsgálat biopsziával és fehérvérsejtszámlálással jelenti. A diagnózist a szövettani vizsgálatnak is meg kell erősítenie. Ha a szövettani kép nem támasztja alá Crohn-betegség kórosítását, ismételt vizsgálatok szükségesek.

A gyulladást/bélszékletbetegség diagnózisát megerősítő szövettani vizsgálat hiánya nem egyedi. A Nagy-Britanniai Gyermekkorai Gyulladást/bélszékletbetegségek Nyilvántartása (UK's Paediatric Inflammatory Bowel Disease Register) 6 hónap alatt 112 esetből 4-ben észlelte a megerősítő szövettani eredmény hiányát. A gyerekkori Crohn-betegség diagnózisának alapját a colonoscopia + biopsia képezi, az irrigoscopia kevésbé sensitív. Egy nemrég publikált tanulmányban a  $^{99m}Tc$  hexametil-propilén-aminon jelölt fehérvérsejt-scan és a colonoscopia + biopsia szignifikánsan specifikusabb és sensitívebb vizsgálatnak bizonyult a gyulladást/bélszékletbetegségek diagnózisának felállításában, mint a báriummal végzett irrigoscopia. Az irrigoscopia a gyerekkori colitis diagnózisának felesleges vizsgálata, ugyanakkor az anatómia, a striktúrák, a fistulák feltérképezésében jelentőséggel bír. Az UH-vizsgálat, illetve a computertomographia is segítségünkre lehet a diagnózis felállításában. A jobb oldali ileocecalis régióban tapintható eltérés differenciáldiagnózisát az appendix betegségei, a Crohn-betegség, az abdominalis lymphoma és olyan ritka kórképek, mint az ileocecalis tuberculosis és a krónikus intussusceptio jelentik. A klinikai, endoszkópiás, radiológiai és patológiai eredmények megfelelő korrelációja szükséges a gyulladást/bélszékletbetegségek diagnózisának kimondásához gyere-

korban, hogy a téves kórosítást és a nem megfelelő terápiát elkerüljük.

Hagymási Krisztina dr.

## Szülészeti és nőgyógyászati

**Hat éves prénatalis diagnosztikai gyakorlat nem válogatott népességcsoportban, Oxfordban.** Boyd, P. A., Chamberlain, P., Hicks, N. R. (Prenatal Diagnosis and Ultrasound Units, Women's Centre, Oxford Radcliffe NHS Trust, Oxford OX3 9DU, UK and Dept. of Public Health and Health Policy, Oxfordshire Health Authority, Old Road, Oxford): Lancet, 1998, 352, 1577.

Az elmúlt 10 évben a terhesség alatti vizsgálatok egyik fő célja a magzati anomáliák kimutatása volt, lehetőleg a koraterhesség idejében az első harmad végén, illetve a második harmad elején. Az ultrahangvizsgálatok széles körű elterjedése és egyéb vizsgálatok eljárások lehetővé tették egyes strukturális anomáliák és genetikai megbetegedések terhesség alatti kiszűrését, és az esetleges teendők időben történő eldöntését.

A szerzők 1991–1996 között Oxfordban a Women's Centre-ben szült asszonyok magzatainak adatait dolgozták fel a Veszélyeztetett Rendellenesség Regiszter felhasználásával. A 33 376 újszülött 25%-ánál – 725 esetben – észleltek a szülésnél fejlődési rendellenességet. Ezek közül 396 (55%) esetben a malformáció diagnózisát a terhesség alatt pontosan diagnosztizálták. 174 esetben a feltételezett rendellenesség ellenére normális újszülött született. Ezen alpozitív esetek közül 160 alkalommal (92%) a diagnózis az ultrahangvizsgálat során észlelt ún. minor jelek (nuchalis redő vastagsága, plexus choroideus cysta, echogen bél) alapján történt a diagnózis felállítása. Ezen jelek segítségével a kimutatható rendellenességek számát 4%-kal sikerült emelni, ugyanakkor az alpozitív esetek száma 12-szeresére növekedett. A kiszűrt rendellenességek közül 171 (43%) esetben a terhességet befejezték. Ezen esetek legnagyobb részében a rendellenesség diagnózisát az ultrahangvizsgálat adta (79%), kromoszóma-vizsgálat és biokémiai szűrés alapján az esetek 15%-ában végez-

ték el a terhesség befejezését, míg 6%-ban családi előfordulása génhiba volt a terminálás oka. A terhességek terminálása az étellel összeegyeztethetetlen rendellenességgel született és az újszülöttkorban elhaltak számát 20%-kal csökkentette.

A 6 évet vizsgálva megállapítható volt, hogy a második három évben az észrevett rendellenességek aránya 42%-ról 68%-ra növekedett, de a valószínűsíthető rendellenességek száma is 191 (1%) -ról 381 (2%) -re emelkedett, vagyis a normális várható magzatok aránya 1:6-ról 1:3-ra növekedett. Ez az emelkedés az ultrahang-minor-jelek alapján felállított alpozitív esetekkel magyarázható leginkább. A minor jelek megítélése sem lehet egységes, vizsgálataik szerint a legmegbízhatóbb közülük a nuchalis redő vastagságának meghatározása volt.

Összefoglalva megállapítható, hogy a terhesség alatt a magzati fejlődési rendellenességek több mint 50%-a felfedezhető a rutin terhesgondozással. Igen fontos a minor ultrahang-jelek megfelelő értékelése, a magas alpozitív esetek számát figyelembe véve. A vizsgálok felhívják a figyelmet arra, hogy tanulmányukban csak a közvetlen szülés után észlelt rendellenességek kerültek feldolgozásra, valamint arra is, hogy a terhesség alatti vizsgálatok pontos időpontja és azok száma az esetek 90%-ában nem volt ismert. A perinatalis diagnosztikával foglalkozó központok állandó feladata, a diagnosztika mellett a szülők pszichológiai vezetése, illetve az újabb és újabb metodikák és technikák bevezetése és alkalmazása a biztosabb diagnózis felállítására.

[Ref.: A hazai gyakorlatban elterjedt a 13. és 18. hétben végzett genetikai szűrő ultrahangvizsgálat elvégzése. Emellett minden terhésnél elvégzik az anyai szérum AFP vizsgálatot is. A 35 évesnél idősebb terheseknek pedig felajánlják a magzati kromoszóma vizsgálat elvégzését.]

Siklós Pál dr.

**Terhesség, hányás és megvakulás.** Tesfaye, S. és mtsai (Department of Medicine, Ophthalmology and Neurology, Royal Liverpool Univ. Hosp., Liverpool L7 8XP, UK): Lancet, 1998, 352, 1549.

A 21 éves harmadszor terhes asszony terhességének 9, 11, 13, illetve 15. hetében került kórházi kezelésre terhességi vészes hányás miatt. Minden egyes alkalommal pár nap alatt jobban lett, és a kórházból saját kérésére távozott. A terhes nem dohányzott és nem fogyasztott alkoholt. A 17. terhességi héten igen gyorsan, 10 nap alatt fokozódó látászavara gyakorlatilag vaksághoz vezetett. Szellemileg szétszórt lett, és koncentrációképessége csökkent. Horizontális és vertikális nystagmusa alakult ki, és mindkét retinájában bevérzések látszóttak, normális vénák és artériák mellett. Valamennyi reflexe hiányzott, ugyanakkor izomereje megtartott, végtagjain érzésvizsgálat nem volt. Hypokalaemiát, normális pajzsmirigy működési értékeket találtak. A koponya MRI vizsgálata sem jelzett kórosat. Az elvégzett ultrahangvizsgálat méhen belül elhalt magzatot mutatott ki. A diagnózis bizonytalanságán az egyik családtag segítségével sikerült túllépni, aki elmondta, hogy a terhes a hányása, hányingere miatt a terhesség 3. hetétől szilárd táplálékot nem evett, csak folyadékot fogyasztott. Így a legvalószínűbb diagnózisnak a Wernicke-féle encephalopathia tűnt (B<sub>1</sub>-vitamin-, illetve thiamin-hiány), amely alapján intravénás thiamin-infúziót adagoltak a betegnek. 24 óra múlva látása gyakorlatilag visszatért, 48 óra múlva mentális állapota rendeződött, 3 nappal később reflexei normálisak lettek. Miután a szülészeti osztályon az elhalt terhességét befejezték, a kórházból hazament, orális thiamin-kezelés mellett. Három héttel később gyakorlatilag panasz- és tünetmentes volt.

A Wernicke-féle encephalopathia előfordulhat terhességi vészes hányás eseteiben is. A thiamin-hiány, amely vitamin több enzim kofaktora, az agyi glukóz felhasználást csökkentve okozhat idegműködési zavarokat. Patológiai vizsgálatokkal igazolták, hogy e zavarok csak a központi idegrendszert érintik. A tüneteket tekintve a látászavar igen ritka, mindössze 2,6%-ban fordul elő. A Wernicke-féle encephalopathia sikeresen és gyorsan gyógyítható thiaminnal terhességben is.

Siklós Pál dr.

**Terhességi cryptogen fibrotisalo alveolitis.** Densem, C., Niven, R., Barber, P. és mtsai (Departments of Cardiology and Histopathology and North West Lung Centre, Wythenshawe Hospital, Southmoor Road, Wytenshawe, Manchester M23 9LT, UK): J. R. Soc. Med., 1998, 91, 591.

A cryptogen fibrotisalo alveolitis ismeretlen eredetű pulmonalis fibrosis, amelynek etiológiája multifactorialis, Epstein-Barr-vírus infekció kóroki szerepe feltételezhető. Az irodalomban már korábban beszámoltak terhesség alatt kialakult cryptogen fibrotisalo alveolitisről.

A 29 éves nőbeteg második terhességének 15. hetében került felvételre, 4 hete tartó nehézlégzése miatt. Mellkasi fájdalmat nem említett, köpete nem volt. Anamnéziséből kiemelendő dohányzása (20 szál cigaretta/die/15 év), amelyet terhessége kezdetekor abbahagyott. A fizikális vizsgálatkor nyugalomban is fulladt, tachycardiás volt, ujjai duzzadtak. Láztalan, vérnyomása normális volt, a jobb axillaris régióban finom crepitatio hallatszott.

Laboratóriumi paraméterei közül említésre méltó enyhe neutrophyliaja, gyorsult sülljedése (72 mm/h). A vese-funkciós paraméterek, angiotensin-convertáló enzim, rheumatoid faktor, antinuclearis factor, ANCA, immunoglobulinok normális tartományban voltak. A viralis, illetve atípusos pneumonia, valamint extrinsic allergiás alveolitis (pl. Aspergillus okozta) kizárható volt. A mellkas-rtg. bilaterális basalis és peripheriás infiltrátumokat mutatott. A tüdőfunkciós vizsgálat súlyos restrictiós zavart jelzett: FEV<sub>1</sub>:1,2 l, FVC:1,32 l (2,97 l helyett), diffúziós kapacitás: 1,03 mmol/minkPA/l (1,94 helyett). A transbronchialis tüdőbiopszia chronicus gyulladásos sejt infiltratiót, a thoracoscopia-biopszia egyenetlen interstitialis fibrosist és mononuclearis sejt infiltratiót mutatott. Intraalveolaris macrophagok, II. típusú pneumocyták hyperplasiájával volt megfigyelhető. Az immunhistochemiai vizsgálat (CD 1a, S-100 és HMB45) negatív volt. A histologiai diagnózis: interstitialis fibrosis activ sejt fázisban. A diagnózis ritkaságára való tekintettel egy másik patológus is véleményezte a szövettani mintát, aki a kórismét megerősítette. Napi 60 mg/die prednisolon terápia hatására a tüne-



tek 4 nap alatt enyhültek. Egy hét után a crepitatio megszűnt, a radiológiai kép a tüdőfunkciós paraméterekkel együtt javult. A steroidot napi 40 mg-ra csökkentették, a beteget otthonába bocsátották, ahol egészséges gyerekeknek adott életet. A postnatalis periódusban panaszai nem recidiváltak, a képalkotó eljárások sem mutattak ki fibrosist, a légzésfunkciós paraméterek normális tartományban voltak. Egy évvel később a steroid elhagyását követően tünetei nem tértek vissza.

Az irodalomban korábban egy esetben számoltak be terhesség alatt kialakuló cryptogen fibrotisalo alveolitisről. A 35 éves nőbetegnél a terhessége 19 hetében jelentkeztek nehézlégzéses panaszai. A steroidterápia ellenére állapota romlott, ezért terhessége 24. hetében abortusra került sor, amelyet követően állapota fokozatosan javult, majd 6 hónappal később a steroidot elhagyták. Ezt megelőzően Boggess és mtsai, valamint Smyte és mtsai számoltak be már a terhességet megelőzően kialakult cryptogen fibrotisalo alveolitisről.

Az interstitialis alveolitis differenciáldiagnózisát a desquamalo alveolitis képezi, amely spontán regresszióra hajlamos és steroidra is jól reagál. A fibrotisalo alveolitiszt a szövettani kép alapján activ sejtes, illetve acellularis fibroticus szakaszra lehet osztani. A szerzők által ismertetett betegnél a dohányzás az anamnézisben, illetve a steroidra adott igen jó reakció extrinsic allergiás alveolitiszt vetett fel, amit viszont a szövettani fibrosis, illetve a mellkas-rtg. nem támasztott alá.

Hagymási Krisztina dr.

## Tüdőgyógyászat

Az általános edzés javítja a váz- és légzőizmok erejét és kitartását krónikus légzőszervi betegségben. O' Donnell D. E. és mtsai (Queen's University, Kingston, Ont., Canada): Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 157, 1489.

Az edzés javítja a krónikus obstruktív betegek dyspnoe érzését és terheléstűrését, ennek mechanizmusa azonban még nem világosan ismert. Az azonos fizikai munka elvégzéséhez az edzettebb állapotban kevesebb levegő ventilálására van szükség a légzési

minta változásával és a dinamikus hiperinfláció csökkenésével, másrészt a légzőizomzat erősödhet és az állóképessége nőhet az edzés hatására. A perifériás izomzat biokémiai „edzése” is csökkentheti a szükséges ventilációt, illetve javíthatja az oxigénfelhasználás határfokát, s ezzel csökken a láb fáradékonysága. E szóba jövő mechanizmusok vizsgálatára szánt kísérletben 20, stabilan 60% alatti FEV<sub>1</sub>-ű beteg vett részt. Hathetes kontroll periódus után hathetes edzés következett. Három mérési napon (előtte, a kontroll hatodik hetén majd az edzéssel töltött hat hét után) a következőket mérték: spirometria, testpletizmográfia, diffúziós kapacitás, dyspnoe-indexek (BDI és TDI), lépcsősen növekvő kerékpár terhelés az elviselt maximumig (elvárt értékek Jones: Clinical exercise testing, 1988, Saunders), a várt max. akaratlagos ventiláció értéke Dillard és mtsai szerint (Am. Rev. Respir. Dis., 1985, 132, 230–235.), tartós kerékpározás a maximumérték kb. 75%-ával, közben a Borg-skálával a lábfáradás és a dyspnoe fokának mérése, hatperces járástáv. A vázizomzat állóképességére a 75%-os teljesítményt utalt a kerékpáron, futószalagon és kar-ergométeren. A combfeszítők maximális izometrikus erejét (várt értékek: Hamilton és mtsai: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1995, 152, 2021–2031), a markolóerőt gumilabdához csatolt nyomásmérővel mérték. A légzőizomzat kilégzési maximális erejét (MEP) mély belégzésben, a belégzési erőt (MEP) kilégzett állapotban, az állóképességét azonos terhelésű küszöb-légzés-műszerrel mérték.

Az edzés heti háromszor mintegy 2,5 órát vett igénybe, mivel oktatás, életmód-tanácsadás is helyet kapott benne. Igyekeztek a terhelést a lehető legmagasabb szinten tartani vagy csak éppen alatta. A pulzust is monitorozták. Ez, és az előzetes spiroergometriás vizsgálat során megállapított pulzus-ventiláció-dyspnoe-érzékelés lehetővé tette, hogy az edzésstimulust jellemezzék. Három beteg folyamatos oxigénadás mellett edzett, de a tesztelésük szobalevegőn történt, a 80%-ot nem érte el a szaturáció csökkenésük. Az edzések tényleges magas intenzitású tartama 24-ről 37 percre nőtt a hat hét során. MET-ben kifejezve az intenzitást a gyaloglóedzés 2,5-ről 3,7-re, a ke-

rékpározásé 4,6-ról 5,1-re, a karmunkaé 4,1-ről 4,3-ra nőtt.

Az edzés előtt elsősorban a dyspnoe, kevésbé a láb fáradása volt a terhelhetőséget határoló tényező. A 75%-os kerékpározásteszt tartama jelentősen megnőtt, a Borg-skálaérték csökkent mind a dyspnoe, mind a lábfáradás tekintetében a hosszabb tūrésidő ellenére. 34%-ot javult a 6 perces járástávolság, 40%-kal a futószalagon a járásidő, nem változott a karmunka-teljesítmény.

A MIP 22 vízcm-rel, a MEP 23-mal nőtt, a belégzési állóképesség a 2,8-szorosára nőtt. A quadriceps ereje (kiinduláskor a normálnak csak az 51%-a volt) mintegy 20%-ot nőtt, a markolóerő nem változott.

A tūnethatárolt tartós biciklizés időtartama 5,4-ről 7,8 percre nőtt, a Borg-skálaérték 5,3-ról 4,3-ra csökkent ezen terhelés alatt (Ref.: a tízfokú Borg-skála 5-ös értéke: nehéz, kemény, a 7-es értéke: nagyon nehéz, kemény), az oxigénszaturáltság 94% körül, a pulzus 112–115 között maradt, a ventiláció 31 liter/perc körüli volt. Az azonos terhelési időpontban mért értékek közül csupán a Borg-skálaérték csökkenése volt jelentős, mind a láb, mind a légzés nehézsége tekintetében, de kisebb lett a légzésszám (26-ről 24-re), a szén-dioxid-ürítés is (0,69-ről 0,62 liter/percre). Nem változtak a légzésfunkció-mutatók, az egyenes terhelés során az oxigénfelvétel, azonos pulzushoz azonos ventiláció tartozott az edzésperiódus után is.

A nagyintenzitású, a fenntartható lehető legnagyobb ventilációt kiváltó edzés jelentősen növelte a légzőizomzat erejét és kitartását is. A dyspnoe-érzés csökkenése mégsem ennek tudható be, hanem a csökkent légzésigénynek. Ezt nem a légzési mechanika dinamikájának változása, hanem a légzés hatékonyságának javulása okozhatta. Megnőtt a vázizomzat ereje és munkavégzőképessége is.

Bizonyos, hogy „nem élettani” tényezők, úgymint a légzési szenzáció megszokása, a fizikai terheléshez hozzászokás is oka az edzés sikerének.

Apor Péter dr.

## Neurológia

Irányelvek a dementia elsődleges kezelésére (észak-angliai bizonyítékon

alapuló javaslat). Eccles, M., Clarke, J., Livingstone, M. és mtsai (Egészségtudományi Kutató Centrum, Newcastle Egyetem, Tyne): *BMJ*, 1998, 317, 802.

A cikk szerzői az eddigi tudományos eredmények alapján összefoglalják a dementia valamennyi formájának kezelését az általános orvosi gyakorlatban. Általában egy-egy gyakorló orvos évente kb. 1,6 új demens beteggel találkozhat, és átlagosan 7,4-szer vizsgál demens beteget.

A dementia felismerésében a gondozók által panaszolt emlékezőcsökkenésnek nagyobb a diagnosztikus értéke, a beteg szubjektíve panaszolt emlékezőcsökkenésénél. A dementia felismerésére alkalmas szűrő jellegű tesztek: időbeli tájékozottság, szavak betűzése hátulról, három szó visszamondása, mondat írása, óra rajzolása. A betegség kezdetét jelezheti, ha problémák lépnek fel a mindennapi életben a gyógyszerek önálló használatában, a telefonálás során, a pénz kezelésében vagy a közlekedésben. Társuló szervi betegségek kiderítése céljából legalább a következő laboratóriumi vizsgálatokat célszerű elvégezni: We, vérkép, glucose, ionok (Ca és phosphate is), pajzsmirigyfunkció és vizelet vizsgálata.

Alzheimer-dementiától fontos elkülöníteni a Lewy-testes-dementiát. Klinikai lefolyásuk különbözik: az utóbbiban nagyobb a hallucinációk, a paranoid gondolatok, a tudatzavar, valamint a depressio hullámzása, az elesések és ájulások is gyakoribbak, combnyaktöréssel járhatnak, valamint extrapyramidalis tünetek lehetnek jelen. Nagyon fontos megjegyezni, hogy a neuroleptikumok iránti érzékenység jóval nagyobb Lewy-testes-dementiában, ezért psychoticus tünetek kialakulásakor ebben a kórképben tilos alkalmazni, mert adásuk akár halálhoz is vezethet. Ezért általában kerüljük a neuroleptikumok alkalmazását, főleg nem megfelelően átvizsgált betegek esetében.

**A dementia gyógyszeres kezelése.** Aspirin adása javasolt azoknak, akiknek cerebrovascularis ischiemiás előzményük ismert. Hydergine-t, vasodilatátorokat, tacrine-t, donezepilt adni nem szabad, még akkor sem, ha az utóbbit előzetesen kórházban már adták, mivel az eddig tapasztalatok nem elegendőek, hogy dementia kezelésére alkalmas gyógyszereknek tartssuk ezeket.

A gyógyszereken kívül hatékony lehet a demenciában szenvedőknek a zeneterápia, az aktivitás, az önállóság segítése szervezett programokkal az otthoni környezetben. Számítsunk rá, hogy nemcsak a demens betegeknek gyakoribb a depressio kialakulása, hanem a gondozóiknál is gyakrabban kialakulhat. A stressz, a szociális és gazdasági viszonyok másodlagosan befolyásolják a gondozás hatékonyságát, ezért fontos a körülményekre odafigyelni.

[*Ref.: A tacrine elsőgenerációs, hepatotoxikus, a donezepil második generációs, mellékhatás nélküli cholinesterase-inhibitor; multicentrikus klinikai tanulmányok eredményei alapján törzskönyvezett gyógyszerek, az utóbb hazánkban is forgalomban van.*]

Csepány Tünde dr.

## Dermatológia-venerológia

**Paraneoplasztikus dermatomyositis erythroderma alakjában.** Nousari, H. C. és mtsai (Departments of Dermatology and Internal Medicine. The Johns Hopkins University School of Medicine): *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 39, 653.

Az erythroderma az esetek harmadában idiopathiás. A legtöbbször különféle bőrbetegséghez csatlakozik, pl. atopiás dermatitishez, psoriasis-hoz, gyógyszerkiütésekhez, malignus betegségekhez. A szerzők tudtával dermatomyositis kíséretében csak négy eset szerepel az irodalomban, de ezek közül egyik sem volt rosszindulatú. A jelen ismertetés az első az erythroderma alakjában megjelenő paraneoplasztikus dermatomyositisokról.

64 éves koreai férfinak fél éve vizket a bőre, hámlik, fotoszenzitiv kiütései jelentek meg először az arcán, később testszerte. Utóbb fokozódó proximális izomgyengeséget vett észre. Étvágytalan, soványodott és étkezések után fáj a hasa. Tíz éve nasopharyngealis rák miatt sebészi, kemoterápiát kapott. Apja 55 éves korában gyomorrákban halt meg.

Leletei: exfoliatív erythroderma a palmoplantaris felszín kivételével, periorbitalisan violás oedemás eruptiók, poikilodermatosus elváltozások a fejbőrön és a törzs felső részén, peri-

ungualis teleangiectasiák és szimmetrikus izomgyengeség a felkarokon.

A hát bőrén a szöveten dermatitist észlelt elszórta mononukleáris sejtek perivascularis beszűrődésével. A deltaizom biopsziája és elektromiográfiai vizsgálata gyulladásos myopathiát talált. A koponya CT és a nasopharyngealis fiber-optika kizárta a nasopharyngealis rák recidíváját.

Az oesophago-gastroduodenosopia infiltratív antralis ulcst, a szöveten pedig adenocarcinomát mutatott ki. Hemigastrectomiát hajtottak végre. Műtét után egy hónappal az izompanaszai és a bőrelváltozásai javulni kezdtek.

A közölt esetek kevés száma ellenére a szerzők úgy hiszik, hogy az erythroderma a dermatomyositis gyakori bőr-megnyilvánulása.

Kollár Lajos dr.

## Pathologia

**A colon aberráns kripta csoportjai, mint az adenoma és carcinoma prekursorai.** Takayama, T. és mtsai (Fourth Department of Internal Medicine, Sapporo Med. Univ.): *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 1277.

Az aberráns vastagbél kriptafókuszokat karcinogénnel kezelt egerek nyálkahártyájában írták le 1987-ben, mint metilénkék-festés után látható nagy és vastag kriptákat. A további vizsgálatok ezen elváltozást patkányban is megtalálták, néhány hetes karcinogénkezelést követően. A laesiókban K-RAS mutációt és fokozott proliferatív aktivitást mutattak ki. Emberben ez idáig műtéti, ill. boncanyagokban, főként vastagbélrák környezetében írták le az aberráns kriptacsoportok emelkedett számát, szövettanilag, ill. sztereomikroszkóppal. Azonban egészséges emberek, ill. adenomás betegek esetében az aberráns kripták előfordulására nem állnak rendelkezésre adatok.

A szerzők - nagyító endosopia segítségével vizsgálták a prevalenciáját, számát, nagyságát, dysplasticus vonásait és eloszlását az aberráns kriptacsoportoknak kor szerint egészségesekben, adenomás és rákos betegekben, továbbá a K-RAS mutáció prevalenciáját. Vizsgálták a hatá-

sát néhány epidemiológia megfigyelés alapján kemopreventívnek tartott nonsteroid antiinflammatorikus gyógyszernek (NSAID) az aberráns kriptafókuszok képződésére, ill. ezek számának változását prospektív kezelés hatására.

A szerzők szövettanilag vizsgálták az endoscoposan kategorizált aberráns kriptafókuszokat. A tanulmány sarokkővét jelenti az a megfigyelés, mely szerint a metilénkékes-festés és nagyító endoscopia alapján nagy szenzitivitással és specificitással el lehet különíteni a non-dysplasticus és non-hyperplasticus és hyperplasticus valamint a dysplasticus aberráns kriptafókuszokat.

A megfigyelések szerint 50 év felett hirtelen megemelkedik az aberráns kriptafókuszok száma. Ezek nagysága, száma és a dysplasticusok aránya nő a korral, de az adenomás és rákos betegekben a koruktól függetlenül a laesiók száma lényegesen magasabb az egészségesekben találtaknál. A K-RAS 12-s kodonmutáció előfordulása a non-dysplasticus kripták esetében mind a három csoportban (egészséges, adenomás, rákos) hasonló, 80%-ot meghaladó, míg a dysplasticus fókuszok esetében csak 60%-ot éri el. A NSAID-okat más okból szedőkben a laesiók szinte nem fordultak elő, míg a tanulmány csekély esetszámú (11 megfigyelt) prospektív kezelési szárnyában a fókuszok száma a kezelésre jelentősen csökkent.

Mindezek alapján arra következtetnek a szerzők, hogy az aberráns kriptafókuszok prekursorai lehetnek az adenomáknak, ill. adenocarcinomáknak. A K-RAS mutációt megkezdő progressziós út valószínűsíthető. A NSAID kemopreventív hatására utalhat a laesiók számának jelentős csökkenése, de ezt a megfigyelést nagy beteganyaggon kell igazolni.

Kálmán Endre dr.

## Ritka kórképek

**A felső végtag Klippel-Trénaunay-szindrómája okozta pulmonalis embolizáció.** Macleod, A. J. M. és Nichols, D. M. (Department of Radiology and Chest Medicine, Raigmore Hospital, Inverness IV2 3UJ, UK): J. R. Soc. Med., 1998, 91, 542.

A Klippel-Trénaunay-szindróma az egyik leggyakoribb vascularis fejlődési rendellenesség, amelyet cutan naevusok, súlyos véna varicositasok és egy vagy több végtag hypertrophiája jellemez. Az esetek többségében az elváltozás csak az egyik lábat érinti, ezért a thrombophlebitis okozta pulmonalis embolizáció igen ritka. A szerzők egy esetet ismertetnek, ahol a felső végtag Klippel-Trénaunay-szindrómája életet veszélyeztető thromboembolisatiót okozott.

A 63 éves nőbeteg 2 héttel korábban hirtelen kezdődő légszomj miatt került felvételre. Anamnézisében kisebb műtétek, karjáról lágyszövetek eltávolítása szerepel. A fizikális vizsgálat során kissé fullad, auscultatióval tüdeje tiszta. A bal karja cyanoticus, duzzadt, pulzusa nem tapintható. A mellkas-rtg, a hematológiai, illetve biokémiai paraméterek nem mutatnak eltérést. A tervezett ventilációs/perfúziós tüdőszcintigráfiából a beteg claustrophobiája miatt csak a perfúziós scan kerül elvégzésre, amely multiplex perfúziós kieséseket mutat. A bal kar Doppler UH-vizsgálata több, dilatált, abnormális vénát jelez, melyek közül számos dezorganizálódott, lumenét fibrotikus massa tölti ki. A kar rtg. felvétele a lágy szövetek duzzanatát és számos phlebotomot mutat. A diagnózis ezek alapján Klippel-Trénaunay-szindróma, az abnormális erek thrombosisával és következetes pulmonalis embóliával. A betegnél warfarin antikoagulálást kezdtek, a követés 9 hónapja alatt nem lépett fel újabb nehézlégzés, fulladás.

A cutan naevusok, véna varicositasok és egy vagy több végtag hypertrophiája alkotta triász *Klippel-Trénaunay* írta le először 1900-ban. Néhány évvel később *Parkers Weber* hasonló állapotot közölt le, amelyet inkább artériás malformációk jellemeztek mintsem vénásak. Mindkét szindróma a vascularis abnormalitások családjába sorolható, melyek a végtag(ok) megnagyobbodásához, illetve néha cutan elváltozásokhoz vezethetnek.

A Klippel-Trénaunay-szindróma az esetek több mint 90%-ában az alsó végtagot érintik. A csak a felső végtagot érintő elváltozás kb. 7%-ban jellemző. A lokális szövődmények közé a cellulitis, az ulceratio és a thrombophlebitis tartozik. Szisztémás szö-

vődmények - neurovascularis abnormalitások, gastrointestinalis és húgyúti haemorrhagiák és pulmonalis embolisatio 49 esetből 11-ben alakult ki *Baskerville és mtsai* szerint. *Gloviczki és mtsai* vizsgálatukban 144 esetből csak 4-ben találtak tüdőembóliával.

A terápia általában konzervatív, amely magában foglalja a rugalmas harisnya használatát is. A superficialis vénák lektése és eltávolítása csak átmenetileg csökkenti a lokális tüneteket. Műtét előtt a mélyvénás-rendszer átjárhatóságáról meg kell győződni, mivel ez az állapot gyakran szövődik a mély vénák aplasiájával, s így a felszíni vénák eltávolítása igen ártalmas lehet. Bár a hosszú távú antikoagulálás azon betegek esetén veszélyes lehet, akiknél a vascularis elváltozások ulceratiohoz, illetve vérzéshez vezetnek, de a szerzők úgy vélik, mindenképpen létjogosult olyan betegeknek, akiknek anamnézisében pulmonalis embólia szerepel.

Hagyási Krisztina dr.

**Lignin-conjunctivitis és homozigóta plazminogénhiányos csecsemő gyógyítása tisztított plazminogén-koncentráttal.** Schott, D. és mtsai (Department of Pediatrics, the First Department of Medicine, and Department of Ophthalmology, Klinikum Mannheim, University of Heidelberg. The Hyland-Immuno Division of Baxter Healthcare Heidelberg and Vienna. The First Department of Internal Medicine, University of Tokushima, Japan. The Department of Pediatrics, University Wuerzburg. The Department of Immunology, University of Heidelberg): New Eng. J. of Med., 1998, 339, 179.

A ritka lignin-conjunctivitisben a kötőhártya fibrinlerakódás miatt faszetrűvé válik (Ref.: lignum = fa, lignin: a növényi sejtfala egyik alkotója). A kórképhez gyakran nasopharyngitis, tracheobronchialis obstrucio, otitis media, vulvovaginitis és sebgyógyulási zavar társul. 1847-ben conjunctivitis pseudomembranosa, 1937-ben conjunctivitis lignosa névvel jelölték. Antifibrinolyticus szerrel történt kezelés után is megfigyelték, amely a károsodott fibrinolysissal való kapcsolatára utal.

Autosomalisan öröklődő genetikai hiba, a plazminogén gén inaktíváló mutációja hozza létre.

A szerzők egy újszülött esetét ismertetik. A török szülők első unokatestvérek voltak. A terhesség 35. hetében az UH hydrocephalus internust állapított meg. A születéskor macrocephaliát és előbaltosuló nagykutasot észleltek. Háromnapos korában a szemhéjai begyulladtak, igen erősen váladékoztak és álhártyát hoztak létre. A kötőhártyák két hét alatt vastag, sárgásfehér, faszzerű pseudomembránna alakultak és teljesen lezárták a szemeket. Az álhártyákat néhányszor sebészileg eltávolították, de azok gyorsan kiújultak. A helyi antibiotikum, corticosteroid és cyclosporin hatástalan volt. Sebgyógyulási zavar és visszatérő légúti infekciók jelentkeztek a nasopharyngealis és a tracheobronchialis váladék túltermelésével.

A histologia a kötőhártya álmembránjában fibrinben gazdag granulációs szövetet és neutrophil beszűrődést mutatott.

A szülőkben és az egyik testvérben a plazminogén antigén és aktivitás alacsonyabb volt (heterozigóta plazminogénhiány). Vénás vagy artériás betegség, lignin-conjunctivitis egyik családtagban sem fordult elő. A betegben a funkcionális plazminogén szintje a felismerés határa alatt volt. Ezek után a diagnózis: homozigóta plazminogénhiány. Azonnal iv. lys-plazminogén infúziót adtak folyamatosan. A gyermek ekkor fél éves volt.

A beteg plazminogén szintje a kezelés harmadik órájában emelkedni kezdett. A terapia előtt a vérben D-dimert kimutatni nem tudtak, amely az endogén plazmintól függő fibrinolysis hiányát jelzi. A kezelésre hirtelen fokozódni kezdett a szintje, a fibrinolyticus aktivitás visszatért és fibrin hasadási termékek keletkeztek.

A thrombin-antithrombin komplexum szintje is 3 óra múlva kezdett nőni, és 6 óra után érte el a csúcspontját. Ez azt jelenti, hogy thrombin képződött vagy szabadult ki, amelyet eddig az antithrombin gátolt. Az értéke 24 órán belül normalizálódott.

Fibrin monomerek a kezelés előtt nem voltak, amely a koagulációaktivitás hiányára mutat. A szintjük párhu-

zamosan nőtt a thrombin-antithrombin komplexumával, és a következő 10–12 nap lassan csökkent. A fibrinogén és antithrombin aktivitás a kezelés folyamán gyakorlatilag a normális határon belül maradt, amely jelzi, hogy nem volt consumptió coagulopathia.

A gyermek nasopharyngealis és tracheobronchialis váladékának a viszkozitása 3 napon belül javult, majd normalizálódott. Két hét múlva a kötőhártya pseudomembránja meglágyult és könnyen el lehetett távolítani. Négy hét után mindkét szeme megszabadult az álhártyától és visszatért a látás. Hét hónap múlva a lignin-conjunctivitisből már csak jelentéktelen maradvány volt látható.

A fibrinlerakódásokat a testfolyadékok fibrinolyticus aktivitása takarítja el. A könnyben a cornea által termelt plazminogén aktivátorok a zymogen plazminogént fibrinolyticus enzimé, plazminná alakítják, amely gyorsan megtisztítja a szaruhártyát a fibrinlerakódásoktól. A plazminaktivitás hiánya fibrinben gazdag, viszkózus lemezes anyagot eredményez. A gyulladással sejtek és fibroblastok reakciója kiszárítja a fibrin és létrehozza a kötőhártya-károsodás anyagához hasonló küllemét.

A lerakódott fibrin megrongálja a légutak csillós rendszerét, előmozdítja a kórokozók szaporodását és az infekciókat. Az agykamrákban leülepedett fibrin akadályozza a folyadékáramlást, amely hydrocephalus internus kialakulásához vezet.

Feltűnő, hogy a fibrinolyticus rendszer kulcs-zymogenjének a súlyos hiánya ellenére a kórlefolyás alatt intravasculáris thromboembóliás epizódok nem ismeretesek. Az okát nem tudjuk.

[*Ref.: Úgy tűnik, a szervezet a súlyos plazminogénhiányt a haemostaticus egyensúly biztosítása végett a kötőhártyák, a légúti nyálkahártyák és az agykamrák rovására „gazdálkodta ki”.*

*A török védőmunkások gyermekeiről 3 ország 5 városának 12 szerzője írt közleményt, amely azt tanúsítja, hogy az önzetlen nemzetközi együttműködés szellemi és erkölcsi erői az anyagi világunkban is gyümölcsözően érvényesülnek.]*

Kollár Lajos dr.

## Diagnosztikai kérdések

**Az elektrogasztrográfia helye a funkcionális gastroenterológiai diagnosztikában.** Pfaffenbach, B., Adamek, R. J., Lux, G. (Medizinische Klinik 1, Städtisches Klinikum Solingen, Medizinische Klinik, St. Josef-Hospital, Klinik der Ruhr-Universität Bochum, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 855.

Közismert, hogy a dyspepsiás tünetek egy része összefügghet gastrointestinális motilitási zavarral. A gyomor elektrogasztrográfiával (EGG) mérhető mioelektromos aktivitási zavarai összefügghetnek motilitási zava- raival.

A szerzők a gyomor elektromos aktivitása és motilitása közötti kapcsolatot vizsgálták gastrointestinális és extraintestinális megbetegedésekben szenvedő dyspepsiás betegeken EGG-vel és gyomorürülési szcintigráfiával. A betegek beválogatásához felállítottak egy hat szempontot magába foglaló, dyspepsia-score rendszert, mely a betegség fokozatait hivatott megítélni.

A fenti score alapján 135 dyspepsiának bizonyult beteget vizsgáltak meg. A kiválasztott betegek között funkcionális dyspepsiás, II. típusú diabetes mellitusos, hyperthyreosisos, progresszív systemás sclerosisos (PSS), krónikus alkoholista, gyomorfekélyes és gyomorrákos betegek voltak. Az EGG vizsgálatok 60 perccel pre-, ill. postprandiálisan történtek, folyékony-pépes tesztétel alkalmazásával. Vizsgálták a domináns elektromos frekvenciát (DF), a normális frekvencia (2–4 ciklus/min <cpm>) tartományába eső DF arányát (%-ban), a bradygastriát (<2 cpm), a tachygastriát (>4–10 cpm), a domináns frekvencia instabilitási együtthatóját (DFIC) és a post- és preprandiális feszültséget (Power ratio). Az eredményeket 40 egészséges kontroll személy eredményeivel hasonlították össze. A gyomorürülés megítélésére a 60 perc után a gyomorban retinált <sup>99m</sup>Tc-kolloid aktivitását mérték gamma-kamerával. Ezen kívül a Helicobacter pylori státuszt is felmérték ureáz gyorstesztel, tenyésztéssel és szövettani módszerrel egyaránt. A funkcionális dyspepsiás betegek kb. 50%-ának volt elhúzódó a gyomorürülése (gyomorretentio 60

perc után > 68%). Ezeknek a betegeknek szignifikánsan több tachygastríája volt, mint azoknak, akiknek normális volt a gyomorürülésük ( $p < 0,05$ ).

A szerzők a funkcionális dyspepsiában szenvedő betegek ebben a csoportjában a tachygastríának patofiziológia jelentőséget tulajdonítanak. Ezzel szemben normális mioelektromos aktivitást találtak a II. típusú cukorbeteg, PSS vagy krónikus alkoholizmusban szenvedő betegeknél, annak ellenére, hogy ezen betegek mintegy felénél elhúzódó gyomorürülés mutatkozott.

A hyperthyreosisos betegekben szignifikánsan több tachygastríát találtak, de ez nem volt hatással a gyomor motilitására. A gyomorlaesiók (ulcus, carcinoma) nem okoztak szignifikáns EGG változást. Egyik betegcsoportnál sem korrelált a dyspepsia-score a kóros EGG vagy gyomorürülési szcintigráfia eredményével. Még a *Helicobacter pylori* fertőzés ténye – mely a funkcionális dyspepsiás betegek 60%-ában volt kimutatható – sem volt szignifikáns befolyással az elektrogasztrogramra vagy a gyomorürülésre, és nem találtak egyértelmű kapcsolatot a *Helicobacter pylori* és a funkcionális dyspepsia tünetei között sem, ahogyan ezt két korábbi ellenőrzött tanulmány is mutatta.

A szerzők arra következtettek, hogy EGG-vel olyan tachygastríákat tudnak regisztrálni, amely egyes funkcionális dyspepsiás betegeknél szignifikánsan halmozottan fordulnak elő. A lehetséges terápiás konzekvenciák miatt ennél a betegcsoportnál helytállóan tűnik elektrogasztrógráfát végezni. Ezzel szemben klinikailag nem látszik indokoltnak EGG végzése az extraintestinalis megbetegedésekhez és a gyomorlaesiókhoz társuló dyspepsiában szenvedő betegeknél. Jóllehet az EGG helyértékét jelenleg még nehéz megítélni, a gyomor elektromos aktivitási zavarainak detektálása új szemponttá vált a funkcionális gastroenterológiai diagnosztikában, s minden bizonnyal szolgáltat, majd olyan adatokat, melyek esetlegesen felhasználhatóak lesznek, pl. a jelenleg terápiarefrakternek minősülő gastroparesis kezelésében, vagy a gyomor pacemakerok kifejlesztésében, ill. azok hatékonyságának lemérésében. Ez utóbbit egy nemzetközi tanulmány jelenleg is vizsgálja.

Úgy tűnik, hogy a funkcionális dyspepsiás betegek egy részénél a gyomor elektromos és motilitási aktivitásának zavarai között patofiziológiai összefüggés áll fenn. A lehetséges terápiás konzekvenciák figyelembe vételével az EGG gazdagíthatja a funkcionális dyspepsiás betegek motilitási diagnosztikáját.

[Ref.: A tanulmány mellé megjegyzendő, hogy az EGG vizsgálat időtartama rövidnek tűnik. Ez a 120 perces vizsgálati idő kevésnek látszik arra, hogy szignifikáns különbségeket állítsunk fel, hiszen éhgyomri állapotban két MMC-III. fázis között normális esetben eltelhet akár 90 perc is. Több MMC-III. fázisra kiterjedő vizsgálat több és pontosabb adatokat szolgáltathatna a mioelektromos aktivitásról és motilitásról akár egy perióduson belül, vagy akár több periódus közötti viszonyokra vonatkozóan. A jelen tanulmányban választott vizsgálati időtartamra terjedően vizsgálatot végezni a felső gastrointestinumban nem tűnik objektívnek. A dyspepsiás betegek beválogatásához használt dyspepsia-score rendszer túlzottan leegyszerűsítettnek tűnik. A beválogatási feltételek között nem szerepelt, hogy csak intakt és kőmentes cholecystájú betegek szerepelhetnek a vizsgálatban. A jelenleg is vizsgálat alatt álló gyomor-duodenum-epéüt-epelőlyag motilitási tengely több nyitott kérdést rejt még, így még fel nem derített összefüggések lehetnek a mioelektromos aktivitás terén is. A tanulmány eredményeit részben alátámasztani látszik az a tény, hogy klinikánk adatai szerint a dysmotilitas típusú dyspepsiákban nagyobb a tachygastríák előfordulásának százalékos gyakorisága. A tanulmányból kitűnik, hogy mind a cukorbetegknél, mind a többi extraintestinalis megbetegedésekben szenvedő betegeknél a dyspepsia tüneti score értékek relatíve alacsonyok, néhol a beválogatási kritériumként szereplő minimum pontérték körüliek, néhol még azt sem érik el, sőt meg-egyeznek az egészséges kontrollokban talált értékekkel. Ez esetben felvetődik az, hogy a tanulmányba történő beválogatáshoz túl alacsony minimum pontértéket választottak, vagy pedig egy differenciáltabb scorerendszerre lenne szükség. Talán a fentiek magyarázhatják, hogy a szerzők a figyelemre méltóan nagy esetszám ellenére sem

találtak összefüggést a dyspepsia, a myoelektromos aktivitás és a motilitás között.]

Pálvölgyi Attila dr.

**A sepsises beteg vér laktátszintjének értékelése.** Kirschenbaum, L. A., Astiz, M. A., Rackow, E. C. (Department of Medicine, St. Vincent's Hospital and Medical Center, New York Medical College, New York): Lancet, 1998, 352, 921.

A vér laktátszintjét, mint a shockban észlelhető szöveti hypoperfusio markerét, több mint 30 éve használják. A laktátkoncentráció emelkedése párhuzamos a teljes oxigénadóssággal, és a magas energiájú foszfátkötések számának csökkenésével. Aerob körülmények között 1 molekula glükóz piruváttá metabolizálódik, ami azután acetil-koenzim-A-vá alakul, majd a trikarbonsavciklusban (Szent-Györgyi-Krebs-ciklus) szén-dioxiddá és vízzé oxidálódik, miközben 38 molekula ATP keletkezik. Ezzel ellentétben, anaerob körülmények között a piruvát laktáttá alakul az Embden-Meyerhof- (glikolitikus) úton, és 1 molekula glükózból csak 2 molekula ATP képződik. Az ATP hidrolízise felelős a hidrogénionok felhalmozódásáért, ami a laktátképződés növekedését kíséri.

Az emelkedett laktátkoncentráció mind a fokozott képződés, mind a csökkent elimináció eredménye lehet. A laktát elsősorban a májon keresztül metabolizálódik, és bizonyos mértékben a vesében és a szívben. A vázizomzat szintén képes arra, hogy laktátot használjon fel, ha a laktátkoncentráció meghaladja a 4 mmol/l értéket. A laktátfelhasználás a szöveti perfúziótól és a szervek metabolikus működésétől függ. Keringési elégtelenség körülményei között a laktát-clearance lelassul, különösen májelégtelenség jelenléte esetén. Az emelkedett laktátkoncentrációt eredményező fő mechanizmus a klinikai körülmények szerint változik.

Ha a keringési shockban szenvedő beteg laktátkoncentrációja 2-ről 8 mmol/l-re emelkedik, a mortalitás 10%-ról 90%-ra nő. Hasonlóan progresszív növekedés tapasztalható a halálzásban a laktátkoncentráció emel-

kedésével párhuzamosan a shock bármilyen más formájában. Ezen korai tanulmányok óta a laktátkoncentráció és a mortalitás közötti különbséget számos tanulmányban megerősítették. További tanulmányokban kimutatták, hogy az oxigén szállítás javulása az oxigénfelhasználás növekedésével és a laktátszint csökkenésével jár a septicus shock állapotának rendeződése során. Valóban, az időszakonként végzett laktát meghatározás hasznos a terápia eredményességének felmérésére, és imertető jel lehet a túlélő és nem túlélő shockos betegek elkülönítésében.

Súlyos sepsis és septicus shock alatt a patofiziológiai változások befolyásolhatják a laktát-metabolizmust, valamint annak a szöveti oxigén adóssághoz való viszonyát. A laktátszintézis növekedése szöveti hypoxia jelenléte nélkül akkor fordulhat elő, ha a glukóz metabolizmus aránya meghaladja a mitokondriumok oxidatív kapacitását – pl. katecholamin adásakor, piruvát-dehidrogenáz károsodásában, respiratorikus alkalosisban. Sepsisben a vázizomzat kimerülése és a májba történő megnövekedett alaninbeáramlás megnöveli a piruvát képződést, és így megemelheti a laktátkoncentrációt. Ezzel a mechanizmussal létrejövő laktátkoncentráció-növekedés általában mérsékelt, 1–2 mmol/l közötti.

A mitokondriális anyagcsereutak defektusa szintén hozzájárulhat a laktátkoncentráció hypoxia nélküli megemelkedéséhez. Számos mediátor szabadul fel septicus shockban, mint nitrogén-oxid, tumornecrosis faktor, endotoxin, amelyek képesek direkt módon károsítani az oxigén metabolizmusát. Kísérletes peritonitisben a vázizomzat nagy energiájú foszfát koncentrációja szignifikánsan esett, és a laktátkoncentráció emelkedett annak ellenére, hogy a szöveti oxigenizáció normális volt. Egy letális endotoxaemia modellben az intracelluláris redoxpotenciál a szöveti hypoperfuziótól függetlenül változik. E megfigyelések klinikai jelentősége nem tisztázott. Septicus shockban szenvedő emberek vizsgálata során az oxigénellátás növelése nem eredményezte az oxigénfelhasználás növekedését és a laktátkoncentráció csökkenését, ami arra utal, hogy egy septicus betegeknél az oxidatív metabolizmus megromlását toxin idézi elő.

Másrészt, a laktátkoncentráció jelentéktelen emelkedése származhat a máj oxidatív kapacitásának megváltozása által előidézett csökkent clearance-ből. *Levrant és mtsai* nemrégiben kimutatták, hogy hemodinamikailag stabil septicus betegeknél a laktátszint mérsékelt – 2–3 mmol/l – emelkedése inkább a laktátelimináció megromlásának, mint a laktát túlprodukciónak volt az eredménye.

A vér laktátkoncentrációjának megemelkedése nem feltétlenül a regionális hypoperfusio jele. Ez a septicus shock speciális vonása, amennyiben erre az állapotra a szisztémás és microvascularis véráramlás eloszlásában észlelhető beható változás jellemző. Ha a splanchnicus terület hypoperfuziója bizonyított, de a laktátkoncentráció normális, a mért splanchnicus hypoperfusio áll kapcsolatban a megnövekedett mortalitással.

Mindezek ellenére, a laktát továbbra is egy nagyon egyszerű és hasznos mutatója a szöveti perfúzióknak septicus shockban. A laktátkoncentráció nemcsak a septicus shock miatti halálzással mutat korrelációt, hanem a laktátkoncentráció csökkenése a septicus shockból való sikeres felépülés jelzője is. Továbbá, a magas laktátkoncentráció fennállásának időtartama kiváló előrejelzője a többszervi elégtelenség kifejlődésének a súlyos sepsisben szenvedő betegeknél.

Összefoglalva, a vér laktát szintjének növekedése (3–4 mmol/l-t meghaladóan) a sepsisben fennálló szöveti hypoperfusio jelzője. A szervi perfusio következetes figyelése, és erélyes kezelés mielőbbi alkalmazása ajánlott, hogy megakadályozzuk az egyes szervek funkciójának további romlását és a halált. A hemodinamikailag stabil betegeknél, akikben nincs klinikai bizonyíték hypoperfuzióra, enyhe hyperlactaemia (2–3 mmol/l) inkább a képződés és clearance változását jelezheti, mint a sejtek hypoxiáját.

Fehér János dr.

## Toxicománia

**A cannabis káros hatásai.** Hall, W. és Solowij, N. (National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, Sydney 2052, Ausztrália): *Lancet*, 1998, 352, 1611.

A cannabis (ill. származékai) sok fejlett országban a legelterjedtebb tiltott szert jelenti – hatásai azonban még mindig nem kellően ismertek, ennélfogva erősen vitatottak. Ennek következtében nincs egységes álláspont afelől, hogy a szer tényleges, ill. potenciális használóinak az orvos milyen tájékoztatást adjon. A szerzők szándéka, hogy a testi és lelki egészségre kifejtett legvalószínűbb káros hatások összefoglalása által a problémával szembesülő kollégáiknak segítséget nyújtsanak.

A delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) és más hatóanyagokat tartalmazó preparátumokat a kender (*Cannabis sativa*) nőivarú példányából állítják elő. A marijuána a kender szárított virágzatából és leveleiből készül, THC-tartalma 0,5–5%. A hasis (2–20% THC) szárított kendergyanta és préselt virágzat keveréke, a hasisolaj hatóanyagtartalma 50% is lehet. A cannabisélvezet leggyakoribb formái a marijuánacigaretta („joint”) és a hasissal töltött vízpipa, ill. ezek füstje. Egy átlagos joint fél–egy g cannabis tartalmaz, ebből a THC-tartalom 20–70%-a kerül a füstbe, 5–25% biológiai hozzáférhetőséggel. Alkalmi fogyasztók 2–3 mg THC-től már „elszállnak”, a szerhez szokottak viszont akár napi öt jointot is elszívják.

A cannabisist az európai fiatalok közül sokan kipróbálják, az amerikaiak és ausztrálok közül pedig szinte mindenki – a használat azonban nem rendszeres és időben is korlátozott. Ritka az, aki húszas évein túl is szív marijuánát, a kipróbálóknak pedig csak 10%-a válik mindennapos, további 20–30%-a pedig heti rendszerességgel használóvá. Erős használatnak a mindennapos vagy majdnem ilyen sűrű fogyasztást tekintik (mivel a hatóanyag-tartalom nem adható meg pontosan). A tipikus erős cannabisifogyasztó – akiben a szer okozta testi és lelki károsodások leginkább kimutathatók – férfi, kevéssé iskolázott, egyidejűleg rendszeresen alkoholizál és dohányzik, valamint egyéb kábítószereket (amfetaminszármazékok, hallucinogének, opioidok stb.) is fogyaszt.

A cannabis akutan eufóriát, ellazult állapotot, a felfogás és időérzék torzulását okozza, az érzéki benyomásokat pedig felerősíti. Társas környezetben bőbeszédűséget, „ragályos ne-

vetést" idéz elő. A fő kellemetlen hatásai – melyek leginkább tapasztalatlan kipróbálókon vagy szokatlanul nagy adag esetén jelentkeznek – a szorongás és pánikérzet (mely sokakat visszariaszt a további fogyasztástól). A THC (akár füsttel beszívva, akár – ez ritkább – lenyelve) gyorsan és tartósan megnöveli a pulzusszámot, és befolyásolja a vérnyomást – mint-hogy azonban legtöbb fogyasztó fiatal és testileg egészséges, ennek jelentősége nincs (tolerancia alakul ki, ld. alább). A cannabis akután kevésbé toxikus, emberben halálos mérgezés nem ismert.

A cannabiszármarékok legveszélyesebb hatása, hogy dóziszfüggően károsítják a járművezetést, gépkezelést stb. során szerepet játszó kognitív és viselkedési funkciókat – annál inkább, minél bonyolultabb a feladat és minél kitartóbb figyelmet igényel. A „rekreációs” cannabisdózisok hatása autózsimulátorban a 0,7–1 ezrelékes véralkoholszint hatásához volt hasonló – tényleges forgalmi helyzetben azonban a funkciókárosodás mérsékeltebb, minden bizonnyal azért, mert a jointszívók inkább tudatában vannak befolyásolt állapotuknak, és kevésbé autóznak kockázatosan, mint az ittas vezetők. A cannabisfogyasztásnak a balesetek gyakoriságára tett hatását nehezen megítélhetővé teszi, hogy a cannabishatás alatt gépkocsit vezető személyek rendszerint alkoholos hatás alatt is állnak. A két hatás közelítőleg additív, ennél fogva a cannabishatás a járművezetésre gyakorolt fő hatása a gyakran együtt fogyasztott alkohol hatásainak felerősítése lehet.

A szer krónikus hatásainak egy része a cannabisfüsttől köthető. A füst in vivo és in vitro mutagén és feltételezett karcinogén. Kísérleti állatokban károsítja az immunrendszert, ez a hatás azonban emberben nem kimutatható. A káros légzőszervi hatások viszont vitán felül állnak: a rendszeres marijuána-, ill. hasiszívók az idült hörghurut összes tünetét mutatják. A vizsgálatok szerint a cannabiszívókban a légzésfunkció romlása, a hörghurut és a légutak hisztopatológiai képe súlyosabb, mint a csak dohányt szívókban, a kétféle füst hatása pedig összeadódik. A cannabiszívás szájüregi és légúti karcinogén hatását fiatal felnőttekben mutatták ki – egy olyan korosztály-

ban, ahol az ilyen daganatok még az erősen dohányzóknak és alkoholizálóknak is ritkák(!!!). A cannabiszármarékoknak az emberi reprodukcióra és a terhességre gyakorolt hatásait nehéz egyértelműsíteni, mivel a terhességük idején is marijuánát szívó nők hajlamosak egyéb szereket (alkohol, dohány, tiltott drogok) is fogyasztani, továbbá iskolázottsági és táplálkozási viszonyaik is eltérnek az átlagostól. A cannabisfogyasztás a születési súly csökkenését okozza, valamint bizonyos elmaradást a fejlődésében – de nem olyan mértékben, mint az anyai dohányzás. Bizonyos gyermekkorú rosszindulatú daganatok és az in utero cannabisexponáció kapcsolatát is feltételezik, az összefüggés bizonyítása azonban még hátra van.

A rendszeres serdülőkori cannabisfogyasztás és a középiskola be nem fejezése, ill. gyakori munkahelyváltás közötti kapcsolat látszólag kétségtelen – a követései vizsgálatok azonban kiderítették, hogy a marijuánára komolyan rászokó tizenévesek iskolai teljesítménye már előzőleg gyengébb volt. Az USA-ból származó általános tapasztalat, hogy a tipikus „drogkarrier” cannabiszármarékokkal kezdődik, és valamely kemény droghoz vezet el – az összefüggés lényege azonban nem a cannabis hatása: egyes fiatalok nehezen kezelhető, a sorból kilógó volta az, ami őket a cannabis és más tiltott drogok fogyasztása irányába tereli; és ha egyszer kapcsolatba kerültek a kábítószeres közösséggel és a piaccal, valószínűbb, hogy más szereket is kipróbálnak.

A rendszeres cannabisfogyasztókban a szer központi idegrendszeri és vegetatív hatásaival szemben tolerancia fejlődik ki. Függőség csak kb. minden tizedik használóban alakul ki. A kognitív funkciókra – figyelem, memória, információk rendszerezése – tett hatásai jóval enyhébbek, mint az alkohol hasonló hatásai; jelenleg nem ismert, hogy ezek a hatások mennyiben akadályozzák a mindennapi életvitelt, ill. hogy mennyiben maradandóak. A THC nagy adagban átmenetileg pszichotikus tüneteket okoz. Fennálló hajlam esetén elősegíti a szkizofréniás tünetek felszínre jutását, de önmagában nem növeli a pszichózisincidenciát. A cannabisfogyasztás és a korai halálozás között,

különös tekintettel az erőszakos, ill. kábítószer-fogyasztással egyébként összefüggésbe hozható halálozásra, többen kíséreltek meg összefüggést kimutatni, egyértelmű végkövetkeztetés azonban nem született.

A cannabiskészítmények átlagos THC-tartalma az utóbbi évtizedekben minden valószínűség szerint megnőtt (pontos adatok nem állnak rendelkezésre). Ennek egészségügyi kihatásai összetettek. A naiv próbálkozókban nagyobb a kellemetlen pszichológiai hatások valószínűsége, és ez visszariaszthat a további használatától; a rendszeres fogyasztók esetében viszont megnő a függőség kialakulásának, a kábult állapotban okozott gépkocsibaleseteknek, és a pszichotikus tünetek fellépésének az esélye.

Záró gondolatukban a szerzők hangsúlyozzák, hogy a cannabiszármarékok hatásaival kapcsolatos bizonytalanság ne tartsa vissza a gyakorló orvosokat attól, hogy tájékoztassák a szerrel élő betegeiket a legfontosabb káros hatások tekintetében, melyek tehát:

- a gépkocsibalesetek fokozott valószínűsége cannabishatás alatti vezetés esetén, különösen pedig egyidejű cannabis- és alkoholfogyasztás mellett;

- a tartós marijuanaszívás légzőszervi károsító hatásai, főleg dohányzással együtt;

- a függőség kialakulásának veszélye mindennapos használat esetén;

- a tartós használat okozta finom kognitív károsodás.

[Ref.: A jelen magyar helyzetre való tekintettel szabadjon ajánlanom, hogy mindenki, aki csak teheti, a – tömör, tartalmas, jól követhető – cikket teljes terjedelmében olvassa el.]

Papp András dr.

**Extasy okozta rövid gyomor artéria perforáció.** Williams, A. és mtsai (Bromley District Hospital, Bromley BR2 9AJ): J. R. Soc. Med., 1998, 91, 541.

A 3,4-methylén-dioximetamfetamin (MDMA) vagy 'Extasy' okozta fatális reakciók közé tartoznak az arrhythmia, a fulmináns hyperthermia, a convulsiók, a disseminált intravasculáris coagulatio, a rhabdomyolysis, az akut veseelégtelenség és a hepatotoxicitás. A nem fatális reakciókat a

psychosis és a depressio jelentik. A vascularis szövődmények igen ritkák.

A 23 éves fiatal férfi hirtelen felépő, hátfájdalmat, igen erős epigastriális fájdalmat jelzett, hányt. A panaszai kezdetét megelőző éjszaka „ecstasy”-t szedett. Korábban cannabis szívása miatt került felvételre. Más drogot negált, alkoholt csak alkalmanként fogyasztott.

A vizsgálat alatt shockos állapotban volt: pulzus: 140/min, RR: 78/72 Hgmm. A has feszes, a bélhangok nem hallhatók, a rectalis digitalis vizsgálat negatív. Láztalan, leucocytosisos ( $27,7 \times 10^9/l$ ). A serum elektrolitok szintje normális, ez alól csak a kreatinin képez kivételt. A májfunkciók enzimek, csakúgy, mint a vérgáz értékek, a normális tartományban. A mellkas-rtg. nem mutat rekesz alatti szabad levegőt.

A resuscitációt követő laparotomia 500 ml vért talált a hasüregben, az egyik rövid gyomorarteria rupturájának következtében. Az artériát elköttették és szövettani vizsgálatra mintát vettek. A postoperatív felépülés eseménytelen volt. A szövettani vizsgálat egy normális, közepes nagyságú artéria rupturájából eredő, az omentalis zsírszövetbe törő interstitialis haemorrhagiát mutatott. Aneurysma, illetve vasculitis jeleit nem találták (sem autoantitesteket).

A gyomor artériák spontán rupturája igen ritka, polyarteritis nodosa, illetve Wegener-granulomatosis kapcsán számoltak be ilyen eredetű vérzésről. Az irodalomban eddig cocaine, valamint amfetamin abusus következményeként írtak le subarachnoidalis vérzést. Egy esetben jeleztek MDMA használatát követő vérzést, berry (bogyó) aneurysma jelenlétében. Az MDMA szimpatikus idegrendszer mediálta vérnyomásemelkedést okozhat. A szerzők úgy vélik, ha a MDMA tehető részben vagy teljesen felelőssé az artéria rupturájáért, akkor a vérzés szövődmény fellépésére látszólag egészséges artériáknál is számolni kell.

Hagymási Krisztina dr.

## Alkoholológia

**A citokrom P450 2 EI indukálhatósága és a hidroxietil szabadgyök-képződés alkoholistákban.** Dupont, I. és

mtsai (Dept. of Medical Sciences, University of Torino, Italy): *J. Hepatol.*, 1998, 28, 564.

A máj mikroszomális P450 enzimrendszerében CYP2E1 izoenzim indukálódik nagy mennyiségű és/vagy tartós etanol fogyasztása során. Állatkísérletekből ismert volt, hogy a CYP2E1 indukciója hatással van a máj oxidatív károsodására, mivel az etanol a méregtelenítés során képződő  $H_2O_2$ -vel reakcióba lépve 1-hidroxietil szabad gyököket képez.

A cikk szerzői igazolják, hogy az 1-hidroxietil szabad gyök emberben is keletkezik. A CYP2E1 indukció igazolására a klóroxazon oxidációját vizsgálták. Az 1-hidroxietil szabad gyök és a malondialdehid proteinekkel képzett adduktjai immunreakciókat váltanak ki. Meghatározták az 1-hidroxietil gyök és a malondialdehid-protein adduktokkal szembeni antitest titeret 51 alkoholista betegben, és azt kapták, hogy az alkoholos páciensek 78%-ában (40 fő) a klóroxazon oxidációja megnőtt, jelezve a CYP2E1 indukcióját, míg 11 fő esetében ez a titer a kontrollértéken maradt. Az IgG reaktív hidroxietil-protein addukt nem jelent meg azokban az alkoholistákban, ahol a CYP2E1 indukció hiányzott. A malondialdehid-protein addukt ellen termelődő IgG megjelent mind a CYP2E1-it indukáló, mind nem indukáló páciensek esetében.

A vizsgálatok alapján megállapították, hogy a klóroxazon oxidáció szignifikánsan alacsonyabb volt a klinikai tüneteket nem produkáló esetekben. Feltételezik, hogy az 1-hidroxietil szabad gyök képződése emberben is hozzájárul az alkoholos májbetegség kialakulásához.

Blázovics Anna dr.

## Egészségmegőrzés

**USA testsúly-vezérfonal: a cardiorespiratoricus fitness is fontos?** Lee, C. D., Jackson, A. S., Blair, S. N., *Int. J. of Obesity*, 1998, 22 (Suppl. 2), 2.

Mivel nem ismertek a különböző testsúly tartományok és a cardiorespiratoricus fitness különböző szintjeinek hatásai az egészségre, ezért a szer-

zők munkájukban kiértékelték az USA 1995-ös testsúly-vezérfonalát a fitness tükrében.

21 856 férfit (30–83 év között) követtek. 8,1 év alatt 427 haláleset történt (144 CVD, 143 rák, 140 egyéb). Cox szerint értékelték a cardiorespiratoricus fitness, BMI, össz- és a CVD halálozás viszonyát. Azt találták, hogy azoknak a férfiaknak, akiknek a BMI-je 19,0–25,0 volt, és nem voltak fittek, az összhálozási veszélye 2,3-szorosára nőtt összehasonlítva a fitt férfiakéval ebben a BMI csoportban (referenciakategória). Ha a nem fitt férfiak másik BMI csoportját nézték (25,0–27,8), az összmortalitás kockázata szintén nagyobb volt a fitt férfiakéhoz képest. A fitt és túlsúlyos férfiak (BMI több vagy azonos 27,8-cal) összmortalitási rátája hasonló volt a normál súlyú és fitt férfiakéhoz (BMI 19,0–25,0) és az összmortalitásuk kockázata alacsonyabb fokú volt, mint a nem fitt és normál súlyú férfiaké. A normál súlyú és fitt férfiak CVD okozta mortalitása volt a legalacsonyabb, még a nem fitt és túlsúlyos férfiak CVD-mortalitása volt a legmagasabb. Nem fitt férfiak CVD-mortalitása lényegesen magasabb volt, mint a fitt férfiaké az összes BMI csoportban.

Következtetésük szerint a nem fitt férfiak össz- és CVD-mortalitása magasabb a fitt férfiakénál. A normál súly egészségre kifejtett előnyös hatását úgy látszik a cardiorespiratoricus fitness szintje jelentősen befolyásolja, ezért ennek szellemében felül kellene vizsgálni az USA 1995-ben közzé tett testsúlyra megadott iránymutatásait. (Hiába vagy normál súlyú, ha fitt nem.)

Rodé Magdolna dr.

## Orvostörténelem

**5300 évvel ezelőtt a jégember természetes hashajtókat és antibiotikumokat használt.** Capasso, L. (Department of Anthropology, National Archeological Museum, Chieti, Italy): *Lancet*, 1998, 352, 1864.

A szerző a lap „levelezés” rovatában beszámol az 1991-es szeptemberi archeológiai eseményekről Észak-Olaszországban (Dél-Tirol), ahol a



globális felmelegedés következtében a Val Senales gleccser vége visszahúzódott és egy 5300 év előtti jégember mumifikálódott testét tárta fel. A tetem rendkívül jól konzerválódott, mert a halál után az Alpok szele és a fagy gyorsan kiszárította, majd az örök jég magába zárta.

Az ember maradványait személyes ingóságaiával együtt találták meg, amely a következőkből állt: szalmával kibélelt bőrcipő, bőrruházat, növényből szőtt köpeny, medvebőr sapka, szárított szarvashúst és aszalt szilvát tartalmazó batyu, finoman kidolgozott nyírfakéregtáska, fa íj, bőrtégez

több nyíllal, kovakőpengés kés és fanyelű, rézpengés balta.

A jégember tetovált. Párhuzamos vagy keresztező egyenes bemetszéseket készített, amelyeket növényi keverékkel tömött be. A tetovációk többsége az arthrosisos ízületek felett volt feltehetően a fájdalmak ellen.

Találtak még a múmia mellett kettő darab dió nagyságú parafadugóhoz hasonló tárgyat, az egyik át volt fúrva és bőrszíjhoz kötve. Paleobotanikusok szerint a Piptoporus betulinus elfásult termései, tapló gombák. E növény toxikus gyantákat tartalmaz. Egyik aktív összetevője az aci-

dum agaricum, amely erélyes, de rövid ideig ható hashajtó. Van még benne a metazoákra ártalmas olaj és a mycobactériumok elleni antibiotikum is.

A jégember rectumában Trichuris trichiura petéket mutattak ki, amelyek hasfájást és idővel anaémiát okoznak. Utóbbira lehet következtetni a múmia harántcsíktolt izomzatának alacsony vastartalmából.

A gomba felfedezése arra utal, hogy a jégember tudott a bélparazitáiról és Piptoporus betulinussal küzdött ellenük.

Kollár Lajos dr.

### M. Augustin–V. Schmiedel: Természetgyógyászati kézikönyv I. és II. kötet

A német orvosok által írt könyv megjelentetésével segítséget kívánt nyújtani a kiadó azon szakembereknek, akik a „nyugati orvoslás” eszközei mellett természetes gyógymódokat is kívánnak alkalmazni napi gyógyító munkájuk során. Az első kötetben az általánosabb fogalmak, terápiák rövid leírása, valamint a különböző diagnosztikai módszerek szerepelnek. A második kötetben az adott természetgyógyászati ág gyakorlatának részletes leírását, a fitoterápiával kapcsolatos tudnivalókat, a homeopátia összefoglaló táblázatát, továbbá néhány magyar vonatkozású ismeretet talál az olvasó.

Ajánljuk a könyvet az *orvostanhallgatónak*, aki szeretne megismerkedni a komplementer medicinával is, a *gyakorló orvosnak*, aki már ismeri és alkalmazza ezen gyógyítási mód egy-egy ágát, de összefoglaló művel magyar nyelven még nem találkozott, az *orvosnak*, aki szimpatizál a természetgyógyászattal, de ismeretei még csak felszínesek, a *természetgyógyásznak*, aki vizsgájára való felkészülése során haszonnal forgathatja e köteteket.

Ár: I. kötet 2200,- Ft,

II. kötet 2500,- Ft.

A könyv megvásárolható a **Springer Kuckóban** (Budapest II., Kapás utca 22.), a **Springer Pavilonban** (Budapest XII., Kútvízlgyi út 4.) és közvetlenül a **kiadóban** (Budapest VIII., Múzeum utca 9.), valamint az orvosi szakkönyvesboltokban.

#### Springer Orvosi Kiadó

1088 Budapest, Múzeum utca 9.

Postacím: 1327 Budapest, pf. 94.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775



Springer

#### Megrendelőlap

(OH 99/9.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az *Augustin–Schmiedel: Természetgyógyászati kézikönyv I. kötetét* ..... példányban,

2200,- Ft/pld. áron, valamint *II. kötetét* ..... példányban, 2500,- Ft/pld. áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

Tudomásul veszem, hogy a felmerülő postaköltséget a kiadó rám terheli.

Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilapnak előfizetője vagyok, ezért vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

.....  
aláírás

---

**Furon<sup>®</sup>**

---



# **CSAK 20 FILLÉR?**

A furosemid hatóanyagú tabletták között, jelenleg a Furon tabletták 40 mg 50-szeres kiszerezése kínálja a legalacsonyabb napi kezelési költséget. 90%-os támogatottság mellett a betegnek – tablettánként – a különbség tényleg “csak” 20 fillér, de az OEP és így közvetve mindannyiunk számára – tablettánként – már 1,80 Ft a megtakarítás.

A PharmaFelax 1998 november végi adatai szerint, 90%-os támogatás mellett, havonta átlag 3.161.417 db furosemid hatóanyagtartalmu tabletták fogyott.

Amennyiben a Furon tabletták 40 mg 50-szeres kiszerezését alkalmaztuk volna, 11 hónap alatt 62.013.456,-Ft-ot tudtunk volna megtakarítani és más, súlyos betegség kezelésére fordítani.

Ennyit jelent “csak” 20 fillér különbség.

---

**ratiopharm**

---

**Szállási Árpád:**  
**Orvostörténeti mozaikok**  
*Pulmo-Dent Bt., Esztergom,*  
 1998. 210 oldal, számos fénykép

Sok egészségügyi intézménynek van rendszeres kiadványa. Ezek közül kiemelkedik a Magyar Orvosi Kamara Esztergomi Szervezete által 1991-ben indított, havonta megjelenő „Kór-lap”. Országosan elismert rangját nagyrészt annak is köszönheti, hogy Szállási Árpád, a kiváló tollú és lexikális tudású orvostörténész rendszeresen publikál az újságban. Ezeket a cikkeket rendezte és kötötte csokorba Osvai László szerkesztő.

A „mozaik” 70 gyöngyszemből áll össze. Az első (Érdemes-e az orvostörténetet ismerni?) sok érvel, nagy szavak nélkül fogalmazza meg az íráskor hasznosságát, „hogy hatékonyabbá váljék hivatásunk”. – A „Hippokratész esküje” a perikleszi aranykorba helyezve ismerteti az „isteni Mester” főbb műveit és szó szerinti fordításban az esküt, a következő fejezet pedig Szállási görögországi előadása alapján „Hippokratész Magyarországon” címmel Zsámboky János, Pápay Páriz Ferenc, Hornyánszky Gyula és mások idevágó munkásságát.

Olvashatunk a Magyar Orvosi Kamara előtörténetéről, az első (225 éves) hazai egészségügyi jogszabálygyűjteményről, az esztergomi Kolos Kórház centenáriumáról és névadójáról, több dolgozatban Nobel-díjasokról, a Nobel-díjról, ezen belül azokról a magyar kiválóságokról (Fodor József, Hőgyes Endre, Jeney Endre, ifj. Jancsó Miklós), akiket méltánytalanul mellőztek. Megismerhetjük Kőrösi Csoma Sándor, Balassa János, Lumniczer Sándor, Szent-Györgyi Albert, Selye János, Johan Béla, a két Jancsó, a Korányiak, Haynal Imre, Sántha Kálmán, Hugonnai Vilma, Batthyány-Strattman László, a '48–49-es szabadságharc forradalmi és emigráns orvosainak, valamint néhány világhírű magyar orvos (Duka Tivadar, Szenger Ede, Thanhoffer Lajos, Kepes Gyula) életútját.

Helyet kap a kötetben a középkori medicina, az egyházak és a kórházak, a misztikus gyógymódok, a halotthamvasztás, őseink gyógyító szokásai, a magyarság demográfiai drámája, a millennium számos orvosi eseménye, valamint az injekció, a kopogtatás és hallgatóság, a penicillin, a kortizon, az inzulin, a magyar morfingyártás, az EKG története. Szép dolgozatokat olvashatunk a belgyógyászat, a sebészet, a gyermekgyógyászat, a röntgenológia, a dermatovenerológia, a narkózis, a „morbus hungaricus” históriájáról.

További élvezetes olvasmányok: Antall József és az orvosok, Széchenyi személyisége orvosi szemmel, Babits halálának ötvenedik évfordulójára, Semmelweis a szépirodalomban, Németh László emlékezete és az öt nyelven beszélő magyar orvos-költő (Szirmai Endre). Esztergom négy neves orvosától (Tábori Lajos, Bense Imre, Zágonyi László, Mohos J. Zoltán) vesz búcsút a következő rész, majd a szerkesztő Osvai László „Beszélgetés Szállási Árpáddal” c. dolgozata zárja a kötetet.

A kitűnő összeállítás értékes darabja az orvostörténeti munkáknak és amint az Előszó megfogalmazza: „a közölt írások nemcsak az egészségügyben dolgozók számára, hanem szélesebb körben is hasznos, élményt adó ismeretanyagot nyújtanak”.

Lampé László dr.

## Ki kicsoda az egészségügyben?

*Kórház Tender kiadás, 1998.*

„Az információ pénzben nehezen kifejezhető értékű, ám nélkülözhetetlen kincs mindenki számára”, írják a szerkesztők a bevezetőben. Megfogalmazhatjuk a másik oldalról is: nagy bosszúság, és napi munkánkat hátráltatja, amikor egy-egy címért föl kell dűlnünk iratainkat, levelezésünket. Gyakorló orvosnak nem kell magyarázni, mit ér egy jó címtár, kórházak, intézmények pedig percenként szorulnak rá rendelkezéseiknél, tájékozódó munkájuknál. Ezért üdvözölhetjük örömmel, hogy olyan címtár került az egészségügyi keze ügyébe, amely a szakma lényegében minden vonatkozását átöleli, minden fontos benne van.

Minden címtár annyit ér, amennyire megbízható, azaz amennyire adatai érvényesek. A kéziratot 1998. július 15-én zárták.

A kiadvány A4-es nagyságú gyűrűskönyv, aminek az az előnye, hogy a lapok cserélhetők, és a kiadó ígéri, hogy rendszeresen megújítja az adatokat beillesztendő lapokkal.

Nézzük, a gyakorlatban hogy használható a munka?

Természetes, hogy egy ilyen átfogó, 528 oldalas címjegyzék nem arra való, hogy magunkkal hordjuk. Fölvettem, hogy a jövőben adjanak ki regionális kis zsebkönyveket, de megtudtam, hogy ezt a célt szolgálja majd a december elején megjelenő CD, ahol a kereső program lehetővé teszi, hogy egyetlen beírással rátaláljunk a keresett adatra. (Pl. „Vác, Kórház” és az Enterrel már a képernyőn vannak a Já-

vorszky Ödön Kórház adatai. Ezekkel máris végezheti műveleteit).

Az első 320 oldal foglalkozik az egészségügyi intézményekkel: kórházak, rendelőintézetek, szociális intézetek, gyógyszerárak találhatóak meg megyék szerinti csoportosításban. A fejezet előtt jó tárgymutató található.

A kórházaknál – s ez igen fontos – a cím, E-mail, telefonszám mellett felsorolja az igazgatóság tisztviselőit név szerint, telefonszámmal, és az osztályvezetők nevét, az osztály ágyszámát. Több telephely esetén ezek címét és telefonját is megadja.

Miért nem részletezik ilyen formában az Egészségügyi Minisztériumot, hiszen velük is számos megtárgyalandó ügy van az intézményeknek? Ugyanezt kifogásolom a budapesti és megyei önkormányzati hivatalok esetében is, nem is beszélve arról, hogy teljesen kimaradt a budapesti kerület egészségügyi és szociális osztályok vezetőinek neve. (Ezeket a megjegyzéseket a censor nem akadékoskodásból teszi, hanem a segítség szándékával: saját napi munkájából ismeri, milyen gyakran kell ügyintézéskor hozzájuk fordulni, s akkor nagy előny, ha rögtön név szerint kereshetünk valakit.) Szóbeli közlésből értesültem, hogy ezek költség és terjedelmi korlátok miatt maradtak el, de terveznek ilyen pótlapokat, ezeken a társadalombiztosítás központi és megyei irányító szerveinek az adatai is szerepelnének. A CD-n nyilván egyszerűbb lesz ennek megoldása.

Nem egészen világos a 142 oldalon megadott „Magánorvosi Rendelő és Klinika”. Nyilván nem ennyi „klinikáról” van szó. Amellett meg kellene adni a valóban magánorvosi szakrendelőket vagy klinikákat működő intézetek nevét! Ahogy a gyógyszerárak egy részénél megtörténik. (Ennek is utánakérdeztem, magyarázata az, hogy adatkerő lapokat küldtek ki, azok szerepelnek, akik ezeket visszaküldték.)

Nagyon hasznos a tematikus szakági mutató, ahol könnyűszerrel megtaláljuk, hogy pl. anaesthesiához szükséges laringoszkópot melyik cég forgalmaz, s utal az oldalszáma, ahol a cégek tevékenységéről részletes tájékoztatót kapunk. Ugyanígy az implantatumokról, egyszer használatos eszközökről, laserekről, laborfelszerelésről stb.

Javaslatom: A következő átdolgozásban érdemes lenne az oldalakat nem folyamatosan számozni, hanem decimálisan, az egyes témáknak betűjelzést adni, s akkor pl. a B blokkot külön számozni, vagy B 1., B 2., B 2.2. stb. Így egyszerű a későbbi kiegészítés.

Az összeállítás nagy segítségére lesz minden egészségügyi intézménnyel és céggel kapcsolatot tartó orvosnak.

Hankiss János dr.

## HÍREK

### Meghívó

A Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság IV. Nemzeti Kongresszusát nemzetközi részvétellel 1999. május 28–29-én rendezni Balatonaligán

A kongresszus főtémái:

- Rokokantság, egészségbiztosítás,
- Cardio-pulmonalis betegségek,
- Emésztőrendszeri betegségek,
- Rosszindulatú daganatok,
- A prevenció biztosításorvostani vonatkozásai,
- Kockázatelbírálás aktuális kérdései,
- Szabadon választott előadások.

A kongresszus helyszíne: Balatonaliga, „Club Aliga” Hotel

A kongresszusi jelentkezéseket és az előadások kivonatának beküldését a MÉBOT titkárságára kérjük Dr. Lengyel Gabriella főtitkár, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46., Tel./Fax: (1) 317-4548.

Részletes felvilágosítást is a kongresszusi titkárság ad.

Az abstractok beküldési határideje: 1999. március 15.

### Pályázati eredmény

A Társaságunk által meghirdetett pályázaton az alábbi kollégák nyertek díjat:

Dr. Antal Albert, Budapest,

Kullman Tamás, Budapest,

Dr. Sulyok Endre, Pécs.

Utazási támogatásban részesültek:

Dr. György Katalin, Budapest,

dr. Komocsi András, Pécs,

Majnik Judit, Vác,

dr. Nádasi Edit, Pécs,

dr. Temesvári Péter, Budapest.

Dr. Temesvári I. Péter  
elnök  
Magyarországi Franciabarát  
Orvosok Társasága

### Tisztelt Kollégák!

Az „Association le Pont Neuf” szervezésében ismét lehetőség nyílik franciaországi (Párizs és környéke) kórházi gyakorlaton részt venni 35 éves kor alatti szakorvosok (2–3 hónap időtartam) és fiatal orvosok és végzős medikusok (1 hónap időtartam) számára.

Az Alapítvány biztosítja a kinti szállást, étkezést és némi pénzben (általában kb. 1500 FF/hó).

A gyakorlatok szeptember közepén kezdődnek, ettől lehetőség szerint ne térjenek el.

Jelentkezési határidő: április 15.

A jelentkezési űrlapot a SOTE II. Gyermekklinika oktatási titkárságán lehet átvenni (tel.: 215-13-80/2892).

További információ: Dr. Pásztélyi Zsolt egyetemi tanársegéd (06-20-9651-804).

A Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság (MAKIT) XXVII. Kongresszusa – Szeged 1999. május 26–28.

A kongresszus fő témái és munkaterve:

– Allergiás bőrbetegségek (május 26.)

– Allergiák sokszervi megjelenése/Multiorgan atopiás betegségek (május 27.) (Joint Symposium az EAACI-val közösen, angol nyelven)

– Infekció és atópia. Neuropsychimmunológia (május 28.)

A kongresszus témaköréhez kapcsolódóan előadás és poszter-bemutató jelenthető be. A szervezők a rendelkezésükre álló címlistákra eljuttatják a részletes értesítést.

Szervező Bizottság, további tudományos információk:

SZOTE Bőrgyógyászati Klinika, Dr. Kemény Lajos e. docens, 6701 Szeged, Pf. 480. Tel.: (022) 455-252, Fax: (62) 455-954

E-mail: KL@derma.szote.u-szeged.hu

Szervező iroda, általános információk:

Congress&Hobby Service 6701 Szeged,

Pf.: (022) 455-252, Telefon: (62) 484-531,

Fax: (62) 484-532

E-mail: congress@mail.tiszanet.hu

Információk az Interneten:

<http://www.tiszanet.hu/~congress/makit99/index.htm>

### A Debreceni Orvostudományi Egyetem

1999. évi továbbképző tanfolyamainak – szakorvosoknak és szakorvos jelölteknek – részletes ismertetése az Egészségügyi Közöny XLVIII. évfolyam 5. szám 423. oldalán és interneten <http://www.dok.hu> olvasható.

Jelentkezés: Debreceni Orvostudományi Egyetem, Tanulmányi Osztály

4012 Debrecen, Pf. 15. Nagyerdei krt. 98.

Tel.: (52) 411-600/4792 Erdődy Zoltánné  
A közönyben megjelent jelentkezési lappon.

A Nemzetközi Pető Intézet 1999-ra is meghirdeti tavaszi szakmai továbbképző kurzusait.

#### 1. Információs kurzus a konduktív nevelés témaköréből

A KN története és rendszere. Az egyes életkorokra és tünettípusokra jellemző KN-i specifikumok. A KN-i vizsgálat. A KN hazai és nemzetközi hálózata.

Időpont: április 12–16.

#### 2. A korai életkornak konduktív nevelése

A KN bemutatása, alapelvei, a CP modern értelmezése. A KN korai indikációja, preventív szerepe. Bemutató foglalkozások és konzultációk.

Időpont: április 19–23.

#### 3. Iskoláskorúak konduktív nevelése

Az iskoláskorúak helye a KN-i rendszerben. Tanulási stratégiák mozgássérült gyermekeknek. Fejlesztési lehetőségei a KN-i programban. Epilepszia. Ortopédiai problémák, segédeszközök. Íráselőkészítés és írástanítás folyamata a különböző diszfunkciókban.

Időpont: április 19–21.

#### 4. A konduktív nevelés és a felnőttkor

Felnőttek a KN-i rendszerben. Agydaganat, trauma utáni állapot, mozgás és beszédzavarok. A gyógyszerbeállítás jelentősége, neurológiai aspektusok.

Időpont: április 19–23.

Jelentkezés: Mozgássérültek Pető András Nevelőképző és Nevelőintézete, Marketing Osztály, 1125 Budapest, Kútvolgyi út 6. telefon: 224-1521, E-mail: [fodor@mail.peto.hu](mailto:fodor@mail.peto.hu)

### Az EU K + F politikája és Magyarország integrációs törekvései

A tanfolyam az OMFVB védnöksége alatt kerül megszervezésre. (A)

Tanfolyamvezető: Nyíri Lajos, okl. villamosmérnök

Elmélet: 15 óra

Díja: 25 500 Ft

A tanfolyam célja: átfogó képet adni az EU K+F politikájáról, továbbá Magyarországgal ezzel összefüggő integrációs lépéseiről.

Főbb témakörök: Az európai sokoldalú K+F intézményrendszer (EU, COST, EU-REKA, CERN, EMBO, ESF, ESA) áttekintése, ezek kapcsolata az EU-val, illetve az Európán kívüli világgal, továbbá Magyarország viszonya ezekhez. Az EU kutatási aktivitásának részletes ismertetése, mind történelmileg, mind pedig a jelenlegi stratégiát illetően. A hallgatók megismerkednek a kérdéskör jogi, pénzügyi, szakmapolitikai vonatkozásaival. Betekintést kapnak az EU K+F politikájának és egyéb szakmapolitikáinak harmonizálási törekvéseibe. Megismerkednek az 1999. január 1-jén induló új. 5. kutatási és technológia fejlesztési keretprogram filozófiájával, szerkezetével, politikai célkitűzéseivel, a menedzselés szakmai kihívásaival. Külön fejezetben kerül ismertetésre a magyar EU csatlakozás K+F-re vonatkozó. 1990 óta tett intézkedései, illetve a várható trendek, továbbá a teljes integráció hazai K+F politikára gyakorolt hatásai.

Az előadók a téma hazai ismerői és művelői.

A hallgatók jártasságot szereznek: Az európai és az EU K-F akciók labirintusában való eligazodásban, továbbá megismerik a magyar törekvéseket, illetve integrációs kihívásokat.

Javasolt résztvevők: K+F politikával foglalkozók, az európai K+F rendszerrel átfogóan foglalkozó szakemberek, kutatóintézeti és felsőoktatási közép- és felső vezetőik, vállalati menedzserek.

Részvételi feltétel: felsőfokú végzettség.

Megjegyzés: A részvételi díj tartalmazza a tanfolyami segédletek árát is.

Jelentkezés: BME MTI, Lente Istvánné,

tel.: 463-2957, Fax: 463-2470.

### Hogyan pályázzunk az EU kutatási programjaihoz?

Tanfolyamvezető: Nyíri Lajos okl. villamosmérnök

Elmélet: 12 óra

Gyakorlat: 3 óra

Díja: 26 800 Ft

Magyarország várhatóan 1999. elejétől teljes joggal vehet részt az Európai Unió 5 Kutatási és technológia-fejlesztési keretprogramban. Ez új pénzügyi forrásokat is megnyit a hazai kutatóhelyek és vállalkozások számára, a megfelelő intézményi és személyi felkészülés nélkül, azonban ezek csupán csak elvi lehetőségek maradnak. Az EU kutatási pályázati tevékenysége ugyan követi a nagy nemzetközi „szokásokat”, azonban azok ismerete önmagában nem elegendő a sikeres pályázáshoz.

A tanfolyam célja: gyakorlati ismeretek átadása és készségek kialakítása, fejlesztése az EU 5. KTF keretprogramban történő sikeresebb pályázati tevékenység érdekében.

Főbb témakörök: a keretprogram egyes akcióinak részletes ismertetése, várható pályázási filozófiája és mechanizmusa. A pályázatok írásával kapcsolatos szempontok, feltételek, információ-források és azok elérhetőségi paraméterei. Az előadók a téma hazai elismert szakértői, illetve korábbi sikeres pályázók.

Gyakorlat: információ-elérés Interneten, pályázati űrlapok kitöltése.

A hallgatók a tanfolyam során megszerzik a későbbi önálló pályázati tevékenységükhöz szükséges alapismereteket.

Javasolt résztvevők: Kutatóintézetek és felsőfokú intézmények, vállalkozások kutatási pályázással foglalkozó szakemberei, pályázat-menedzseléssel foglalkozó irodák munkatársai.

Részvételi feltétel: Felsőfokú végzettség. Az angol nyelv alapfokú ismerete előnyös. Megjegyzés: A tanfolyamot vagy három alkalommal, szombat délelőtt (H), vagy öt alkalommal, hetenként egyszer, munkanapon (de vagy du.) tartjuk meg (A). A részvételi díj tartalmazza a tanfolyami segédletek árát is.

Jelentkezni lehet: BME MTI, Lente Istváné, tel.: 463-2957, fax: 463-2470.

FDA néven új háziiorvosi programot fejlesztett ki orvos konzulensek segítségével a GeoCAD Kft. A program a napi feladatok teljeskörű támogatásán kívül teljes gyógyszeradatbázist, teljes BNO/OENO kódtáblát, országos település- és irányítószám jegyzéket tartalmaz. Antibiotikum hatásspektrum, gyógyszerinterakciók laborreferenciák és mintavételek, betegstatistika stb. kezelésére alkalmas. Most kedvező fizetési feltételeket kínálnak. Részletes információ: 60/379-562,

72/438-774

**A SFRR Hungarian Section 1999. április 16-án pénteken tartja éves közgyűlését, melyet a „Szabad gyökös kutatások aktuális kérdései” című tudományos programmal kapcsol össze.**

A rendezvény helye: MSD Oktatási Központ, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

A programon való részvétel ingyenes. Részvételi szándékukat kérjük telefonon előzetesen jelezze! Dr. Blázovics Anna, főtítkárné, tel.: 266-0926/5537, ill. 317-4548.

#### Program

10.00–10.10 *Fehér János*: Bevezető és megemlékezés

Elnökök: *Róth Erzsébet, Imre Sándor*  
10.10–10.30 *Knoll J.*: Az MSD helye és szerepe Magyarországon

10.30–11.00 *Mézes M.*: A glutation redox rendszer vizsgálatának jelentősége az állatorvostudományban és az állattenyésztésben

11.00–11.30 *Szöllősi Varga I., Matkovics B.*: Antioxidáns státusz vizsgálata biológiai rendszerekben (A FRAP módszer alkalmazásának lehetőségei)

11.30–12.00 *Gál D.*: Szabad gyökök minőségi és mennyiségi elemzésének lehetőségei biológiai rendszerekben

12.00–13.00 Szünet

Elnökök: *Szöllősi Varga Ilona, Mézes Miklós*

13.00–13.30 *Róth E., Lantos J., Jaberansari J., Jörgensen J.*: Szabad gyökös reakciók szerepe a szívizom reperfüziós károsodásaiban és az endogén adaptáció kialakulásában

13.30–14.00 *Gál T., Vajdovich P., Balogh N., Ribiczey Sz. P.*: Postnatalis változások különböző állatfajok antioxidáns rendszerében

14.00–14.30 *Blázovics A., Kovács Á., Lugasi A., Hagymási K., Bíró L., Bárkovits S., Fehér J.*: Antioxidáns státusz vizsgálata ulceratív colitisben és Crohn-betegségben

14.30–15.00 Szünet

15.00–16.00 Közgyűlés

#### Meghívó

Az Országos Alapellátási Intézet és a Magyar Orvostudományi Társaságok és Egyesületek Szövetsége (MOTESZ) tisztelettel meghívja az egészségügy minden szereplőjét, érintettjét az „Országos Alapellátási Kongresszus 1999.” rendezvényre, amely első alkalommal 1999. október 28–30. között kerül megrendezésre Budapesten.

Nagyon nagy várakozás előzi meg az 1999. októberében az Országos Alapellátási Intézet által rendezett és a MOTESZ által szervezendő Országos Alapellátási Kongresszust, amely a családorvosok, házi gyermekorvosok, szakorvosok, védőnők és alapellátási szakdolgozók országos találkozója. A rendezvényen való részvétel mindenki számára hivatalos továbbképzésnek minősül.

Magyarországon eddig még nem volt példa hasonló jellegű és méretű országos konferenciára, amely az alapellátásban dolgozók teljes vertikumát érinti. Szeretnénk, ha a terveink szerint évente megrendezendő kongresszus a szakma számá-

ra az év egyik legfontosabb tudományos és társadalmi eseménye lenne az egészségügyi dolgozók és gyártók fóruma, tudományos konferenciák, kerekasztal megbeszélések helye és egyúttal személyes találkozások, kapcsolatfelvételek, véleménycsere, üzletkötések, egyezségek színtere.

A Kongresszus első napján szakmapolitikai plenáris ülésen, a következő kétnapon pedig szakmai találkozókra és kerekasztal konferenciákra vitatják meg a résztvevők saját szakmájuk égető problémáit és keresnek válaszokat az eddig meg nem válaszolt kérdéseikre.

Az Országos Alapellátási Kongresszus 1999-re sok szeretettel várunk minden érdeklődőt, aki az alapellátásban dolgozik, de várjuk a gyártókat, a gyógyszerészeket és a gyógyszergyárakat. Sokunkat...

Találkozunk az Országos Alapellátási Kongresszus 1999-en.

További információért kérjük tiszteljen meg bizalmával:

MOTESZ Kongresszus- és Kiállításszervező Iroda

1051 Budapest, Nádor u. 36.

Tel.: (1) 311-6687, (1) 312-3807

Fax.: (1) 383-7918

E-mail: motesz@elender.hu

„Az idők nemzetközi éve” alkalmából a Magyar Gerontológiai Társaság, a Magyar Rehabilitációs Társaság Gerontológiai Szekciója, a Magyar Szociálpolitikai Társaság és a Keszthelyi Városi Kórház ünnepi gerontológiai kongresszust rendez.

A kongresszus ideje: 1999. június 3–4.

Helye: Keszthely.

A kongresszus fővédnöke: Prof. Dr. Iván László Ph. D., védnökei: Dr. Sütő Teréz és Dr. Menyhárt Miklós. A kongresszusi szervező bizottság elnöke Dr. Vértes László, titkára Dr. Pintér Ágnes, tagjai: Koczor Zsuzsanna, Dr. Papp András, Cséby Géza, Regius Ottó.

Jelentkezési lehetőség, előadás(ok) és poster(ek)bejelentése: Dr. Vértes László, 1067 Budapest, Csengery utca 69., 1999. március 31-ig.

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvosi rendszer egyben. Az összes TB és finanszírozott OEP jelentést elkészíti (50 000 Ft). Kérje ingyenes, postai demoverziókat. (1) 256-70-76, (20) 9-686-373, (1) 418-02-70, (20) 9-524-536

USMLE orvosi vizsgára felkészítő NMS könyvsorozat (23 db kötet) eladó. Tel.: 243-5006.

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az **MH Központi Honvédkórház** főigazgatója felvételre keres *Neurológiai osztályára fiatal pályakezdő orvost.*

Bérezés: megegyezés szerint

Jelentkezni személyesen szakmai önéletrajzzal a Human Osztályon, telefonon a 350-06-11/11-55-ös melléken. Cím: 1134 Budapest, Róbert K. krt. 44.

A **Bács-Kiskun megyei Önkormányzat Kórháza** *Gasztroenterológia-belgyógyászati osztályára 1 fő belgyógyász és 1 fő gasztroenterológus szakorvost* vagy közvetlen szakvizsga előtt álló munkatársakat keres.

Feladata: Osztályos orvosi feladatok ellátása.

Bér: Megegyezés tárgyat képezi.

Gasztroenterológus szakorvos részére lakást biztosítunk.

Mindkét állás azonnal betölthető.

Jelentkezni és további információ kérhető: Dr. Velösy Borbála osztályvezető főorvosnál Tel.: 76/481-781.

**Érd Város Önkormányzatának Szakorvosi Rendelőintézete** pályázatot hirdet *orthopediai szakorvosi állásra.* Az állás betöltésének feltétele: orthopediai szakvizsga

Bérezés a Kjt., valamint megbeszélés szerint.

Az állás azonnal betölthető.

Jelentkezés: Érd Szakorvosi Rendelőintézet Igazgató Főorvosánál 2030 Érd, Felső u. 39.

Telefon: 23/365-600

A pályázat benyújtásának határideje az Egészségügyi Közlönyben való megjelenést követő 30 napon belül.

A **Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház** főigazgató főorvosa (1145

Budapest, XIV. Uzsoki u. 29.) pályázatot hirdet az alábbi osztályokra:

**Kardiológiai profilú I. sz. Belgyógyászati Osztályra:**

- 1 fő orvosi állás betöltésére, pályakezdő orvosok részére, vagy nemrég végzett orvosok számára.

**Nephrológiai profilú III. sz. Belgyógyászati Osztályra:**

- 1 fő orvosi állás betöltésére, pályakezdő vagy nemrég végzett orvosok részére.

Acut betegellátásban való jártasság, vagy ilyen irányú érdeklődés az állás betöltésénél számít!

**Krónikus és Rehabilitációs Belgyógyászati Osztályra**

- 1 fő orvosi állás betöltésére, pályakezdő vagy szakvizsga előtt álló orvosok részére

**II. sz. Belgyógyászati Rehabilitációs Osztályra**

- 1 fő orvosi állás betöltésére pályakezdő vagy szakvizsga előtt álló orvosok részére

Bérezés: a Kjt. alapján és megegyezés szerint

Pályázati határidő a megjelenéstől számított 30 nap!

A pályázat benyújtása: Dr. Golub Iván főigazgató főorvos úrhoz (1145 Budapest, XIV. Uzsoki u. 29.)

A **Főorvosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház** főigazgató főorvosa (1145 Budapest XIV., Uzsoki u. 29.) pályázatot hirdet a Kórház Központi Gyógyszertárába *2 fő gyógyszerész állás* betöltésére.

Érdeklődni lehet a 251-3170 telefonszámon, vagy személyesen Iliás Gizella intézeti főgyógyszerésznél.

Bérezés a Kjt. alapján, megegyezés szerint.

Pályázati határidő a megjelenéstől számított 30 nap.

A pályázat benyújtása: Dr. Golub Iván főigazgató főorvos úrhoz (1145 Budapest XIV., Uzsoki u. 29.)

**Belgyógyász, ált. orvostan, házi orvos** szakorvosokat keres rész munkaidőbe az ország egész területéről, székesfehérvári magánügyleti szolgálat. Exkluzív munkakör, teljesítményarányos bérezés. Szakmai önéletrajzzal mellékelt fényképes jelentkezéseket várunk az „Inspekció” 6701 Szeged, Pf. 2422 címre.

**Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet** (Budapest II., Frankel Leó u. 25-27. 1027), Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztályán megüresedett állásra orvos munkatársat keresünk.

Az állás azonnal betölthető.

Érdeklődni Prof. Dr. Nemesánszky Elemér oszt. vez. főorvosnál lehet a 212-4000 telefonszámon.

Pályázati feltétel:

- orvosi diploma

- önéletrajz

- a belgyógyászati szakorvosi szakképesítéssel rendelkezők, ill. gasztroenterológia iránt érdeklődők előnyben részesülnek.

Pályázatok benyújtásának határideje: a megjelenéstől számított 30 nap.

A pályázatokat a fenti címre kérjük benyújtani Dr. Bálint Géza főigazgató főorvosnak.

A **Büntetés-végrehajtás Központi Kórház** főigazgató főorvosa (Tököl, Ráckevei út 6.) pályázatot hirdet az Intézet *Tüdőgyógyászati, Belgyógyászati* osztályán megüresedett orvosi állásra, valamint Szülésznői és felnőtt szakápolói munkakör betöltésére.

A meghirdetett beosztások pályakezdőkkel is betölthetők.

Bérezés megegyezés szerint.

Budapestről kijárással is megoldható. Személyes informálódás:

06-24-489-714, 489-700/223 telefonon.

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

# Flugalin®



## ERŐ ÉS BIZTONSÁG

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

*Részletes tájékoztatásért forduljon magyarországi képviselőnkhez.*



**knoll**

**Minőséggel az egészségért**

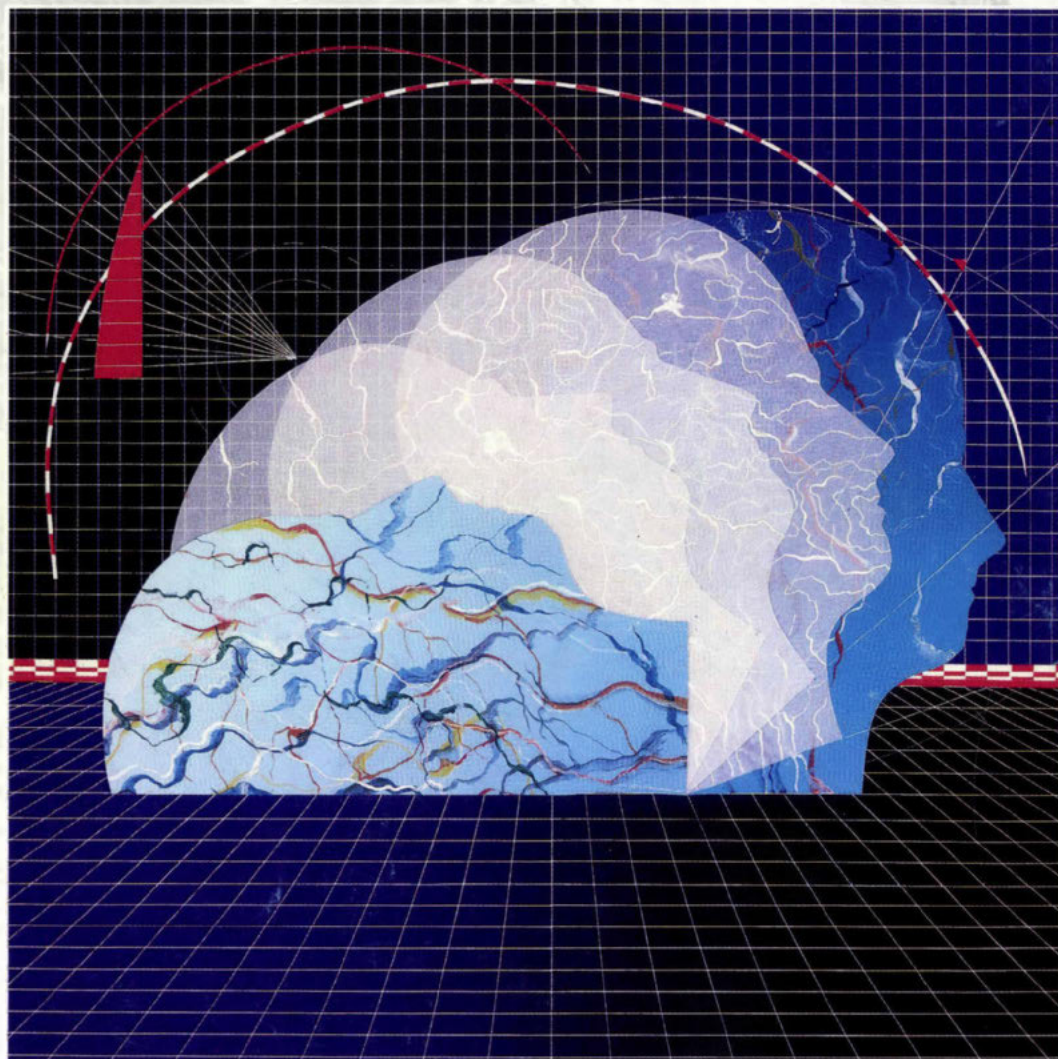
**BASF Pharma**

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](mailto:BASF.Knoll@mail.datanet.hu)

# 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