1999. június 6.
140. évfolyam 23. szám

295 Ft

Orvosi Hetilap

23
99

A sejt halála és a daganat keletkezése
Kopper László dr., Mihalik Rudolf dr. 1283

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Ambuláns radiojód kezeléssel szerzett tapasztalatok a hyperthyreosis gyógyításában
Róka Richárd dr., Séra Teréz dr., Valkusz Zsuzsanna dr., Julesz János dr., Csernay László dr., Pávics László dr. 1291

EPIDEMIOLÓGIAI TANULMÁNYOK

Pszichoszomatikus tünetek és a szubjektív egészségértékelés epidemiológiája középiskolások körében
Pikó Bettina dr. 1297

A DIAGNOSZTIKA KÉRDÉSEI

Amikacinnal kezelt gyermekek objektív audiológiai vizsgálata
Katona Gábor dr., Czinner Antal dr. 1305

KAZUISZTIKA

Epehólyag adenomyomatosis
Battyány István dr., Imre Mariann dr., Gasztonyi Beáta dr., Szekeres György dr., Horváth László dr., Pár Alajos dr., Kálmán Endre dr. 1309

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1311

BESZÁMOLÓK 1328

HÍREK 1331

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1332

MEGJELENT 1334

OH-QUIZ 1335

Springer

Markusovszky Alapítvány

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
Budapest Nagyvárad tér

ORV. HETIL. HU ISSN 0030–6002 140 (1999) 23 • 1281–1336 • Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica

TRI-REGOL® 21+7

TRI-REGOL 21+7

21 drazsé, mindenben megfelel a Tri-Regolnak:

- *széles korhatár között alkalmazható,*
- *alacsony hormontartalmú,*
- *fázikus készítmény, melyet*
- *megbízható kontraceptív hatás és*
- *kiváló cikluskontroll jellemez.*

Ezen felül:

+7 hormonmentes, vastartalmú drazsé egészíti ki a ciklust.

A 21+7 drazsé csökkenti az elfelejtett tabletták számát a ciklus elején, ezzel segíti a pontos szedés betartását, mely a megfelelő fogamzásgátló hatás elérésének előfeltétele.

„A virágnak megtiltani nem lehet...“!

RICHTER GEDEON RT.

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

Hungarian Medical Journal

June 6., 1999. Volume 140. No. 23.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Apoptosis and tumorigenesis
Kopper, L., Mihalik, R. 1283

CLINICAL STUDIES

Clinical experience with outpatient radioiodine therapy in hyperthyroidism
Róka, R., Séra, T., Valkusz, Zs., Julesz, J., Csernay, L., Pávics, L. 1291

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Epidemiology of common psychosomatic symptoms and self-perceived health among secondory school students
Pikó, B. 1297

QUESTIONS OF DIAGNOSTIC

Objective audiometric assessment of amikacin treated children
Katona, G., Czinner, A. 1305

CASE REPORTS

Adenomyomatosis of gallbladder
Battyány, I., Imre, M., Gasztonyi, B., Szekeres, Gy., Horváth, L., Pár, A., Kálmán, E. 1309

FROM THE LITERATURE 1311

CONGRESS REPORTS 1328

NEWS 1331

PUBLISHED PAPERS 1334

OH-QUIZ 1335

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.

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS
KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

Orvosi Hetilap

140. évfolyam 23. szám – 1999. június 6.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board
Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

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

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

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

Elnök – President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.
A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: http: // www. pro-patiente. hu
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 99. 5624
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 – ISSN 0030–6002

Útmutató az Orvosi Hetilap szerzői számára

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetéseket közöl a klinikai kutatás bármely területéről. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a mindennapos klinikai orvosi gyakorlattal szoros kapcsolatban vannak.

Közlünk még folyóiratreferátumokat, leveleket a Szerkesztőhöz, beszámolókat, könyvismertetéseket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti. Az útmutató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

Kéziratok. A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne.

A kézirat tartalmazza: 1. címoldal; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrajegyzék; 9. ábrák, külön mellékletként.

Az oldalszámozást a címoldaltól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címoldalon sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, mely rövidítést nem tartalmazhat, a szerzők neve — az utolsó szerző neve előtt „és" —, a szerzők munkahelye (feltüntetve a várost is), pontos utalással arra, hogy mely szerző mely munkahelyen dolgozik.

2—3. Az összefoglalást magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön lapon. Nem tartalmazhat rövidítéseket. Megszerkesztésénél az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

Célkitűzés, módszer, eredmények és következtetés(ek) lényegre törő megfogalmazása történjék oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt — külön-külön — ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

Az Index Medicusban használt **kulcs**szavakat kell alkalmazni. Ha ilyen nincs (pl. új gyógyszer esetén), akkor az Index Medicus alapelvei az irányadók.

4. A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni.

5. A kézirat világos szerkesztése különösen fontos az olvasó számára. Az eredeti közleménynél a bevezetőben néhány mondatban meg kell jelölni a kérdésfelvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímet nem kap.

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a módszereket már közölték, csak a metodika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

A kézirathoz csatolni kell klinikofarmakológiai vizsgálatok esetén az illetékes etikai bizottság állásfoglalását, és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia — Egészségügyi Tudományos Tanács állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes. A metodikai részben erre utalni kell.

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámnál az értékek törtként való megadását és a százalék érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

A megbeszélés rész legyen kapcsolatban az ide vonatkozó legújabb ismeretanyaggal, valamint azokkal a megállapításokkal, amelyekből a szerzők a következtetéseket levonták. Az eredmények újszerűsége világosan tűnjön ki.

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A közlemény hossza. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (30 sor, 60 leütés) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat abc sorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellel elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai" (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsa") írandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

Példák:

Bajusz, S.: Interaction of trypsin like enzymes with small inhibitors. In Proteinase action. Szerk.: Elődi Pál. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1984, 277-298. old.

Casolaro, M. A. Fells, G., Wewers, M. és mtsai: Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-1-antitrypsin. J. Appl. Physiol., 1987, *63,* 2015—2023.

Rónai,P., Daubner,K.: A Dixon műtéttel szerzett tapasztalataink. Orv. Hetil., 1982, *123,* 2293—2298.

Az idézett hivatkozások száma maximálisan 50 lehet. A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának zárójelben való megadásával történjék.

Az irodalomjegyzék végén meg kell adni a levelező szerző nevét és pontos címét.

7. A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen.

8. Valamennyi ábra címét és a hozzá tartozó esetleges rövidítések magyarázatát egy közös lapon kell megadni.

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

9. A fotók mérete lehetőleg 8 vagy 17 cm széles legyen. Színes ábrák közlését indokolt esetben vállaljuk. Korábban már közölt ábra csak a szerző és a kiadó engedélyével közölhető.

Kémiai nevek és rövidítések. Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Ha márkanév említésre kerül, meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

Ortográfia. A köznyelvben meghonosodott idegen szavak írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimologikus írásmód követendő.

A kézirat beküldési helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége Budapest, Pf.: 94. 1327.

A közlemények végső elfogadása csak abban az esetben történik meg, ha azok formailag teljes egészében megfelelnek ezen útmutatásnak.

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

A sejt halála és a daganat keletkezése

Kopper László dr. és Mihalik Rudolf dr.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet
MTA-SOTE EKSz Molekuláris Patológiai Részlege (igazgató: Szende Béla dr.)

A sejtek szabályozott keletkezése és pusztulása (apoptózis) kulcsfontosságú a szervezet homeosztázisának fenntartásában. E két biológiai alapjelenség zavara vezethet a sejtek időben és térben folyamatos, jellegét tekintve irreverzíbilis és autonóm, a szervezet számára „céltalan" felhalmozódásához. A daganatkeletkezésben mind a sejthalált gátló tényezők túltermelése (pl. Bcl-2), mind a sejthalált indukáló tényezők hibái (pl. p53) szerepet játszanak. A szerzők áttekintik az apoptózishoz vezető út egyes lépéseit, különös tekintettel a sejthalál elhatározásában döntő fontosságú kaszpáz rendszerre és a mitokondriumok részvételére, valamint a proliferációt és apoptózist szabályozó tényezők együttműködésére. Ez utóbbiak minél jobb megértése segítheti az előrelépést az onkológia számos területén, így a daganatok kialakulásának megértésében is.

Kulcsszavak: daganatkeletkezés, apoptózis, kaszpázok, mitokondrium, halál-jelek, szabályozás

Apoptosis and tumorigenesis. Proliferation and death (apoptosis) are the main cellular functions in the maintenance of the homeostasis of the organism. Disturbances in the regulation of these two basic phenonema may results in the continuous and irreversible accumulation of cells in time and space. This process which could become autonomous without any obvious biological "advantage". Both the overproduction of anti-apoptotic factors (e. g. bcl-2) or the failure of pro-apoptotic signals (e. g. p53) can contribute to tumorigenesis. Authors review the different phases of apoptosis with emphasis on the most important decision making elements in cell death, i. e. caspases and mitochondria, as well as on the interactions of the regulatory pathways. The better understanding of these coordinated and interdependent actions may help to achieve improvements in many fields of oncology.

Key words: tumorigenesis, apoptosis, caspases, mitochondria, death-signals, regulation

Tapasztalati tény, hogy a daganatok legállandóbb jellemzője a sejtek felhalmozódása, mégpedig a szervezet számára „céltalanul". Ennek eredményeként időben és térben igen-igen változó sebességgel, és a szervezet számára jelentősen eltérő következményekkel járó, többékevésbé autonómmá váló „új szövet" keletkezik. Teljesen világos, hogy a daganatok kialakulása nem kívánatos esemény, megelőzése és gyógyítása a következő évszázad egyik elsőrendű feladata. A hatékonyságot az empírián túlmenően elsősorban az fogja meghatározni, hogy mennyire sikerül megfejteni a daganatok keletkezésével kapcsolatos problémákat.

Ma már tankönyvi adat, hogy a *daganatok genetikai betegségek*, kialakulásukban génhibák felhalmozódása szerepel, elsősorban olyan géneké, amelyek a sejtek keletkezését és/vagy pusztulását, vagy a keletkezett génhibák kijavítását szabályozzák. A továbbiakban azt mutatjuk be, hogy a daganatkeletkezés folyamatában (carcinogenesis) milyen szerepet játszik – látszólag paradoxonként – a sejthalál.

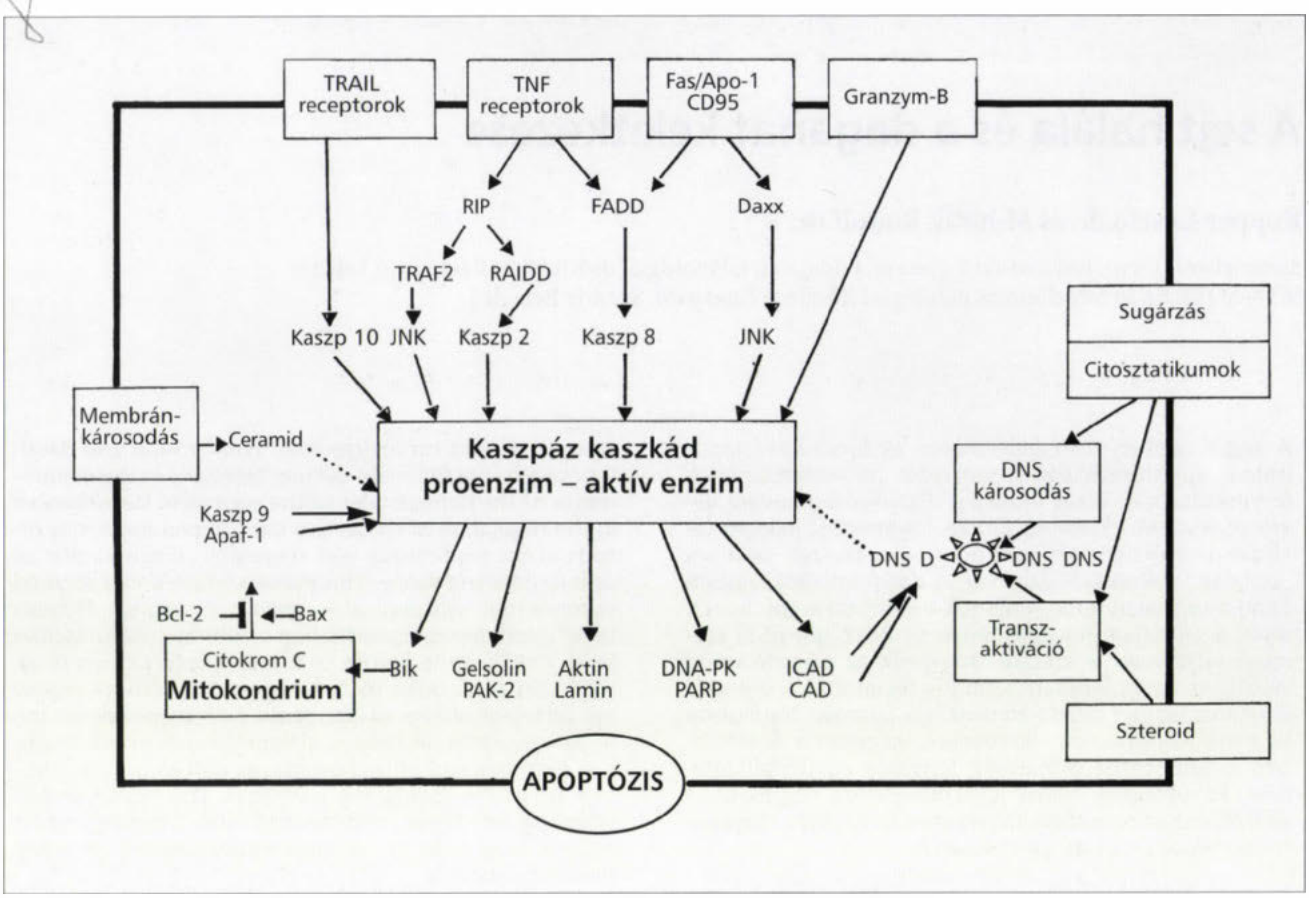
A sejthalál szabályozásának fontossága a szervezet életének legkülönbözőbb szakaszaiban és területein vált ismertté, így (a) a szervezet kialakulásában (gondoljunk az organogenezisre, hiszen pl. sejtek pusztulása nélkül nem alakulnának ki az embert behálózó „csőrendszerek"; vagy a fiziológiás involúcióra), (b) a sejtek, szövetek folyamatos működésében (gondoljunk a különböző sejtrendszerekben az elöregedett vagy funkcionálisan feleslegessé vált sejtek kiiktatására), vagy (c) a génhibák, és a különböző működési hibák kijavítására nem képes sejtek eltávolításában. Utóbbi elégtelensége vagy hiánya kulcsjelenség a daganatok kialakulásában, hiszen lehetővé teszi nemcsak a génhibák nélküli, de az azokat elszenvedett sejtek felhalmozódását is.

A sejthalál szabályozása

A sejt halála vagy pusztulása lehet aktív sejtműködés eredménye (ezt nevezhetjük aktív, vagy programozott sejthalálnak, vagy *apoptózisnak* – a különböző formáktól és finomabb meghatározásoktól most eltekintünk), vagy passzív jelenség (ezt nevezzük nekrózisnak).

Rövidítések: ATM = ataxia teleangiectasia mutáció; BCL = B-cell lymphoma; CAD = caspase activated deoxyribonuclease; CitoC = citokróm C; DD = death domain; DISC = death inducing signalig komplex; DNS-PK = DNS protein kináz; FADD = fas activated death domain; IAP = inhibitor of apoptosis protein; JNK = jun kináz; NGF = nerve growth factor; PARP = poly-ADP-ribóz-polymeráz; PI-kináz = foszfatidil inozitol kináz; PT = permeability transition; TNF = tumornekrózis faktor; TNFR =tumornekrózis faktor receptor; TRAIL = TNF-related apoptosis inducing ligand

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



1. ábra: Az apoptózis szabályozásának vázlata – A fiziológiás szabályzók és a sejtkárosítók különböző jelátviteli utakon keresztül érik el az apoptózis programjának beindítását „elhatározó" molekulákat. Ebben a döntésben központi szerepe van a kaszpázoknak. (Rövidítéseket és a részleteket lásd a szövegben.)

(Ugyancsak nem szólunk e két jelenség lehetséges kapcsolatairól és morfológiai megjelenési formáikról.) Az aktív sejthalál tehát „program" szerint történik, mégpedig ugyanolyan főbb szakaszokban, mint a sejtproliferáció szabályozása: a) az apoptózis bekövetkeztét elindító jelek és azok fogadása (ez még csak lehetőség), b) a jelek továbbítása a döntés meghozataláig (addig a pontig, azaz molekuláris eseményig, amikor adott sejt végérvényesen elhatározza saját pusztulását), és c) az elhatározás kivitelezése, a sejtalkotórészek lebontása. A következőkben igen vázlatosan ezeket a szakaszokat mutatjuk be *(1. ábra)*. A daganatok keletkezése szempontjából nyilván az első kettőnek van fontos szerepe (1, 2, 4, 6).

a) Az apoptózist kiváltó jelek és azok fogadása (az elindítók – iniciators)

Apoptózist válthatnak ki fiziológiás jelek, és olyanok, amelyek a sejtet, azaz bizonyos alkotórészét károsítják.

A *fiziológiás jelek* vagy citokin receptorokon („halál"-receptorok; TNF és NGF család transzmembrán receptorai), vagy magi receptorokon keresztül jutnak a sejtbe. Előbbiek közé tartoznak a TNF-et (tumornekrózis faktor) fogadó TNF receptorok (TNFR1 és 2), a TRAIL-t (TNF-related apoptosis inducing ligand) kötő TRAIL receptorok, valamint a FasL-re aktiválódó FasR (CD95/Apo-1) receptor. Utóbbira példa a szteroid, illeve a vele transzkripciós faktorként működő szteroid receptor.

Az apoptózist elindíthatja *sejtkárosítás* (pl. érheti a DNS-t, a sejtmembránt, a mitokondriumot), vagy a sejtmembránon – pl. perforinból készített póruson/csatornán – át a sejtbe jutó molekula (pl. granzym B). A sejtmembrán károsodásakor ceramid keletkezhet, a károsodott mitokondriumból citokróm C, apoptózist indukáló faktor (AIF) válhat szabaddá, míg a DNS károsodása az azt felismerő és kijavító (repair) enzimeken (pl. PARP, DNA-PK, PI-kináz család), és részben ezek révén aktivált molekulákon (pl. p53) keresztül csatlakozik az apoptózis eseményeihez.

Egy sejtben valószínűleg nem csak egy mechanizmus aktiválódhat – következésképpen majdnem minden sejtben kiváltható valamivel apoptózis, hiszen ha az egyik mechanizmus nem működik, aktiválható egy valószínűleg másik (2c).

b) A jelek továbbítása és az apoptózis bekövetkeztének elhatározása (a közvetítők – effectors)

Az apoptózist kiváltó jeleket a receptorok közvetítő fehérjéken keresztül juttatják a sejt belseje felé. Ezek alkotják a DISC-et (death inducing signaling complex).

A FasL fogadásakor a FasR trimerizál és fehérje-fehérje kölcsönhatásokat indít be, először saját citoplazmatikus doménje (halál-domén; DD, death domain) és egy citoplazmatikus fehérje (FADD, fas activated death domain), majd a FADD és egyéb fehérjék között. Ez az út a kaszpáz-8-at aktiválja és Bcl-2-vel

szemben érzéketlen, míg egy másik a Daxx-en át a JNK-t (c-Jun kináz) aktiválja, ez Bcl-2 érzékeny. Mindkét út a kaszpáz kaszkádba torkollik, transzkripcionális (génaktiválási és -átíródási) események nélkül elindulhat, és ezzel gyors választ tesz lehetővé. Mindez nem jelenti azt, hogy adott sejtben a FasR megjelenésének génszintű serkentése nem következhet be, és nem válhat így a sejt „érzékennyé" a FasL-dal szemben.

A TNF és TNFR kapcsolatot ugyancsak fehérjék továbbítják (RIP, TRAF2, TRADD, FADD, RAIDD) a kaszpáz rendszer felé. A TNFR-ek ellentétes üzenetet is közvetíthetnek, azaz az apoptózis gátlását, pl. olyan szabályzókon keresztül, mint az NFκB. – A citotoxikus sejtekből származó granzymB célpontja is elsősorban a kaszpáz rendszer. – A magi receptorok pro- és antiapoptótikus gének működését befolyásolják (pl. proapoptótikus: Bax, Bik, Bak, Bcl-x_S, Bad, p53, c-Jun, Hrk; antiapoptótikus: Bcl-2, Bcl-x_L, Rb, Mcl-1, A1, Brag-1, Bfl-1). A tumoros és a normál sejtek kapcsolatával kapcsolatban kimutatták, hogy számos tumorsejt nem expresszálja pl. a FasR-t, így hiába próbálja a citotoxikus normál sejt FasL segítségével elpusztítani; sőt, a tumorsejtek is képesek FasL termelésére, és így pusztíthatják a gazdaszervezet FasR-t hordozó limfocitáit (ami részben magyarázat bizonyos daganatok immunszuppressziót okozó hatására).

Az eddigi adatok arra utalnak, hogy az apoptózist kiváltó jelek vagy az azokat továbbító láncreakciók két, az apoptózis elhatározásában fontos szerkezetet, illetve molekulacsaládot érintenek: a) a *mitokondriumot*, illetve az apoptózisban szerepet játszó mitokondriális elemeket, valamint b) a kaszpáz rendszert. Mai elképzelésünk szerint *az apoptózis irányába történő elköteleződés e két rendszer tagjai közötti együttműködés során alakul ki.* Mielőtt ezeket bemutatnánk, hangsúlyozni kell, hogy mint minden „döntés" a sejtben, az apoptózis elhatározása is egymásnak ellentmondó aktivitások egyensúlyának, azaz – jelen esetben – a sejt életét fenntartó ún. túlélési (surviving) faktorok, apoptózist gátló faktorok, valamint az apoptózist elősegítő tényezők egyensúlyának az eredménye (2a, 8).

A kaszpázok

A kaszpázok apoptózisban játszott szerepe akkor került előtérbe, amikor kiderült, hogy a Caenorhabditis elegans-ban a sejtek haláláért felelős géntermék, a CED-3, hasonló az emlősök interleukin-1β-konvertáló enzimához (ICE, vagy kaszpáz-1). Utóbbival kapcsolatban ugyan tisztázódott, hogy főleg a gyulladásos folyamatokban vesz részt, a kaszpázok számos tagjáról viszont bebizonyosodott, hogy központi szerepet játszanak az apoptózisban, iniciátorként (tehát válaszként a proapoptótikus jelre), és effektorként (azaz a sejt alkatrészekre történő bontásának elhatározásában és elősegítésében) egyaránt. A kaszpázok hasonló aminosav sorrenddel, szerkezettel és szubsztrát specificitással rendelkeznek. Mindegyik 3 doménből (NH2 terminális prodomén, valamint egy-egy nagy és kis alegység) felépülő előalak formájában termelődik (30–50 kD), és proteolitikus aktiváláskor – melyet sokszor egy másik kaszpáz végez – a két alegység heterodimert, majd tetramert képez. A kaszpázok igen specifikus proteázok, mindig aszparaginsav után bontanak.

1. táblázat: A kaszpáz család tagjai

Kaszpáz	Egyéb név	Feltételezett szubsztrát
Kaszpáz 1#	ICE, CED-3	pIL-1β, pYama, PARP, pNEDD2, pICE, aktin
Kaszpáz 2*	ICH-1, NEDD-2	pNEDD2, PARP
Kaszpáz 3*	CPP32, Yama, apopain	pCPP32, PARP, PKCδ, PITSLRE, DNA-PK, SREBP, pRb, Rho-GDI, fodrin
Kaszpáz 4	ICErel-II, TX, ICH2	pICE, pTX, PARP
Kaszpáz 5	ICErel-III, TY, ICH-3	
Kaszpáz 6*	Mch2	PARP, laminok
Kaszpáz 7*	Mch3, ICE-LAP3, CMH-1	PARP, pkaszpáz 6
Kaszpáz 8*	FLICE1, MACH1, Mch5	pICE-like, pCPP32-like
Kaszpáz 9*	ICE-LAP6, Mch6	PARP
Kaszpáz 10*	FLICE2, Mch4	PARP, pICE-like, pCPP32-like
Kaszpáz 11# és 12 (egérben azonosították, nincs még humán megfelelő)		

* apoptózisban szereplő kaszpázok; # gyulladásban szereplő kaszpázok

Bár a kb. tucatnyi tagból álló család *(1. táblázat)* pontos funkciói nem ismertek, néhány apoptózissal kapcsolatos szerepük már elfogadottnak látszik.

Ilyen a sejtek életképességét védő fehérjék, mint pl. a DNS fragmentációját végző nukleáz gátlójának (I^{CAD}/CAD; caspase-activated deoxyribonuclease) inaktiválása. Nem-apoptótikus sejtben az I^{CAD} és a CAD/DFF45 inaktív komplexet képez, míg apoptóziskor a kaszpáz inaktiválja az I^{CAD}-ot és a CAD nukleázként működhet. A kaszpázok bonthatják a Bcl-2 család antiapoptótikus tagjait, sőt, a keletkezett fragmentek is elősegíthetik az apoptózist. A sejtalkotórészek bontásában való részvételt mutatja a magmembránt alkotó intermedier filamentumok, a laminok szétvágása, melynek következtében a membrán összeesik, hozzájárulva a kromatin kondenzálódásához. Olyan fehérjéket is hasítanak a kaszpázok, melyek a citoszkeleton szabályozásában vesznek részt; pl. gelsolin, fokális adhéziós kináz (FAK), p21 aktivált kináz 2 (PAK2). A bontás során a kaszpázok sokszor szabályozó és végrehajtó egységeket választanak szét. Ilyet figyeltek meg DNS-repairben (pl. DNA-PK_{cs}), mRNS hasításban (splicingban, pl. U1-70K) és DNS replikációban (pl. replikációs faktor C) részt vevő fehérjéknél. (Ezek apoptózisban játszott szerepe még nem teljesen ismert.) Az említett és hasonló célpontok alapján a kaszpázok hatását jól tervezett katonai művelethez is hasonlítják: a környező sejtekkel való kapcsolat megszüntetése, a citoszkeleton átrendezése, a DNS replikáció és repair kikapcsolása, a splicing megszakítása, DNS lebontása, magi szerkezet szétrombolása, végül a sejt szétdarabolása apoptótikus testekké.

A kaszpázok működésének szabályozása hasonló más proteolitikus rendszeréhez (pl. véralvadás, komplementrendszer), azaz meglehetősen komplex, tartalmaz szabályozó proteázokat, kofaktorokat, visszajelzéseket, küszöbértékeket, melyek együttesen irányítják az effektor proteázokat, azaz azokat, amelyek a rendszer funkcióját végzik. A szabályozás egyik lehetősége, hogy az élő sejtben, bár az aktiváláshoz szükséges minden elem jelen van, ezek elkülönülten (különböző kompartmentekben) helyezkednek el, és onnan szabadulnak fel stimulusok hatására. – A kaszpázok előalakjai nem teljesen inaktívak, az aktív forma funkciójának kb. 1–2%-ával

működnek. A DD, illetve CARD (caspase recruitment domain) doménnel rendelkező szabályozó fehérjék szerepe a kísérletek szerint az, hogy a megfelelő prodoménnel rendelkező kaszpáz molekulákat elegendő közelségbe hozza egymáshoz, elősegítve így az autokatalitikus aktiválódást. Két ilyen szabályozó fehérje aggregátumot írtak le eddig részletesen: a halálreceptorokhoz kapcsolódó DISC-et és a mitokondriummal kapcsolatos apoptoszómát. Egyes kísérleti rendszerekben azonban ezektől eltérő DD-vel rendelkező fehérjék filamentumba rendeződését is tapasztalták, amelyek alkalmas kiinduló pontjai lehetnek kaszpázok autokatalitikus aktivációjának.

A kaszpázok aktiválására legelfogadottabb a kaszkádmodell. – Az iniciátor kaszpázok különböző jeleket közvetíthetnek, pl. a kaszpáz-8 főleg a „halálreceptorok"-kal, a kaszpáz-9 a citotoxikus szerek indukálta apoptózissal áll kapcsolatban – de a bekövetkező biokémiai és morfológiai változások hasonlóak lesznek. – A szabályozás igen fontos elemei a proteázgátlók, melyeket a kaszpázok esetében főleg a vírusokkal kapcsolatban ismertek meg, lásd később (6d).

A mitokondrium

Feltételezések szerint a mitokondriumok endoszimbiotikus eredete, valamint az eukarióták aerob anyagcseréjének kialakulása alapozta meg az aktív sejthalál mechanizmusát, amelyben a mitokondriumok, legalábbis számos rendszerben bizonyítottan, igen fontos szerepet játszanak. A mitokondriumok és a sejthalál kapcsolatát a következő események segíthetik elő: a) az elektrontranszport, az oxidatív foszforiláció és az ATP termelés „szétválása"; b) kaszpázokat aktiváló fehérjék kiszabadulása; és c) az intracelluláris redoxpotenciál változása.

ad a) Ilyet idézhet elő pl. a gamma-sugárzás, a ceramid, a FasL; azonban az ATP csökkenése valószínűleg csak késői esemény, hiszen az apoptózis indukciójához ATP-re szükség van.

ad b) Az apoptózis során citokróm C (citoC) szabadul fel a mitokondriumból (ezt gátolja a Bcl-2) és a citoszolban elengedhetetlen részét képezi az *„apoptoszóma"*-nak (citoC, Apaf-1, prokaszpáz-9 és ATP), amely kaszpáz-9 keletkezéséhez, majd a többi kaszpáz aktiválásához vezet. A citoC felszabadulását a kaszpázgátlók általában nem akadályozzák meg, kivéve a FasL-FasR indukálta utat, amely kaszpázok (főleg kaszpáz-8) aktiválásán keresztül szabadíthatja fel a citoC-t (és utóbbi erősítheti a FasL-FasR által elindított kaszpáz kaszkád hatékonyságát). Többek szerint a citoC kiszabadulása jelenti a sejt számára a halálos ítéletet, a kérdés csak a pusztulás formája. Valószínű, hogy azokban a sejtekben, amelyekben a citoC feleslegben áll rendelkezésre, a felszabadulás után is elég a citoC az ATP termeléshez, következményesen a kaszpázok aktiválásához és az apoptózis létrejöttéhez. Azokban a sejtekben viszont, amelyekben sok az endogén kaszpázgátló, a citoC nem tud kaszpázokon keresztül apoptózist indukálni, az elektrontranszport azonban tönkremegy (ATP-szint lezuhan) és a sejt nekrotizálni fog. Mitokondriumból szabadulhat fel még apoptózis mediátorként a prokaszpáz-3 (kérdés, hogy aktiválva vagy anélkül), vagy az AIF (apoptosis inducing factor; amely lehet, hogy ugyancsak kaszpáz).

ad c) A mitokondrium a sejtben a szuperoxid anion legfontosabb forrása. Szuperoxidok a legkülönbözőbb stimulusok okozta apoptózisban megjelennek, azonban ROS (reactive oxygen species) keletkezése valószínűleg késői esemény és nem sine qua non-ja az apoptózisnak de megjelenik amikor kell hozzá.

Sokak szerint az apoptózis során a mitokondrium belső transzmembrán potenciálja ($\Delta\psi m$) összeomlik, PT (permeability transition) pórus alakul ki, amely az iongrádiens megszűnéséhez, és a mitokondrium térfogatának szabályozási zavarához, végső soron a külső membrán rupturájához vezet és a membránok közötti térből kaszpázt aktiváló fehérjék kerülnek a citoszolba. A PT pórus kialakulását befolyásolják pl. az oxidázok, a citoszol Ca^{2+} koncentrációja, elősegíti a Bax, gátolja a Bcl-2. Vannak olyan adatok, amelyek szerint citoC felszabadulása és a kaszpázok aktiválása megtörténhet a $\Delta\psi m$ érzékelhető csökkenése előtt, tehát a PT pórus kinyílása bekövetkezhet az apoptoszóma-mediált kaszpáz aktiváció után. Így tehát a PT pórusképes kaszpázok aktiválására, és viszont, a kaszpázok képesek elősegíteni a PT pórus megnyílását, lehetőséget kínálva egy egymást erősítő jelenség („amplifikációs loop") kialakulására. – A PT pórus megnyílása a belső membrán hipopolarizációjával jár, azonban leírták az ellenkezőjét is, azaz amikor éppen a hiperpolarizáció vezetett a külső membrán károsodásához. A hiperpolarizációt a Bcl-x_L gátolni tudta.

A mitokondriumok és az apoptózis közötti kapcsolatot befolyásoló tényezők közé tartoznak a *Bcl-2 család* tagjai (lásd még később), melyek tulajdonképpen *integrálják a túlélésre vonatkozó pozitív és negatív jeleket.* A család anti- és proapoptótikus hatású tagokból áll, és a Bcl-2 homológ domének (BH1–4) közül legalább egyet tartalmaznak *(2. táblázat).* Egyes proapoptótikus tagok preferenciálisan kötődnek bizonyos célmolekulákhoz (pl. a Bok kölcsönhatásba lép a Mcl-1-el és az EBV BHRF1 fehérjéjével, de nem kapcsolódik olyan családtagokhoz, mint a Bcl-2, Bcl-x_L vagy Bcl-w). A Bcl-2 a mitokondriális külső membrán, az endoplazmatikus retikulum és a magmembrán citoplazmatikus részén helyezkedik el, feladata valószínűleg ezek károsodásának észlelése, és viselkedésük befolyásolása feltehetően a kis molekulák vagy fehérjék áramlásának változtatásával. Egyesek szerint a Bcl-2 és rokonai a különböző organellumokon meghatározott fehérjéket kötnek meg („dokkoló fehérjék/helyek"-ként viselkednek) és/vagy engednek el (pl. Bcl-2-höz kapcsolódik az Apaf-1, calcineurin).

2. táblázat: A tágabb Bcl-2 család tagjai

1. antiapoptótikus
Bcl-2 alcsalád
Bcl-2, Bcl-x_L, Bcl-w, Mcl-1, A1, NR-13, BHRF1, LMW5-HL, ORF16, KS-Bcl-2, E1B-19K, CED-9

2. proapoptótikusak
Bax alcsalád (hasonlít a Bcl-2 alcsaládra, de a BH4 domén hiányzik)
Bax, Bak, Bok
BH3 alcsalád (csak a BH3 doménben közös a Bcl-2-vel)
Bik, Blk, Bad, Bim_L, Bad, Bid, EGL-1

A család antiapoptótikus tagjai minden bizonnyal közvetlenül is gátolják az Apaf-1 molekulák kaszpáz aktiváló hatását. Ha a Bcl-2-höz proapoptótikus családtag kötődik (pl. Bik), akkor az Apaf-1 szabaddá válik, kialakulhat az apoptoszóma, amely kaszpáz 9-et, ez pedig kaszpáz 3-at aktivál. Emellett fenntartják az említett or-

ganellumok integritását, pl. a Bcl-2 megakadályozza, hogy a mitokondriumból kiszabaduljon a citoC. A proapoptótikus hatású családtagok a BH3 doménjükön keresztül („halál ligandok") gátolják a túlélést biztosító fehérjéket.

A Bcl-2 család termelésének és működésének szabályozásában citokinek és más túlélési tényezők vesznek részt – különböző szinteken. A Bcl-2 fiziológiai szerepe szerint a legkülönbözőbb citotoxikus károsodással szemben nyújtana védelmet, azonban előfordul, pl. a lymphoid rendszerben, hogy a FasL/FasR-kaszpáz 8 úton keresztül érvényesülő apoptózis „kikerüli" a Bcl-2-t, azaz attól független. Az antiapoptótikus családtagok effektor szerepe feltehetően azonos, a „knockout" egerekben szerzett tapasztalatok szerint szervi/szöveti/sejttípust illető preferenciával rendelkeznek.

A Bcl-2 szuboptimális feltételek között elősegíti, hogy a sejt nyugalmi állapotba kerüljön, és késlelteti a sejtciklusba történő visszalépést. Ez a hatás genetikailag elválasztható az antiapoptótikus hatástól. Feltételezik, hogy pl. T-sejtekben a gátló hatást a foszfatáz calcineurin Bcl-2-höz történő kapcsolódása eredményezi, mert utóbbi szükséges annak a transzkripciós faktornak (NFAT) a magba jutásához, amelyik viszont a T-sejtek proliferációját elősegítő IL-2 termelődéséhez kell. Ez a proliferációval szembeni hatás nyilván csökkent(het)i a Bcl-2 daganatképződésben játszott szerepét (2d, 6e).

c) Az apoptózis lebonyolítása (a kivitelezők – executioners)

Nem teljesen tisztázottak azok az események, amelyek a sejthalál jól ismert morfológiai változásaihoz vezetnek – azonban a daganatkeletkezés szempontjából ezektől el lehet tekinteni. Elég sok molekuláról feltételezték, hogy részt vesz a sejt egyes alkatrészeinek lebontásában, de aztán kiderült, hogy inkább következményei, mintsem okai ezeknek az eseményeknek. Lényegében két fő esemény zajlik, döntően kaszpáz irányítás alatt: az egyik a kulcsfontosságú szerkezeti elemeket és enzimeket érintő proteolízis, a másik – részben e proteolízissel aktivált, részben egyéb bontó enzimekkel – a DNS fragmentációja, majd degradációja.

A sejtfelhalmozódás kialakulása, a daganat keletkezése

A sejtek folyamatos felhalmozódásában az apoptózist illetően két tényező játszik fontos szerepet: a) az apoptózist gátló tényezők túltermelése, b) az apoptózist elősegítő tényezők gátlása. Mindebben egyre ismertebbé válik az a tény, hogy *a sejtproliferáció és a sejtpusztulás szabályozása szorosabban összefügg, mint eddig gondoltuk.* Az adatok egyre inkább azt is alátámasztják, hogy miért nem elegendő egy gén vagy termékének hibája a daganat kialakulásához, miért szükséges a hibák felhalmozódása (3, 5, 7).

Az apoptózist gátló tényezők túltermelése vagy az apoptózist elősegítő tényezők gátlása

A Bcl-2 család

A Bcl-2 antiapoptotikus hatásának felfedezésével került előtérbe az az elképzelés, hogy ha az apoptózis késik, vagy nem következik be, akkor ez hozzájárulhat a sejtek felhalmozódásához, daganatok keletkezéséhez. A Bcl-2 transzlokációját (t: 14q32; 18q21), és ennek következtében túltermelését (szabályos a fehérje, csak túl sok!) először follikuláris lymphomákban ismerték fel, majd kimutatták diffúz nagysejtes lymphomák bizonyos típusaiban és CLL-ben (mindezt Bcl-2 transzgén egéren megerősítették). Ezekben az egerekben az érett B-sejtek száma egyre nőtt, végül lymphomák alakultak ki, amelyekben gyakran találkoztak Myc transzlokációjával, felvetve a Myc és Bcl-2 szinergista szerepét a daganatok keletkezésében. Ismertté vált, hogy a Bcl-2 a sejtproliferációt is képes lassítani. Ez a hatás elveszhet pl. a Bcl-2 kódoló régiójának mutációi miatt (amit follikuláris lymphomákban ki is mutattak).

Az antiapoptótikus Bcl-2 gének potenciálisan onkogének. Működésüket (expresszsiójukat) a gén hibája mellett más szabályzók is fokozhatják, mint pl. a hemopoetikus sejtekben a Myb, Ras és AML1-ETO. A proapoptótikus családtagok szuppresszorként hatnak. Bax mutációját észlelték gasztrointesztinális tumorokban, leukémiákban. A Bax expressziója p53-függő, ezért – legalábbis részben – felelős a p53 apoptózist indukáló képességéért.

Ha megismerjük az egyes tumortípusokban az apoptótikus program hibáját, akkor a normál program helyreállítása, mint a daganatok kezelésének egyik lehetősége, megkísérelhető. Az a paradoxon is fontos információ lehet, hogy bizonyos tumorok a kialakulásuk során bekövetkezett változások miatt érzékenyebbé váltak az apoptózissal szemben (6a).

A vírusok antiapoptótikus hatása

Az apoptózis stratégiája – proteáz és nukleáz rendszerek aktiválása, a sejt önpusztítása, majd eltávolítása (pl. fagocitózis útján) – legideálisabban talán a vírusfertőzött sejtek eltüntetésében nyilvánul meg. *A vírusok érdeke* természetesen éppen az ellenkező, azaz *a fertőzött sejtek életben tartása,* amelyet *többek között antiapoptótikus fehérjék termelésével* érnek el.

Ilyen pl. az adenovírus E1B55K és 19K fehérjéje, melyek p53-hoz kötődnek vagy Bcl-2-t utánoznak; a HPV-16 E6 fehérjéje, amely inaktiválja a p53-t; az EBV-BHRF-1, amely Bcl-2 analóg; az EBV-LMP-1, amely a TNFR2 és CD40 közvetített utak résztvevőihez kötődik (és ezzel feltételezhetően inaktiválja azokat). A nem-transzformáló, litikus vírusok ugyancsak termelnek sejthalált gátló molekulákat, mint a kaszpáz-gátló baculovírus p35, és a crmA (tehénhimlő vírus); a baculovírus IAP-I (inhibitor of apoptosis proteins), melyek valószínűleg a TNF kötődése után aktiválódó utat gátolják. (IAP megfelelőket találtak emlősökben is.) Az emberben talált IAP családtagok – XIAP, c-AIP1, c-IAP2, NAIP, survivin – közül az utóbbiról kimutatták, hogy a foetalis fejlődés során intenzíven termelődik, a felnőtt szövetekben alig, viszont a legtöbb humán tumorban újra expresszálódik (szerepe így a daganatkeletkezésben joggal felvetődik). Míg a nem-transzformáló vírusok hatása feltehetően átmeneti, a transzformáló vírusoké fontos a daganatos fenotípus kialakulásában.

A sejtproliferáció és aktív sejthalál kapcsolata

Míg egysejtűeknél a DNS-károsodás után a helyreállítás a túlélés egyetlen lehetősége, addig többsejtű szervezetekben, ahol a túlélés már nem egy sejt függvénye, és *a DNS-károsodás fennmaradása azzal a veszéllyel járhat, hogy a károsodást hordozó sejt tovább él, a szervezet*

érdekét tehát a sejt pusztulása jelenti. Főleg, ha az a sejt még képes proliferációra (ha nem, akkor a repair is „jó" döntés). Nyilvánvaló, hogy a DNS-károsodást érzékelő és arra válaszoló rendszer hibái súlyos következményekkel, daganat(ok) kialakulásával járhatnak. A DNS károsodásra adott válaszok egyik fontos ágát azok a proteinkinázok képezik, melyek távoli rokonai a foszfatidilinozitil-3-kináznak, prototípusai pedig az ATM (mutált formája eredményezi az ataxia teleangiectasiát), és a DNS-függő proteinkináz (DNA-PK). Ezek a kinázok igen sok celluláris választ indítanak el, így a sejtciklus ellenőrzési pontjainak aktiválását, a proliferáció leállítását, repairt, apoptózist.

Az ATM elsőrendű célmolekulája, és valószínűleg a DNA-PK-é is, a p53, melynek szintje általában alacsony, zömmel a gátló Mdm2-nek köszönhetően. Ha a DNS-károsodást követően bármelyikük foszforilálódik, a kölcsönhatásuk megszűnik, ezzel a p53 stabilizálódik és aktiválódik. A p53 hatásának kiesését okozhatja mutációja vagy deléciója, de a p53 inaktivációjához vezethet az Mdm2 fokozott termelődése is. Az Mdm2 az Ink4a szuppresszor gén alternatív leolvasási kerete termékének, a $p19^{ARF}$-nak a célpontja. Mind az Mdm2 amplifikációját, mind a p19 gén említett helyének hiányát, több emberi daganatban megfigyelték. – Már klasszikusnak számít az a megállapítás, hogy a p53 a génállomány épségének legfőbb őrzője; génhiba esetén aktiválódik. Az aktivált p53 vagy a proliferáció gátlásához (G1-ben vagy G2-ben) vagy apoptózishoz vezet. Hogy melyikhez, az függ a sejt típusától, a mikrokörnyezettől, egyéb tényezőktől (pl. milyen onkogének expresszálódnak egyidejűleg). Előbbi azt szolgálná, hogy a sejtnek legyen ideje a hiba kijavítására a DNS megkettőződése és a mitózis előtt, az utóbbi pedig azt, hogy ha ez valamilyen okból nem lehetséges, a sejt pusztítsa el önmagát, ne adja tovább a génhibát a leánysejteknek. Több adat utal arra, hogy a proliferáció gátlása számos DNS-károsodást szenvedett sejttípusnál irreverzíbilis, azaz a sejt a repair következtében túlélhet ugyan, de proliferációra már képtelen, ezért a daganatkialakulás szempontjából érdektelen. A p53 a proliferáció gátlását a $p21^{WAF}$-on (ciklin-függő kinázgátló) keresztül érvényesíti, azonban az a mechanizmus amellyel az apoptózist kiváltja, még nem tisztázott. Célgénként vagy molekulaként említik a Bax-ot, az IGF-I (inzulinszerű növekedési faktor) receptort, IGF-BP3 kötő fehérjét, az angiogenezist szabályzókat stb. Bizonyos körülmények között antiapoptótikus gének transzrepresszió és transzkripció utáni események is részt vehetnek a p53 indukálta apoptózis létrejöttében. – A p53 funkciója kiesésének következményei dominánsan jelentkeznek (a mutáns allél képes inaktiválni a vad-allélt). Emberben a p53 csírasejtes, azaz öröklődő hibája vezet a Li-Fraumeni szindrómához, amelyben a daganatok kialakulásának esélye fokozott (jellegzetes daganattípus nélkül). A p53 szerzett hibája az egyik leggyakoribb génhiba emberi daganatokban, amin funkciója ismeretében nem is csodálkozhatunk (valóban a szabályozás kulcsmolekulája). – A p53 nem csak a DNS-károsodása, hanem más okból bekövetkező sejtkárosodás után is aktiválódhat.

A sejtproliferáció és apoptózis szabályozásának kapcsolatára utalnak azok a megfigyelések, amelyek szerint igen sok proliferációt indukáló onkoprotein (pl. myc, E1A) egyben proapoptótikus hatású is. De miért? És hogyan? Korábban feltételezték, hogy az onkogének a sejtet előkészítetlenül „zavarják"a sejtciklusban, és ennek eredménye a sejtoszlás idején bekövetkezett sejthalál („mitotikus katasztrófa"). Bár teljes igényű magyarázat nincs, most inkább az a nézet, hogy a proliferáció beindulásával egyidőben az apoptótikus mechanizmus aktiválódásának esélyei is megnőnek. – A Myc-ről ismert, hogy proliferáló sejtekben expresszálódik, a nyugalomban levőkön nem, és hogy daganatokban a túltermelése mitogén nélkül is a sejt proliferációját idézi elő. Bizonyos körülmények között (pl. szérum megvonás) azonban a Myc proapoptótikus (fokozza a FasL expresszióját), és ezek a hatások (a proliferáció és apoptózis serkentése) genetikailag elkülöníthetetlenek. Mindkettő esetében szükségesek a transzkripciós aktiválást, a DNS-kötést és a dimerizációt biztosító domének, illetve a kölcsönhatás a Max-al. – Az E1A esetében mind a proliferációt, mind az apoptózist kiváltó hatásért a „zsebfehérjéket" kötő domén a felelős. Ilyen fehérje pl. a sejtciklus szabályozásának egyik kulcsmolekulája, a retinoblasztoma fehérje (pRb), vagy egy transzkripciós korepresszor, a p300(CBP). – A pRb a sejtciklust az E2F-eket megkötve, így azokat inaktiválva gátolja, míg a pRb foszforilációja ezt a gátlást felfüggeszti, mert az E2F szabaddá válik és így aktiválni tudja a G1-ben való továbbhaladáshoz szükséges géneket. Újabban kiderült, hogy pl. az E2F túltermelése amellett, hogy mitogéntől függetlenül elősegíti a proliferációt, egyben fokozza az apoptózis esélyét is, sőt, utóbbi általában erősebb, mint a proliferációs stimulus. – A pRb inaktiválásának hasonló lesz a következménye. Ilyen gátlást okozhatnak pl. virális fehérjék, melynek eredményeként a sejt beléphet a sejtciklusba, azaz proliferálhat – ugyanakkor azonban el is pusztulhat. Rb „knockout" egér in utero elpusztul, mert a kritikus szövetekben nemcsak a proliferáció, hanem az apoptózis is igen intenzív. – Mint láttuk, az E2F proliferációt stimulál, így a E2F knockout egérben bizonyos szervekben a proliferáció hiánya (pl. a herében) érthető. Az viszont már kevésbé, hogy ugyanakkor dysplasia, lymphoid hyperplasia jelenik meg, sőt igen aggresszív tumorok alakulnak ki. Mindez arra utal, hogy az E2F, hasonlóak a Myc-hez és az E1A-hoz, bizonyos körülmények között tumorszuppresszorként viselkedik. – A Myc hiánya önmagában nem vezet fokozott proliferációhoz, viszont Myc-transzgén egérben a lymphoma keletkezését az antiapoptótikus Bcl-2-vel fel lehet gyorsítani (mert a Bcl-2 gátolja a Myc-idukált apoptózist). – A p53 szerepe a Myc-indukált apoptózisban nem egyértelmű. Bizonyos esetekben a p53-negatív sejtekben csak a p53 visszajuttatásával sikerül a Myc expressziónak apoptózist előidézni. Azonban az is igazolt, hogy más esetekben (pl. lymphocytákban, vesehámsejtekben) ez a Myc-indukált apoptózis p53-tól függetlenül megy végbe.

Láthatjuk tehát, hogy meglehetősen komplex és sokszor ellentmondásos a kapcsolat a proliferációt szabályzó léziók, a p53 és az apoptózis között. Ezt próbálja magyarázni és áthidalni, az ún. *kettős jel-modell.* Eszerint a *sejtproliferáció aktiválása egyben „bekapcsolja" az apoptótikus programot is, amely, hacsak túlélési jelek nem gátolják, automatikusan eltávolítja az érintett sejtet.* A túlélési jel a környezetből érkezik, ez biztosítja azt, hogy a sejtek kölcsönösen függenek egymástól, és egyikük sem szerezhet proliferációs autonómiát. Következésképpen a proapoptótikus növekedési mechanizmusok és az antiapoptótikus túlélési jelek közötti egyensúly határozza meg, hogy adott sejt proliferálni fog, vagy elpusztul. – Egy másik elképzelés szerint a *proliferációs zavarokat okozó mutációk önmagukban nem vezetnek apoptózishoz, hanem „csupán" érzékenyítik a sejtet apoptózis bekövetkeztére.* Így pl. egy sejtben, amely aktivált p53-t hordoz (DNS károsodás, vagy más ok miatt), a Myc azért vezet apoptózishoz, mert a p53-mal szembeni érzékenységet fokozza, valószínűleg a FasL/FasR út indukcióján vagy az apoptoszómákon keresztül.

A proliferáció tehát elősegítheti az apoptózist, azonban ez valószínűleg fordítva is igaz, az apoptózis gátlása

egyben a proliferációt is gátol(hat)ja. Pl. a Bcl-2 fokozott termelése antiapoptótikus hatású, ugyanakkor az érintett sejtek csak nehezen lépnek a sejtciklusba, amely magyarázhatja azt, hogy a Bcl-2 önmagában – ha lymphocytákban transzgenikusan expresszáltatják – miért olyan „gyenge" onkogén. Ugyanez a helyzet, csak fordítva a Bax esetében, a proapoptótikus hatás mellett a proliferáció is felgyorsul. – Közismert, hogy a Ras számos proliferációt elősegítő jelet közvetít a sejt számára a Raf-MAP kináz úton, ugyanakkor túlélési jeleket is további bizonyos receptorokról (pl. IGF-I receptor) különböző célmolekulák felé (pl. PI-3 kináz, Akt, Bad). Így a Ras mutációja halmozott veszélyeztetést jelentene, a proliferáció aktiválása mellett az apoptózis gátlását. A valóságban azonban, ha az aktivált Ras nem-transzformált sejtekben expresszálódik, éppen az ellenkező választ váltja ki, azaz jelentős, p53-függő növekedés-gátlást, gyakran apoptózissal kísérve – és mindkettőt a Raf közvetíti.

Tulajdonképpen az olyan onkoproteinek, mint a Myc, Bcl-2 és Ras növekedést-gátló tulajdonságai adnak választ arra a kérdésre, hogy miért olyan ritkák (relatíve!) a daganatok. Bár mindhárom protoonkogén önmagában hatékony növekedést vagy sejtfelhalmozódást elősegítő hatású – aMyc és a Ras a proliferáció, a Bcl-2 és a Ras a túlélés stimulálásával, ezek a potenciálisan daganatkialakuláshoz vezető aktivitások nem realizálódnak az ellentétes hatások miatt – proapoptótikus hatás a Myc és a Ras, proliferáció gátlás a Bcl-2 és a Ras esetében. Ezek a fehérjék tehát hatásaikban kölcsönös függőséget mutatnak.

Nem nehéz valószínűsíteni, hogy az ilyen és hasonló kölcsönhatások tisztázása fogja előrelendíteni ismereteinket mind a daganatok keletkezése, mind racionálisabb kezelése terén. Végül a téma szempontjából fontos, ám más jellegű kölcsönhatásra hívjuk fel a figyelmet saját vizsgálataink alapján. Ez pedig az, hogy pl. a citosztatikus szerek kombinációjakor előfordulhat, hogy az egyik szer nem toxikus dózisban meggátolja a másik által okozott sejthalált (pl. a kaszpáz-rendszer gátlásán keresztül). Mindez nem csak a terápiás hatékonyságot ronthatja, hanem azt is lehetővé teheti, hogy a kezelés során esetlegesen bekövetkezett génhibák a daganatsejtekben és/vagy normál sejtekben túléljenek, előbbiekben a rezisztencia irányába történő szelekció, utóbbiakban a daganat kialakulásának esélyét fokozva (2b, 2c).

IRODALOM: 1. *Advances in Pharmacology 41*, 1997 – Apoptosis (Volume ed: Kaufmann SH) – 2. *Annu. Rev. Physiol.* 1998, *60* (cikksorozat az apoptózisról) – 2/a. *Kidd, V. J.:* Proteolytic activities that mediate apoptosis. 533–573. – 2/b. *King, K. L., Cidlowski, J. A.:* Cell cycle regulation and apoptosis. 601–617. – 2/c. *Kolesnick, R. N., Krönke, M.:* Regulation of ceramide production and apoptosis. 643–665. – 2/d. *Kroemer, G., Dallaporta, B., Resche-Rigon, M.:* The mitocondrial death/life regulation in apoptosis and necrosis. 619–642. – 2/e. *Thompson, E. B.:* The many roles of c-Myc in apoptosis. 575–600. – 3. *Glinsky, G. V.:* Apoptosis in metastatic cancer cells. Crit. Rev. Oncol./Hematol., 1997, *25*, 175–186. – 4. *Majno, G., Joris, I.:* Apoptosis, oncosis, and necrosis. Amer. J. Pathol., 1995, *146*, 3–15. – 5. *McGill, G., Fischer, D. E.:* Apoptosis in tumorigenesis and cancer therapy. Frontiers in Bioscience, 1997, *2*, 353–379. – 6. *Science*, 1998, *281* (cikksorozat az apoptózisról): – 6/a. *Adams, J. M., Cory, S.:* The Bcl-2 protein family: Arbiters of cell survival. 1322–1326. – 6/b. *Evan, G., Littlewood, T.:* A matter of life and cell death. 1317–1322. – 6/c. *Green, D. G., Reed, J. C.:* Mitochondria and apoptosis. 1309–1312. – 6/d. *Thorberry, N. A., Lazebik, Y.:* Caspases: Enemies within. 1312–1316. – 7. *Wyllie, A. H.:* Apoptosis and carcinogenesis. Europ. J. Cell. Biol., 1997, *73*, 189–197. – 8. *Zhivotovsky, B., Burgess, D. H., Vanags, D. M. és mtsai:* Involvement of cellular proteolytic machinery in apoptosis. Biochem. Biophys. Res. Comm., 1997, *230*, 481–488.

(Az összefoglaló igen sok cikk és referátum alapján készült, melyek felsorolása meghaladja a rendelkezésre álló kereteket. Ezért itt csak az általunk fontosabbnak tartott irodalmat közöljük, szövegbeli hivatkozás nélkül.)

(Kopper László dr., *Budapest*, Üllői út 26. 1085)

Köves István (szerk.): **Stomák és sipolyok képzése és ellátása**

Ebben a tárgykörben ez az első interdiszciplináris szakkönyv. Napjainkban már nemcsak a klasszikus stomák ismertek, hanem számos más klinikai szakterületen is terjed alkalmazásuk. A colostomák és ileostomák mellett tracheo- és urostomákat is képeznek, és a tartós has- és mellűri drainage-ok mellett csecsemő- és gyermekkorban is képeznek stomákat, illetve sipolyokat a betegeken. Jelentős hangsúlyt kap a könyvben a gondozás is. A kötetet haszonnal forgathatják a sebészet több területén dolgozó orvosok, urológusok, nőgyógyászok és gégészek.
Kedvezményes ár: 2990,– Ft

A kötet kedvezménnyel kizárólag a kiadónál kapható.

Springer Orvosi Kiadó
1088 Budapest, Múzeum utca 9.
Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.
Telefon: 266-0958, *fax:* 266-4775
E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu

Springer

Megrendelőlap
(OH 99/23.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem a *Köves:* **Stomák és sipolyok képzése és ellátása** című könyvet 2990,– Ft/pld. kedvezményes áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

Tudomásul veszem, hogy a felmerülő postaköltséget a kiadó rám terheli, és a kedvezményes áron kívül egyéb kedvezményt nem vehetek igénybe.

.....
aláírás

VÉGRE!

MAGYARORSZÁGON IS KAPHATÓ!

ASPIRIN PROTECT 100 mg

MADE BY BAYER

TOVÁBBI RÉSZLETES INFORMÁCIÓKÉRT KÉRJÜK OLVASSA EL AZ ALKALMAZÁSI ELŐIRATOT, VAGY FORDULJON IRODÁNKHOZ:

BAYER HUNGARIA KFT. 1012 BUDAPEST, PÁLYA UTCA 4-6. TELEFON: 212-1540

Bayer

Ambuláns radiojód kezeléssel szerzett tapasztalatok a hyperthyreosis gyógyításában

Róka Richárd dr.[1], Séra Teréz dr.[1], Valkusz Zsuzsanna dr.[2], Julesz János dr.[2], Csernay László dr.[1] és Pávics László dr.[1]

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, Központi Izotópdiagnosztikai Laboratórium (igazgató: Pávics László dr.)[1]
Endokrinológiai Önálló Osztály és Kutató Laboratórium (vezető: Julesz János dr.)[2]

A hyperthyreosis radiojód kezelése Magyarországon ambuláns ellátás keretében 1993 óta végezhető. A szerzők közleményükben 118 Basedow-kór és 36 autonóm adenoma miatt kezelt beteg ambuláns radiojód terápiáinak tapasztalatairól számolnak be. A beavatkozásokat 1994 és 1997 között a beteg egyénre individuálisan számított aktivitású radiojóddal végezték. Basedow-kór esetén 150 Gy, pajzsmirigy autonómia esetén 150 Gy, illetve 300 Gy dózist alkalmaztak. A terápiát követő 3, 6 és 12 hónappal kontroll vizsgálatokat végeztek. Az összes Basedow-kóros beteg 85%-ában a radiojód terápia eredményes volt. Az első 150 Gy dózissal végzett kezelés a gyorsult jódforgalmú személyek csupán 43%-ában volt hatékony. Pajzsmirigy autonómia esetén a 150 Gy dózissal végzett kezelést az esetek 71%-ában, a 300 Gy dózist a betegek 89%-ában megfelelő terápiás hatásúnak találták. A frakcionált radiojód terápia eredménye összességében nem különbözött lényegesen az egyszeri dózisban alkalmazott radiojód kezelések hatékonyságától. Eredményeik alapján megállapították, hogy az általuk alkalmazott radiojód terápiás eljárással a vizsgált betegcsoportban a hyperthyreosis eredményesen kezelhető. Basedow-kór esetén a radiojód általuk ajánlott dózisa 150 Gy, autonóm adenoma esetén 300 Gy.

Kulcsszavak: radiojód terápia, Basedow-kór, pajzsmirigy autonómia, ambuláns ellátás

Clinical experience with outpatient radioiodine therapy in hyperthyroidism. Since 1993, outpatient radioiodine therapy has been available in Hungary. The reported study evaluated the efficacy of outpatient radioiodine treatment in subjects with hyperthyroidsm. The data on 118 patients with Graves' disease and 36 patients with thyroid autonomy were analysed retrospectively. All patients were treated within the period 1994–1997. The activities of radioiodine were individually calculated. The applied dose in Graves' disease was 150 Gy, and in thyroid autonomy 150 Gy or 300 Gy. The efficacy of the treatment were evaluated 3, 6, and 12 months after radioiodine therapy. In patients with persistent hyperthyroidism repeated therapies were performed. Overall the radioiodine therapy was succesful in 85% of the Graves' disease patients. The first 150 Gy treatment was effective in 70% of the patients with Graves' disease and in 43% of the patients with increased radioiodine turnover. In thyroid autonomy, the treatment with 150 Gy was succesful in 71%, with 300 Gy in 89% of the patients. The efficacy of radioiodine treatment was similar to the results of one dose application. It was concluded, that radioidine therapy with 150 Gy absorbed dose in Graves' disease and with 300 Gy absorbed dose in thyroid autonomy proved successful by the method of the authors.

Key words: radioiodine therapy, Graves' disease, thyroid autonomy, outpatient therapy

A nukleáris medicinában egyre fontosabb szerepet betöltő terápiás beavatkozások több, mint 95%-át a pajzsmirigy jó-, illetve rosszindulatú megbetegedéseiben végzik. A ^{131}I terápia a hyperthyreosis gyógyításának hatékony módszere, megfelelő indikáció esetén a sebészi kezelés korszerű és költségkímélő alternatívája. Kontraindikációja csupán a terhesség, illetve a malignus pajzsmirigy folyamat gyanúja. Basedow-kóros betegekben a recidiváló hyperthyreosis, illetve a pajzsmirigy autonóm adenoma kezelésében a radiojód terápia eredményesen alkalmazható. A radiojód kezeléssel szemben a sebészeti beavatkozást előnyben részesítjük fiatalkorú betegekben, nagy, illetve súlyos kompressziós tüneteket okozó struma esetén. A radiojód kezelés előnyei kétségtelenek multiplex szcintigráfiás forró göbök vagy kis méretű struma ellátásában, rossz általános állapotú, súlyos társbetegségben szenvedő betegekben, és nem megfelelő műtéti eredményt követően (21, 24). A ^{131}I- terápia alkalmas a gyógyszeres kezelés kiváltására terápiarezisztencia, thyreostaticum iránti túlérzékenység és haematologiai szövődmény jelentkezése esetén is. A beavatkozás olcsó, hatékony és a kezelést követően különösebb szövődmény nem várható (6, 10, 24).

A pajzsmirigy jóindulatú betegségeinek kezelése néhány napos klinikai ellátás keretében, illetve több centrumban ambuláns formában is végezhető. Napjainkban az osztályos kezeléssel szemben költséghatékonysága miatt az ambuláns radiojód terápiát világszerte egyre inkább előnyben részesítik (8, 20). Ambuláns ^{131}I kezelés Magyarországon 1993 óta végezhető. Feltételeit az Országos Röntgen és Sugárfizikai Intézet (ORSI) Módszertani levele, illetve a népjóléti miniszter a szakmai minimumfeltételekről szóló rendelete szabályozza (27, 28). Munkánkban az 1994 és 1997 között a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Központi Izotópdiagnosztikai Laboratóriumában végzett ambuláns radiojód kezelések adatainak retrospektív feldolgozásának eredményeiről számolunk be.

1. táblázat: A radiojód kezelésben részesült betegek adatai

	Basedow-kór %		Autonóm adenoma %	
Kezelés előtt thyreostaticumot szedett	38	(45/118)	0	(0/36)
Exophthalmus	42	(50/118)	0	(0/36)
UH: echoszegény pajzsmirigy	36	(24/66)	0	(0/36)
UH: göb	0	(0/66)	91	(31/34)
Szcintigráfia: diffúz struma	57	(67/118)	0	(0/36)
Szcintigráfia: forró göb	0	(0/66)	92	(33/36)
TSH <normál	90	(106/118)	100	(36/36)
T3 >normál	64	(75/118)	61	(22/36)
T4 >normál	52	(61/118)	42	(15/36)
TRAK pozitív	68	(34/50)	0	(0/36)
TRAK negatív	32	(16/50)	100	(21/21)
Jódfelvétel: magasra emelkedő görbe	63	(74/118)	56	(20/36)
gyorsult jódforgalom	20	(23/118)	0	(0/36)
normális	17	(20/118)	36	(13/36)

Betegek és módszerek

Intézetünkben 1994 és 1997 között 154 betegben végeztünk radiojód terápiát. A ^{131}I kezelés 118 beteg (104 nő, 14 férfi, átlagéletkor: 51 ± 12 év) esetében morbus Basedow, 36 betegben (31 nő, 5 férfi, átlagéletkor: 61 ± 14 év) pajzsmirigy autonóm adenoma miatt történt *(1. táblázat)*.

A terápiás beavatkozást minden esetben endokrinológus szakorvos javaslata alapján a nukleáris medicina szakorvosa végezte. A kezelést megelőzően az izotópdiagnosztikai laboratóriumban anamnézis-felvételt és fizikális vizsgálatot követően pajzsmirigy-szcintigráfia, ultrahangvizsgálat, illetve 37 kBq tesztdózissal jódfelvételi görbe meghatározás történt. A pajzsmirigyhormonok közül minden esetben szérum trijódthyronin (LIA-mat T3, Byk-Sangtec, Dietzenbach, Németország), thyroxin (LIA-mat T4, Byk-Sangtec, Dietzenbach, Németország) és thyreoidea stimuláló hormon (LIA-mat TSH, Byk-Sangtec, Dietzenbach, Németország) szintet mértünk. Differenciáldiagnosztikai célból 50 betegben TSH receptor antitest (TRAK, TRAK-Assay, Brahms Diagnostica, Berlin, Németország) titer meghatározás is történt.

A terápiás radiojód aktivitását a beteg egyénre individuálisan határoztuk meg *(1. ábra)* (13, 26). A maximális jódfelvétel és ürülés ($T_{1/2eff}$) mértékét a pajzsmirigy felett a radiojód beadása után 6, 24, 48 és 168 órával mért aktivitási értékek alapján számítottuk ki. A pajzsmirigy tömegét a szcintigramon kirajzolódó pajzsmirigyvetület alapján határoztuk meg. Morbus Basedow esetén 150 Gy dózist, míg pajzsmirigy autonómia esetében kezdetben az adenoma tömegére számított 150 Gy dózist (14 beteg), később 300 Gy dózist (22 beteg) alkalmaztunk. Súlyos hyperthyreosis esetén a radiojód terápia előkészítésében thyreostaticumot alkalmaztunk. A thyreostaticus kezelést a ^{131}I terápia előtt 2 nappal felfüggesztettük, majd a gyógyszer szedését még egy további napon keresztül szüneteltettük. A radiojód kezelést ambuláns ellátás keretében, az ORSI által előírt szabályoknak megfelelően végeztük. A kezelés előtt az izotópdiagnosztikai szakorvos a beteget szóban és írásban tájékoztatta a beavatkozásról, illetve a jódterápiát követően szükséges életviteli és higiéniai előírásokról. A radiojódot ^{131}I-NaI tartalmú kapszula formában alkalmaztuk (Mallinkrodt, Petten, Hollandia). Azon esetekben, amikor a kiszámított aktivitás az ambulanter egyszeri dózisban adható 550 MBq aktivitást meghaladta, a terápiát frakcionáltan, több alkalomra elosztva végeztük (27 beteg).

$$\text{Aktivitás (MBq)} = \frac{\text{Dózis (Gy)} \times \text{Pm. tömege (g)} \times 22{,}5}{\text{Max. jódfelv. (\%)} \times T_{1/2eff}\text{ (nap)}}$$

$$\text{Pm. tömege} = 0{,}214 \times \text{vetület (cm}^2\text{)}^{3/2}$$

$$1/T_{1/2eff} = 1/T_{1/2fiz} + 1/T_{1/2biol}$$

1. ábra: A radiojót terápiás aktivitásának kiszámítására alkalmazott képlet

Rövidítések: pm. = pajzsmirigy, jódfelv. = jódfelvétel, $T_{1/2}$ = felezési idő

A kezelés eredményességének ellenőrzése érdekében a betegeket 1 éven keresztül (3, 6, 12 hónapos kontroll) követtük. Minden alkalommal tájékozódtunk a beteg klinikai állapotának változásáról, majd fizikális vizsgálatot, pajzsmirigy-szcintigráfiát, ultrahangvizsgálatot, illetve szérum T3, T4, TSH meghatározásokat végeztünk. Basedow-kóros betegekben a radiojód terápiák célja a hyperthyreosis definitív megszüntetése volt. A kezelést sikeresnek tekintettük, amennyiben a terápia hatására a beteg euthyreoticussá vagy hypothyreoticussá vált. Autonóm adenomás betegekben a radiojód terápiát az euthyreosis elérése, illetve a szcintigráfiás kép normalizálódása esetén tekintettük eredményesnek. Amennyiben az ellenőrző vizsgálatok az első terápia eredménytelenségét igazolták, a kezelő endokrinológus szakorvossal konzultálva a radiojód kezelést megismételtük (összesen 45 beteg, 35 Basedow-kóros, 10 autonóm adenomás beteg), és a betegeket az ismételt kezeléstől számított újabb 1 éven át ellenőriztük.

2. táblázat: A ^{131}I terápia eredménye Basedow-kóros betegekben a kezelést követő 3, 6 és 12 hónappal

Kontroll	3 hónap % (n = 114)	6 hónap % (n = 103)	12 hónap % (n = 77)
Euthyreosis	25 (29/114)	26 (27/103)	25 (19/77)
Hypothyreosis	59 (67/114)	60 (62/103)	60 (46/77)
Hyperthyreosis	16 (18/114)	13 (14/103)	15 (12/77)

Megjegyzés: Zárójelben a kontroll vizsgálatokon megjelent esetszámokat tüntettük fel.

Eredmények

Morbus Basedow

A Basedow-kóros betegek csoportjában a radiojód terápia után a 6 hónapos kontroll alapján az esetek 87%-ában, az 1 éves kontrollvizsgálat szerint 84%-ban a keze-

3. táblázat: Az első 150 Gy dózissal végzett ^{131}I terápia eredményessége az összes Basedow-kóros, illetve a gyorsult jódforgalmú Basedow-kóros betegekben

	Összes beteg %	Gyorsult jódforgalom %
Az első kezelés eredményes	70 (83)	43 (10)
Ismételt kezelés történt	30 (35)	57 (13)

4. táblázat: A ^{131}I terápia eredménye autónom adenomás betegekben a kezelést követő 3, 6 és 12 hónappal

Kontroll	^{131}I dózis	3 hónap %	6 hónap %	12 hónap %
	150 Gy	(n = 9)	(n = 9)	(n = 5)
	300 Gy	(n = 15)	(n = 15)	(n = 9)
Euthyreosis	150 Gy	56 (5/9)	56 (5/9)	60 (3/5)
	300 Gy	86 (13/15)	93 (14/15)	100 (9/9)
Hypothyreosis	150 Gy	22 (2/9)	22 (2/9)	40 (2/5)
	300 Gy	7 (1/15)	7 (1/15)	0 (0/9)
Hyperthyreosis	150 Gy	22 (2/9)	22 (2/9)	0 (0/5)
	300 Gy	7 (1/15)	0 (0/15)	0 (0/9)

Megjegyzés: Zárójelben a kontroll vizsgálatokon megjelent esetszámokat tüntettük fel.

5. táblázat: Az első frakcionált radiojód terápia sikeressége 12 hónap elteltével

	Basedow-kór %	Autonóm adenoma %
Hypothyreosis	28 (3)	0 (0)
Euthyreosis	36 (4)	75 (3)
Hyperthyreosis	36 (4)	25 (1)

lés sikeres volt *(2. táblázat)*. Az első 150 Gy dózissal végzett terápia az összes Basedow-kóros beteg 70%-ában volt eredményes. A gyorsult jódforgalmú betegek csoportjában az egyszeri 150 Gy dózissal végzett radiojód kezelés csak az esetek 43%-ában volt hatékony, a betegek zömében ismételt terápiát kezdeményeztünk *(3. táblázat)*.

Autonóm adenoma

A 150 Gy dózisú kezelést követő 6 hónappal az esetek 57%-ában, míg a 300 Gy dózis alkalmazását követően a betegek 93%-ában euthyreosis alakult ki, illetve a szcintigráfiás kép normalizálódott *(4. táblázat)*.

Frakcionált kezelés

Külön analizáltuk azon betegek vizsgálati eredményeit akikben nem egyszeri dózisban, hanem frakcionáltan, több alkalomra elosztva adtuk be a betegség természetének megfelelő aktivitású radiojódot. A radiojód terápia eredményessége a frakcionáltan kezelt betegek csoportjában nem különbözött az egyszeri dózissal végzett kezelések hatékonyságától *(5. táblázat)*

Megbeszélés

A pajzsmirigybetegség népbetegség. Magyarország struma endémiás terület, évente több ezer beteg szorul hyperthyreosis miatt kezelésre (8). A radiojód ambuláns akalmazásának lehetősége 1993 óta hazánkban széles körben hozzáférhető. A kezelés olcsó és megfelelő alkalmazás esetén igen hatékony.

Pajzsmirigy autonómia esetén a radiojód terápia legtöbbször az első választandó eljárás. A Basedow-kór kezelése először zömmel thyreostaticumokkal történik, ^{131}I terápiát csak a gyógyszeres kezelés elégtelensége, mellékhatások jelentkezése, illetve a kezelt esetek jelentős hányadában (1 éves gyógyszeres kezelést követően az esetek több, mint 50%-ában) jelentkező recidív hyperthyreosis esetén alkalmazzák. Az alacsony struma prevalenciájú országokban (pl. USA) a radiojód terápiát a frissen felismert Basedow-kóros betegekben első kezelésként előnyben részesítik a gyógyszeres kezeléssel szemben (4, 21, 22). A radiojód alkalmazásának abszolút kontraindikációja csak a pajzsmirigy carcinoma gyanúja és a terhesség, relatív kontraindikációja a nagy méretű struma, illetve göb (kompressziós tünetekkel vagy anélkül) és a fiatal életkor (21).

A radiojód terápiás aktivitásának meghatározására két alapvető módszer használatos. Az egyik módszer a pajzsmirigybetegség típusától függően fix aktivitásokat alkalmaz. Ez a módszer elsősorban az alacsony struma prevalenciájú országokban használatos (18, 23). A nemzetközi gyakorlatban a jódszegény területeken a betegekben individuálisan változó jódforgalom miatt túlnyomó részt az általunk is alkalmazott számított dózis módszert vezették be (22, 23). Az eljárás során a pajzsmirigy vagy a pajzsmirigy göb méretének, a pajzsmirigy maximális jódfelvételének és a radiojód effektív felezési idejének figyelembevételével határozzák meg az alkalmazni kívánt radiojód aktivitását. A pajzsmirigy, illetve a pajzsmirigy göb tömegét a pajzsmirigy ultrahangvizsgálat vagy a pajzsmirigy szcintigráfiás kép alapján számítják ki. Az ultrahangos vizsgálattal a jó morfológiai kép alapján a pajzsmirigylebenyek átmérői pontosan meghatározhatóak, és egy forgási ellipszoid modell alapján a pajzsmirigy tömege jól becsülhető. A szcintigramon a működő pajzsmirigyállományt képezzük le, melynek nagysága szorosan összefügg a radiojódot felvevő pajzsmirigyszövet méretével. A maximális jódfelvételt és a radiojód effektív felezési idejét a jódfelvételi görbe alapján határozzák meg (2, 12, 22, 23, 25). A radiojód effektív felezési idejének meghatározásához a korábbi 48, illetve 72 órás mérési időpontot további, 168 órás méréssel egészítettük ki. Egyes szerzők vizsgálatai alapján egy meghatározott földrajzi régióban élő populációban a radiojód ürülése a pajzsmirigyből a betegség természetére jellemzően konstans, ezért a kései méréseket szükségtelennek tartják, és csak a radiojód maximális felvételének mértékét határozzák meg betegenként 24 óráig folytatott rövidített protokoll szerint (16, 17). Saját tapasztalataink szerint a radiojód biológiai felezési idejének egyéni különbségei jelentősek, ezért a kései méréseket is szükségesnek tartjuk.

A radiojód alkalmazott dózisa a pajzsmirigybetegség természetétől, illetve a kezelési koncepciótól függően

különböző. Basedow-kórban a 150–200 Gy dózis alkalmazása a legelterjedtebb (4, 23). Néhány centrumban, elsősorban a recidiváló esetek kezelésében a 250–300 Gy dózist alkalmazó ablatív koncepciót követik (19, 23, 26). Pajzsmirigy autonómia kezelésére az egész pajzsmirigy tömegére számított 200–300 Gy, illetve a göb tömegére számított 300–400 Gy dózis alkalmazása az általánosan elfogadott (12, 15, 23). Az általunk alkalmazott eljárással Basedow-kór esetén a pajzsmirigy tömegére számított 150 Gy, autonóm adenomás betegekben a göb tömegére vonatkoztatott 300 Gy dózis tapasztalataink szerint eredményesen alkalmazható.

A radiojód kezelés végezhető frakcionált abláció formájában. Ez esetben kis aktivitásokat alkalmaznak több hónapos szünetek beiktatásával az euthyreoticus állapot eléréséig. A módszer hátránya az, hogy a hyperthyreosis klinikai tünetei hosszabb időtartam alatt szűnnek meg és a késői hypothyreosis előfordulási aránya lényegesen kedvezőtlenebb, mint az egyszeres kezelésénél (11, 21, 23). Hazánkban az ambulánsan beadható radiojód maximális aktivitása 550 MBq, e felett megfelelő szünetek közbeiktatásával frakcionált kezelés végezhető. Tapasztalataink alátámasztják az ambuláns kezelésként végezhető frakcionált terápia létjogosultságát. A számított aktivitást több kezelésre elosztva a terápiás hatás az egyszeri alkalmazással közel azonos volt.

A kezelés hatékonyságát befolyásolja a pajzsmirigy működésére ható gyógyszeres terápia. Pajzsmirigy autonómia esetén a radiojód terápiát endogén vagy exogén TSH szuppresszió mellett kell végezni. Amennyiben autonóm adenomás betegekben a TSH érték nem kellő mértékben alacsony, a radiojód alkalmazását megelőzően exogén TSH szuppressziót végzünk L-thyroxinnal az egészséges pajzsmirigyállomány védelme érdekében (23, 24). A Basedow-kór radiojód terápiáját megelőző gyógyszeres kezeléssel kapcsolatban nincs egységes álláspont. Egyes szerzők szerint a thyreostaticus kezelés nem játszik lényeges szerepet a terápia sikerességében (1, 23). Mások szerint a thyreostaticus kezelés emeli a hyperthyreosis recidívájának valószínűségét (3), míg néhányan a radiojód terápiát megelőzően a gyógyszeres kezeléssel elért euthyreoticus állapotot az eredményesség alapvető feltételének tartják (6, 7, 14). A jódterápiát megelőző thyreostaticus kezeléssel a kései hypothyreosis aránya is csökkenthető (3, 7, 24). Megfigyeléseink alapján a thyreostaticus kezelés ^{131}I terápia előtti felfüggesztése néhány esetben a pajzsmirigyben gyorsult jódforgalmat eredményez, ami csökkenti a radiojód kezelés effektivitását. A terápiát megelőző kis dózisú thyreostaticum (propylthiouracil, thiamazol, lithium carbonat) alkalmazását a gyorsult jódforgalmú betegekben Basedow-kórban hasznosnak tartjuk. Extrém hyperthyreosisos betegek radiojód terápiájának előkészítésében mindenképpen javasoljuk a thyreostaticumok alkalmazását, melynek dózisa először 1–2 hónappal a radiojód kezelés után csökkenthető.

A radiojód terápia célja a hyperthyreosis megszűntetése. A terápia sikeressége és a kezelés következményeként kialakult hypothyreosis aránya Basedow-kóros betegekben dózisfüggő. Alacsonyabb dózis (60–80 Gy) alkalmazása esetén a recidíva gyakoribb, a kezelést követő hypothyreosis aránya alacsonyabb (15, 21). Ablatív dózis (250–300 Gy) alkalmazásával a hyperthyreosis 100%-os eredménnyel megszüntethető, de ebben az esetben a kezelést követően csaknem törvényszerűen hypothyreosis alakul ki (19, 26). 150 Gy dózis mellett az esetek több, mint 70%-ában a hyperthyreosis sikeresen kezelhető, a terápia következtében kialakuló hypothyreosis aránya meghaladja a 40%-ot. Az ismételt kezelésekkel együtt az általunk megfigyelt 84%-os eredményesség és a hypothyreosis kialakulásának 60%-os aránya a nemzetközi adatoknak megfelel (21, 23). Pajzsmirigy autonómia esetén a kezelést követő hypothyreosis az egészséges pajzsmirigyállományt védő TSH szuppresszió miatt lényegesen ritkább. A radiojód terápia célja ebben a betegségben az euthyreoticus állapot elérése. 300 Gy dózis alkalmazásával kezeléseink minden esetben sikeresnek bizonyultak. A 150 Gy dózisú kezelést követő egy évvel az esetek 40%-ában alakult ki hypothyreosis, míg a 300 Gy dózis alkalmazását követően 1 évvel nem észleltünk hypothyreosist. Ennek oka a kis esetszámból adódott (21, 26).

Tapasztalataink alapján morbus Basedow esetén 150 Gy dózissal, pajzsmirigy autonómia esetén 300 Gy dózissal a hyperthyreosis megfelelő hatékonysággal kezelhető. Az 1994 óta intézetünkben végzett ambuláns radiojód kezelések kapcsán szövődmény fellépését nem észleltük. Sem a betegek, sem az ANTSZ részéről munkánkkal kapcsolatos kifogás nem merült fel. Kedvező kezdeti tapasztalataink alapján az általunk alkalmazott protokollt megfelelőnek tartjuk.

IRODALOM: 1. *Alevizaki, C. C., Alevizaki-Harhalaki, M. C., Ikkos, D. G.:* Radioiodine-131 treatment of thyrotoxicosis: dose required for and some factors affecting the early induction of hypothyroidism. Eur. J. Nucl. Med., 1985, *10,* 450–454. – 2. *Bell, E.:* A hyperthyreosisos diffúz struma I-131 kezelése. Magyar Radiológia, 1981, *33,* 199–204. – 3. *Berding, G., Schicha, H.:* Ergebnisse der Radiojodtherapie der manifesten Hyperthyreose und der autonomen Struma mit Euthyreose. Nuklearmedizin, 1990, *29,* 158–165. – 4. *Bockisch, A., Brandt-Mainz, K., Görges, R.:* Dosiskonzepte und Dosimetrie bei der Radiojodtherapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. Nuklearmediziner, 1997, *20,* 315–322. – 5. *Börner, A. R., Weckesser, M., Boy, C. és mtsai:* Einfluss der Stoffwechellage auf die Radioiodtherapie beim Morbus Basedow. Nuklearmediziner, 1997, *20,* 323–325. – 6. *Clarke, S. E. M.:* Radionuclide therapy of the thyroid. Eur. J. Nucl. Med., 1991, *18,* 984–991. – 7. *Connell, J. M. C., Hilditch, T. E., McCruden, D. C. és mtsai:* Effect of pretreatment with carbimazole on early outcome following radioiodone (131I) therapy. Eur. J. Nucl. Med., 1984, *9,* 464–466. – 8. *Csernay, L.:* Útmutató a hyperthyreosis radiojód kezeléséhez. Izotóptechnika, diagnosztika, 1994, *37,* 113–114. – 9. *Csernay L., Benedek Sz.:* Pajzsmirigy radiojóddiagnosztikai vizsgálatok automatikus értékelése számítógéppel. Magyar Radiológia, 1974, *26,* 369–376. – 10. *Dietlein, M., Geckle, L., Overbeck, T. és mtsai:* Kostenminimierungsstudie zur definitiven Therapie der Hyperthyreose: Vergleich zwischen Strumaresektion und Radiojodtherapie. Nuklearmedizin, 1997, *36,* 150–156. – 11. *Flower, M. A., Al-Saadi, A., Hammer, C. L. és mtsai:* Dose-response study on thyrotoxic petients undergoing positron emission tomography and radioiodine therapy. Eur. J. Nucl. Med., 1995, *21,* 531–536. – 12. *Huysmans, D. A. K. C., Hermus, A. R. M. M., Corstens, F. H. M. és mtsai:* Long-term results of two schedules of radioiodine treatment for toxic multinodular goitre. Eur. J. Nucl. Med., 1993, *20,* 1056–1062. – 13. *Krasznai, I., Földes, J., Farkas, G. és mtsai:* Determination of euthyroid thyroid mass. Nucl. Med. Comm., 1985, *6,* 169–172. – 14. *Moka, D., Voth, E., Scicha, H.:* Einfluss thyreostatischer Medikation beim Morbus Basedow auf die Kinetik von 131-Iod während einer Radiojodtherapie. Nuklearmediziner. 1997, *20,* 327–329. – 15. *Moser,*

E., Pickardt, C. R., Mann, K. és mtsai: Ergebnisse der Radiojodbehandlung von Patienten mit immunogener und nichtimmunogener Hyperthyreose bei Anwendung unterschidlichen Herddosen. Nuklearmedizin, 1988, *27,* 98–104. – 16. *Müller, B., Bares, R., Büll, U.:* Untersuchungen zur effektiven Halbvertzeit des ^{131}I bei der Radiojodbehandlung der Schilddrüsenautonimie. Nuklearmedizin, 1991, *30,* 71–76. – 17. *Nüchel, C., Boddenberg, B., Schicha, H.:* Die bedeutung des Radiojodtests für die Berechnung der Therapiedosis bei benignen Schilddrüsenerkrankungen. Nuklearmedizin, 1993, *32,* 91–98. – 18. *Robert, A. N., Gilbert, F. I.:* Optimal Iodine-131 dose for eliminating hypertyroidism in Graves' disease. J. Nucl. Med., 1991, *32,* 411–414. – 19. *Scicha, H.:* Stellungname zum Editorial: Muss die hohe Hypothyreoserate nach Radiojodtherapie einer immunogenen Hyperthyreose in Kauf genommen werden? Nuklearmedizin, 1997, *36,* 6. – 20. *Schicha, H., Scheidhauer, K.:* Radiojodtherapie in Europa – eine Umfrage. Nuklearmedizin, 1993, *32,* 321–324. – 21. *Schicha, H., Scheidhauer, K.:* Therapie mit offenen radioaktiven Stoffen. In: Nuklearmedizin. Szerk.: Büll, U., Schicha, H. Thieme, Stuttgart, New York, 1996, 460–473. old. – 22. *Schümichen, C.:* Radiojodtherapie der Immunhyperthyreose. Nuklearmediziner, 1997, *20,* 305–313. – 23. *Seeger, T., Emrich, D., Sandrock, D.:* Radiojodtherapie der funkcionellen Autonomie unter Verwendung des funktionellen autonomen Volumens. Nuklearmedizin, 1995, *34,* 135–140. – 24. *Sisson, J. C.:* Treatment of hyperthyroidism. In: Principles of Nuclear Medicine. Szerk.: Wagner, H. N., Willemsen, W. B.: Saunders Company, Philadelphia, 1995, 621–629. old. – 25. *Swoboda, G., Heinze, H.G., Pickardt, C. R.:* Az autonom adenoma radiojód kezelésének eredményei. Magyar Radiológia, 1981, *33,* 205–211. – 26. *Willemsen, U. F., Knesewitsch, P., Kreisig, T. és mtsai:* Functional results of radioiodine therapy with a 300 Gy absorbed dose in Graves' disease. Eur. J. Nucl. Med., 1993, *20,* 1051–1055. – 27. A népjóléti miniszter 21/1998. (VI. 3.) rendelete az egészségügyi szolgáltatást nyújtó egyes intézmények szakmai minimumfeltételeiről. Népjóléti Közlöny, 1998, *11,* 1534–1615. – 28. Az Országos Röntgen- és Sugárfizikai Intézet módszertani levele a pajzsmirigy fokozott működésének radiojód kezeléséről. Népjóléti Közlöny, 1993, *16,* 1085–1087.

(Róka Richárd dr., *Szeged,* Korányi fasor 8. 6720)

„Dohányzás vagy egészség" Európai Orvosi Társaság – EMASH Magyar Nemzeti Bizottsága

„A beteg azzal tehet legtöbbet egészségéért, ha felhagy a dohányzással. Az orvos azzal tehet legtöbbet betege egészségéért, ha segít neki ebben."

Sir John Crofton

Tisztelt Kollegina! Tisztelt Kolléga!

A 12. „Nem dohányzó Világnap" alkalmából fordulunk Önhöz. Hazánkban az elmúlt közel négy évtized alatt az éves cigarettafogyasztás 15,3 milliárd darabról 26 milliárd darabra nőtt. A népesség 35%-a dohányzik, közöttük egyre több fiatal és nő. Tudományosan bizonyított, hogy az aktív és a passzív dohányzás és számos súlyos, gyakran végzetes betegség között oki kapcsolat van. Elemző számítások szerint az évi 140 000 halottból több mint 30 000 hal meg idő előtt a dohányzás következtében. A dohányzás okozta károk (a betegellátás költségei, a táppénz, a gyógyszertámogatás, a korai rokkantság és halálozás miatti veszteségek) összértékét évente közel 380 milliárd forintra becsülik. A dohányáruk adójából származó bevétel „csupán" 56 milliárd forint. A dohányzás okozta társadalmi költségek megközelítőleg 6:1–7:1 arányban állnak a költségvetés bevételeivel.

Mindezek alapján állíthatjuk, hogy a dohányzás ma a legfontosabb kiküszöbölhető egészségkárosító ártalom, amelynek mérséklésében, kiküszöbölésének elősegítésében minden orvos érdekelt. Arra kérjük Önt tehát, hogy tevékenységével, személyes példamutatásával segítse elő a nem dohányzó életmód népszerűsítését, elterjesztését. Tájékozódjon betegei dohányzási szokásairól, ismertesse velük – fiatalokkal és idősebbekkel – a dohányzás káros hatásait, tanácsolja nekik a dohányzás elhagyását, és nyújtson segítséget azoknak, akik szakítani akarnak a cigarettával.

Lehet, hogy Ön is dohányzik és ez megnehezíti, hogy megfeleljen ennek az elvárásnak. Kérjük, vizsgálja felül álláspontját. Ha önmaga jelenleg nincs is felkészülve arra, hogy lemondjon a dohányzásról, tekintse ezt szigorúan magánügynek, és ne adjon alkalmat betegeinek arra, hogy esetleg következetlennek tartsák, amikor – legjobb ismeretei szerint – a dohányzás ártalmairól, a nem dohányzás előnyeiről nyilatkozik.

Ismételten arra kérjük, hogy a kérdés súlyának megfelelően aktív közreműködésével támogassa a dohányzás visszaszorítását és mindennapi betegellátó munkájával járuljon hozzá a dohányzás okozta egészségügyi, társadalmi és anyagi károk csökkentéséhez, betegei szenvedésének enyhítéséhez. Számítunk együttműködésére.

Pákozdi Lajos dr.
Vadász Imre dr.

Levelezési cím: NEVI „Dohányzás vagy Egészség" Központ, 1062 Budapest, Andrássy út 82.

Canesten®

kenőcs, oldat, hüvelytabletta

A széles spektrumú, hatékony, elérhető lokális antimycoticum

- **90%-os TB támogatás** (kenőcs, oldat)
- **50%-os TB támogatás** (hüvelytabletta)
- **Közgyógyellátottaknak térítésmentes**

LÁB STORY

HAPPY END-DEL

Javallatok:

Kenőcs és oldat:

erosio interdigitalis mycotica, intertrigo mycotica, Candida vulvitis és -balanitis, mycosis corporis superficialis, gombás paronychiák, pityriasis versicolor, erythrasma, mycosis capitis superficialis

Hüvelytabletta:

különböző Candida fajok okozta fluor és colpitis, kombinált kezelés részeként trichomonas vaginalis okozta hüvelyi fertőzések

Licencadó: Bayer AG

További információ:

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT. Termék Osztály

1475 Budapest, 10, PF.: 100
Telefon: 260-2282

Betadine®

Jód, ami nem csíp

A széles hatásspektrumú, rezisztenciamentes, jól tolerálható lokális antiszeptikum

Javallatok:

Oldat: Műtéti bőrfelület fertőtlenítése, aszeptikus sebkezelés, égések, nyálkahártya fertőtlenítés, bőrfertőzések, fertőtlenítő fürdetés

Szappan: Műtéti és higiénés kézfertőtlenítés

Kenőcs: Aszeptikus sebkezelés, égések, ulcus cruris, decubitus, bőrfertőzések, felülfertőzött dermatózisok

Hüvelykúp: Akut és krónikus vaginitiszek

Ellenjavallat: jódérzékenység, hyperthyreosis. A terhesség 3. hónapjától, szoptatás alatt és csecsemőknél alkalmazása kerülendő, csak állandó orvosi ellenőrzés mellett, egyéni mérlegelés alapján lehetséges.

Licencadó: Mundipharma

Pszichoszomatikus tünetek és a szubjektív egészségértékelés epidemiológiája középiskolások körében

Pikó Bettina dr.

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, Pszichiátriai Klinikájának Magatartástudományi és Orvosi Pszichológiai Csoportja (csoportvezető: Barabás Katalin dr.)

A szerző a szegedi középiskolások körében vizsgálta a leggyakoribb pszichoszomatikus tünetek előfordulását és az egészség önértékelését. A kutatásban résztvevő mintát (n = 1039, 14–19 évesek) iskolatípus és nem szerinti rétegzéssel választotta ki. Az adatgyűjtés módszere önkitöltéses kérdőív volt. A vizsgálat kettős célt tűzött ki. Egyrészt a szerző megnézte, hogy melyek a leggyakoribb pszichoszomatikus tünetek a serdülők körében, ill. milyennek értékelik saját egészségüket. Másrészt az elemzés célja volt, hogy többváltozós módszer segítségével feltárja bizonyos pszichikai és szociális tényezők szerepét a pszichoszomatikus tünetek és a szubjektív egészségértékelés alakulásában. Mindkét nem esetében a gyengeségérzés, fáradtság volt a leggyakoribb tünet, a második és a harmadik helyen a lányoknál a fejfájás, valamint a hát- és derékfájás, a fiúknál pedig a hát- és derékfájás mellett az alvászavarok szerepeltek. A szerző korábbi, egyetemistákkal végzett vizsgálatának adataival összehasonlítva a középiskolások, különösen a lányok pszichoszomatikus tünetképzése lényegesen gyakoribbnak bizonyult, bár saját egészségüket jobbnak tartották. Ennek hátterében a serdülőkor sajátosságai (pl. a fokozott introspekcióra való hajlam) mellett gyakran lelki (pl. diszfunkcionális attitűdök vagy konfliktus megoldási problémák) vagy szociális tényezők (pl. az apa munkanélkülisége vagy rossz kapcsolat az apával) állnak. Pszichoszomatikus tünetek kezelésénél gondolni kell ezekre a lehetőségekre, és szükség esetén pszichológus vagy szociális munkás segítségét is igénybe kell venni a diagnózis felállítása során.

Kulcsszavak: pszichoszomatikus tünetek, epidemiológia, szubjektív egészségértékelés, serdülőkor

Epidemiology of common psychosomatic symptoms and self-perceived health among secondory school students. The author investigated the prevalence of some common psychosomatic symptoms and self-perceived health in a sample of secondary school students in Szeged, Hungary. The sample (n = 1039, 14–19 years of age) was stratified by school type and sex. Self-completed questionnaire was used as a method of data collection. Two main purpose directed the study. First, to detect the most frequent psychosomatic symptoms and to experience how the secondary students evaluate their own health. Second, to investigate the role of psychological and social factors affecting the occurrence of psychosomatic symptoms and self-perceived health by using multivariate technique. In both sexes, chronic fatigue proved to be the most frequent psychosomatic symptoms which was followed by tension headache and lower back-pain in girls, while among boys lower back-pain and sleeping problems were reported as frequent symptoms. Comparing with the data of a previous research on university students, the secondary school students reported more symptoms, though they perceived their own health higher. In the background of the somatization both psychological (dysfunctional attitudes or inadequate coping) and social (father's unemployment or low level of social support from father) can be found beyond the developmental characteristics of the adolescence (e. g. a tendency for introspection). In case of the diagnose of psychosomatic symptoms in clinical practice there is a need for thinking about the social or psychological affecting factors and seeking professional help from a psychologist or social worker, if it is necessary.

Key words: psychosomatic symptoms, epidemiology, self-perceived health, adolescence

Az egészségi állapot komplex fogalmat jelöl, amelynek értelmezéséhez megfelelő támpontot ad *Engel* bio-pszichoszociális modellje (14). Ez az elgondolás jól tükrözi az egészségi állapot három fő dimenzióját – amelyek a WHO egészségdefiníciójában is szerepelnek –, azaz a biológiai struktúrát, a pszichikai állapotot és a szociális létből fakadó helyzetet. Az egészség-betegség modern koncepciója szerint az egészségi állapotról akkor kaphatunk teljes képet, ha mindhárom dimenziója megismerésre kerül (28). Már Engel is felhívta a figyelmet arra, hogy a biológiai, a pszichikai és a szociális állapot egymást többszörösen, igen bonyolult módon befolyásolja, és bármelyik állapotban keletkezik zavar, az kihat a másik két dimenzióra is (14). A modern kor kihívásaihoz az is hozzájárult, hogy az utóbbi évtizedekben megnövekedett a betegségek kialakulásában szerepet játszó pszichikai, magatartási és szociális tényezők jelentősége (29). Közösségi egészségmegőrzési programok tervezéséhez nélkülözhetetlen az adott lakossági csoportban nemcsak az egészségi állapot, hanem az azt befolyásoló tényezők széles körű ismerete is, amelyhez epidemiológiai vizsgálatok segítenek hozzá.

Az egészséggel kapcsolatos életminőséget nemcsak az ún. regisztrált betegségek határozzák meg, amelyekkel a lakosság orvoshoz fordul, hanem olyan – enyhe vagy súlyosabb – tünetek is, melyeket úgy ítélünk meg, hogy nem szorulnak gyógykezelésre (40). Már egészen fiatal korban is jelentkezhetnek olyan pszichoszomatikus tü-

netek – mint pl. az alvászavarok, szapora szívműködés, fejfájás – amelyek hátterében leggyakrabban pszichoszociális stresszterhelés áll (11). Ezen tünetek többnyire organikus elváltozások nélkül az egészségi állapot egyensúlybeli zavaraira utalnak (28). Ez nem jelenti azt azonban, hogy a klinikai praxisban nem találkozunk ezekkel a tünetekkel. Különösen gyakori az orvoshoz fordulás ezen okokból a háziorvosi gyakorlatban és a belgyógyászati szakrendeléseken, ami differenciáldiagnosztikai problémákat okoz (3). A pszichoszomatikus tünetek gyakorisága jelentősen befolyásolja az egészséggel kapcsolatos életminőséget, és kihat az egészségtudat alakulására, valamint az egészségi állapot önértékelésére (8).

Az egészség önértékelése ún. globális egészségindikátor, amelynek segítségével arról kaphatunk információt, hogy milyennek tartja az egyén saját egészségi állapotát, mennyire elégedett vagy elégedetlen azzal (10). Vizsgálatok azt mutatták, hogy az így nyert információ igen sokoldalúan felhasználható, hiszen az önminősítésből a szervezetnek mind a fizikális, mind pedig a mentális állapotára következtethetünk (7). Bár szubjektív egészségértékelésről van szó, mégis jól jellemzi a klinikai státuszt a gyógyulási folyamat különböző stádiumaiban (21), s emellett utánkövetéses vizsgálatokban a halálozással is szoros összefüggést mutat (38).

A fiatalok egészségi állapotának vizsgálata több szempontból is speciális kérdés. Mind a pszichoszomatikus tünetek előfordulása, mind pedig az egészség önértékelése igen fontos egészségindikátor, különösen igaz ez a fiatal korosztályokra. Ennek oka kettős. Egyrészt, más korcsoporthoz viszonyítva a középiskolás populáció nagymértékben egészséges. Ha a halálozási és megbetegedési arányszámokat összehasonlítjuk, azt láthatjuk, hogy a valódi, mindennapi tevékenységet korlátozó betegségek száma meglehetősen alacsony (33). Ugyanakkor ebben az életkorban alakulnak ki azok a káros életmódbeli és viselkedési formák, amelyek a későbbiekben betegségek forrásaivá válhatnak. Ezek közül is kiemelkednek a rizikómagatartási formák, a dohányzás, az alkohol- és drogfogyasztás, valamint a stresszel való megküzdés módjai (20). Harmadrészt pedig éppen serdülőkorban jelentkezik egy fokozott introspekcióra való hajlam, amely önmagukra való odafigyelésre, önmonitorozásra készteti a fiatalokat, különösen a lányokat (16). A serdülőkor ugyanis olyan átmenti időszak, amelyben nemcsak biológiai, hanem igen mélyreható pszichoszociális változások is végbemennek, pl. az egészségmagatartás is tudatosabbá válik. A gyermekkorhoz képest kibővül és átstrukturálódik az egészségmagatartás és a betegviselkedés attitűdbeli készlete, amely magában foglalja az egészségi állapotukkal kapcsolatos tünetek észlelésének és értékelésének megváltozását (19). Az egészségi állapot szubjektív önértékelése már ezen tudatosulást tükröző, aktív folyamat eredménye, és részben az én fokozottabb megélésének következménye is. A kisgyermekek ugyanis még nem tudnak különbséget tenni a fizikai és a pszichés jelenségek között, és az 'egészségesnek lenni' inkább azt jelenti számukra, hogy 'jól érzem magam'. Ennek eredete a csecsemőkorig nyúlik vissza, amikor a csecsemők még a legtöbb esetben emocionális jelzésekkel tudják közvetíteni az egészségükkel kapcsolatos történéseket is (22). A serdülőkor jelenti a változást az introspekcióval, a test jelzéseire való fokozottabb odafigyeléssel.

Az 1995-ben megjelent tanulmányunkban szegedi egyetemisták (n = 691) körében mutattuk be a pszichoszomatikus tünetek előfordulását, és összefüggését az egészségi állapot önértékelésével (24). A pszichoszomatikus tünetek epidemiológiai vizsgálatát módszertanilag továbbfejlesztve jelen tanulmányban azt elemeztük, hogy melyek a pszichoszomatikus tünetképzés és a szubjektív egészségértékelés befolyásoló tényezői a szegedi középiskolások körében. A változók körét több pszichikai és szociális tényezővel kibővítettük, így a mostani tanulmányban a legfontosabb változók a következők voltak: kor, nem, testtömegindex, egészség- és rizikómagatartási formák, konfliktusmegoldási módok, társas támogatás, diszfunkcionális attitűdök és a társadalmi-gazdasági helyzet.

A nemek egészségi állapotában jelentős különbségeket találunk mind a halálozási, mind pedig a megbetegedési arányszámokat illetően, amely megmutatkozik a férfiak nagyobb mortalitási, ugyanakkor a nők nagyobb morbiditási gyakoriságában (37). A betegségek mennyiségi mutatóiban megnyilvánuló nemi különbségek egyik lehetséges magyarázata, hogy a nők gyakrabban, és a betegségük korábbi szakaszában fordulnak orvoshoz. Körükben nagyobb a hajlandóság arra, hogy bizonyos panaszokat betegségnek minősítsenek, és orvoshoz forduljanak (1). Már egyetemistáknál (24) és középiskolásoknál (27) is megfigyelhető, hogy a lányok gyakoribb pszichoszomatikus tünetképzésről számolnak be, és egészségi állapotukat rosszabbnak minősítik, mint a fiúk. Az elhízás számos betegség igazolt rizikófaktora, ezért szerepel a testtömeg és testmagasság alapján számolt testtömegindex a vizsgált változók között. Ezenkívül meghatározza az önmagunkról kialakított képet is, így joggal feltételezhető, hogy az egészségi állapot önértékeléséhez is egyfajta támpontot ad.

Az életmódbeli, magatartási tényezők a legfőbb halálokokat jelentő betegségek legfontosabb rizikótényezői (9). A rizikómagatartási formák – alkoholfogyasztás, drogkipróbálás, dohányzás – serdülőkorban még nem mint direkt megbetegítő tényezők fordulnak elő, azonban rögzülésük következtében a későbbiekben fokozatosan kifejthetik káros hatásukat. Sajnálatos tendencia, hogy a serdülő lányok körében ezek a magatartási formák egyre inkább terjednek, és gyakoriságuk mindinkább megközelíti a fiúk szintjét (4). Kimutatható továbbá egyfajta halmozódás: mindhárom rizikómagatartási forma egymással igen erősen korrelál, azaz a háttérben egy sajátos életmód körvonalai rajzolódnak ki (12). Feltételezésünk szerint ezek a magatartási formák már ebben az életkorban is befolyást gyakorolhatnak a pszichoszociális egészségre.

A diszfunkcionális attitűdökre *Aaron Beck* kognitív depresszió elmélete hívta fel a figyelmet (6). Az egyéntől elkülönült külső világ megismerése a kognitív sémák segítségével történik, amelyek egy-egy jelenségről alkotott képzeteinket, tapasztalatainkat egybefoglaló gondolkodási kategóriák. Előnyük, hogy hozzájárulnak a múltbeli tapasztalatok rendszerezéséhez, valamint jövőbeli döntéseink előkészítéséhez. Az előnyökön túl azonban veszélyeket is magukban rejtenek, mivel hibás percepciót

és attitűdöket alakíthatnak ki. Alaphipotézisünk, hogy a kognitív diszfunkciók magasabb előfordulása nemcsak a depresszióval függ össze, hanem a pszichoszomatikus tünetek gyakoriságával és a másik egészségindikátorral is.

A konfliktusmegoldási képesség az egyén külső és belső erőinek mozgósítása valamely probléma kezelése érdekében (15). A belső források közül legjelentősebb a társas támogatás, azaz olyan kapcsolatrendszer, amely pozitív hatással van az egyénre (5). Vizsgálatában két alapvető módszert különböztetünk meg: az egyik arra keres választ, hogy rendelkezésre állnak-e számunkra a források (31), a másik viszont ettől függetlenül azt vizsgálja, hogy mennyire vagyunk elégedettek a kapott támogatással (36). Az elemzések szerint ez utóbbi, vagyis a kapott támogatás szubjektív értékelése hat erőteljesebben az egészségi állapotra (23). Hipotézisünk szerint mind a konfliktusmegoldási módok, mind pedig a társas támogatás befolyással vannak a fiatalok egészségére.

A szülők iskolázottsága, jövedelmi-anyagi helyzete, foglalkozása kihat gyermekeik egészségi állapotára, egészségmagatartására is. Míg azonban a felnőtt-, valamint a kisgyermekkori egészségi állapotban a társadalmi egyenlőtlenségek nagymértékben a felszínre kerülnek, a középiskolások körében alig nyilvánulnak meg, akár a halálozási, a megbetegedési adatokat, vagy pedig az egészségi állapot önértékelését vesszük alapul (13). Ezért *West* vizsgálatai során arra a következtetésre jutott, hogy a középiskolás korosztályban a társadalmi egyenlőtlenségeket nagyrészt ellensúlyozza az iskola és a kortárscsoportok kompenzáló hatása (39).

Vizsgálatunk kettős célt tűzött ki. Egyrészt megnéztük, melyek a leggyakoribb pszichoszomatikus tünetek a serdülők körében, ill. milyennek értékelik saját egészségüket, másrészt pedig többváltozós módszerekkel elemeztük, mely tényezők befolyásolják leginkább a két egészségindikátort a középiskolás korosztályban. A módszertani azonosság következtében lehetőségünk nyílt az 1995-ben egyetemistákkal (n = 691) végzett kutatásunk (24) epidemiológiai adataival történő összehasonlításra is.

Minta és módszerek

Jelen kutatás a „Társas Támogatás" projekt keretében történt, a társas támogatás sajátosságainak megismerésére, és a támogatottság, valamint a pszichoszociális egészség összefüggéseinek megállapítására. A kutatásban részt vevő mintát a szegedi középiskolás (14–19 éves) populációból választottuk. A kutatásba a középiskolások önkéntes alapon kapcsolódhattak be, a mintaválasztás iskolatípus és nem szerinti rétegzés alapján történt. Az 1200 kiküldött kérdőívből 1039 értékelhető kérdőívet kaptunk vissza, amely tehát a minta végleges nagysága volt: közülük 474 (45,6%) fiú és 565 (54,4%) lány; a minta 318 (30,6%) gimnazistából, 513 (49,4%) szakközépiskolásból és 208 (20%) szakmunkásképzős diákból állt.

Az adatgyűjtést önkitöltéses kérdőíves módszerrel végeztük. A válaszadás önkéntesen és név nélkül történt. A válaszadási arány 86,6 %-os volt. Az adatgyűjtésre 1996 első félévében került sor. A kérdőív az alábbi elemekből áll:

Lelki egészség kérdőív. Ezen belül három kérdéscsoportot alkalmaztunk, amelyek a pszichikai közérzetre, meghatározott pszichoszomatikus tünetek előfordulására és az egészségi állapot önértékelésére vonatkoztak. A közérzeti skála alkalmazásának célja az volt, hogy a középiskolások általános közérzetéről az elmúlt 12 hónapra vonatkozóan kapjunk információt. A hat kérdésből álló módszerhez a Langner indexet *Ross és Hayes* 1988-ban úgy adaptálta, hogy az közösségi vizsgálatokban is alkalmazható legyen (34). A vizsgálatban résztvevő személyeknek a következő kérdéseket tettük fel: „Az elmúlt 12 hónap során milyen gyakran érezte magát a., fáradtnak, mintha nem aludt volna az éjszaka? stb. A válaszokhoz a következő pontokat rendeltük hozzá: „szinte mindig" (4), „gyakran" (3), „időnként" (2), „ritkán" (1) és „soha" (0) az 1–3 kérdéshez, illetve fordított értékű pontszámokat adtunk a 4–6 kérdésekhez. Az összesített pontszám értéke így 0–24 között helyezkedett el. A módszer megbízhatóságát mérő Cronbach alpha értéke a középiskolások adatbázisával 0,78 volt. A pszichoszomatikus skála olyan gyakori, főként pszichoszomatikus tünetek előfordulására kérdezett rá, mint a fejfájás, hát- és derékfájás, gyomor- és hasfájás, szapora vagy szabálytalan szívdobogás, idegességből eredő hasmenés, gyengeségérzés és alvászavarok (25). A tünetek előfordulási gyakoriságát, melyet az elmúlt 12 hónapra vonatkozóan kérdeztünk meg, négyfokozatú skála segítségével értékeltük: a „soha" válasz 0, a „ritkán" 1, az „időnként" 2, a „gyakran" válasz 3 pontot kapott. Az összeadott értékek segítségével alakítottuk ki az egyénre jellemző tüneti skála pontértéket. Az összesített pontszám minimális értéke 0, a maximális pedig 21 lehetett. A Cronbach alpha értéke 0,75 volt. Az egészségi állapot önértékelését egy egyszerű kérdés segítségével ismerhettük meg: „Hogyan minősítenéd egészségi állapotodat a hasonló korúakkal összehasolítva?" A választ négyfokozatú skálával értékeltük: „kiváló", „jó", „éppen megfelelő" és „rossz".

Társadalmi-gazdasági helyzet kérdőív. A középiskolások társadalmi helyzetét az alábbi mutatók segítségével vizsgáltuk: az apa és az anya iskolai végzettsége, az apa és az anya alkalmazási minősége, a lakás típusa és a társadalmi státusz önminősítése. Ez utóbbi mutatót szubjektív réteghelyzetnek is nevezhetjük, amely önbesorolás alapszik, s ezáltal azt tükrözi, hogyan éli meg az egyén az adott társadalmi rétegződésben elfoglalt helyét (30).

Elégedettség a Társas Támogatással (MPSS). A társas támogatással való szubjektív elégedettség vizsgálata a legfontosabb társas kapcsolatokat érintette és kiterjedt az anyából, az apából és a barátokból álló kapcsolati hálóra (36). Mindhárom 6 állítást tartalmazott, és az értékelését úgy végeztük, hogy a magas összesített pontszám nagyfokú elégedettséget, az alacsony összesített pontszám pedig kisfokú elégedettséget jelentsen. Az elégedettséget az állításokkal való egyetértés mértéke szabja meg, amely négy kategória mentén ad választási lehetőséget: „teljes mértékben egyetértek" (3 pont), „részben egyetértek" (2 pont), „kevésbé értek egyet" (1 pont) és „egyáltalán nem értek egyet" (0 pont). Az összesített skálapontok 0–18 között változhatnak. A Cronbach alpha értékek a saját adatbázissal a következők voltak: anyai

támogatás skála esetén 0,89, apai támogatás esetén 0,92 és baráti támogatás skála esetén 0,87.

Konfliktusmegoldás kérdőív. A *Folkman és Lazarus* által kifejlesztett kérdőív rövidített változatát alkalmaztuk a középiskolások megküzdési (coping) stratégiáinak felméréséhez (15, 17). A konfliktusmegoldási módok listája felölelte mind az érzelemközpontú (pl. „Próbáltam derűsen felfogni a dolgot"), mind pedig a problémaközpontú („pl. Több megoldást is mérlegeltem") módszereket. A kérdőív során arra kellett a megkérdezetteknek választ adniuk, hogy mennyire jellemző rájuk, hogy ezeket a módokat alkalmazni szokták nehéz élethelyzetekben. A válaszok a következők lehettek: nagyon (3 pont), eléggé (2 pont), kevésbé (1 pont) és egyáltalán nem (0 pont) lehetett. Az elemzés során faktoranalízist alkalmaztunk, amelynek eredménye a következő négy faktor lett: támogatást-kereső, probléma-elemző, passzív és kockázatos (rizikókereső) coping faktor (32).

Egészség- és kockázati magatartás kérdőív: A kérdőív három rizikómagatartási mintára (alkoholfogyasztás, dohányzás és drogkipróbálás) és egy egészségmagatartásra (sportolás) kérdezett rá. Az alkoholfogyasztást a következő kérdéssel vizsgáltuk: „Az elmúlt 12 hónap során milyen gyakran fogyasztottál alkoholt?" A válaszlehetőségek a következők voltak: „egyáltalán nem" (0), „alkalmanként" (1), „hetente 1–2 alkalommal" (2) és „naponta" (3). A dohányzást a következő kérdéssel mértük: „Az elmúlt 12 hónap során dohányoztál-e rendszeresen?" Hat választási lehetőség volt: „egyáltalán nem" (0), „alkalmanként 1–2 szálat" (1), „rendszeresen, napi 10 szál alatt" (2), „rendszeresen, napi 10–20 szál között" (3) és „rendszeresen, napi 20 szál felett" (4). Arra a kérdésre, hogy „Az elmúlt 12 hónap alatt kipróbáltál-e valamilyen kábítószert?" a következő válaszok álltak rendelkezésre: „egyáltalán nem" (0), „igen, de csak néhányszor" (1) és „rendszeresen" (2). A rendszeres sportolás mérése úgy történt, hogy megkérdeztük, a kötelező testnevelési órákon kívül részt vesznek-e testedzésen. A válaszok a következők lehettek: az iskolain sem veszek részt (0), csak az iskolain (1), alkalomszerűen könnyű (2), rendszeresen könnyű (3) és rendszeresen nehéz testmozgást végzek (4), ill. versenyszerűen sportolok (5).

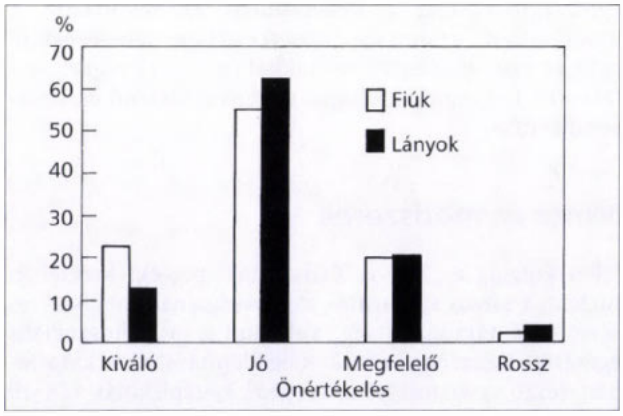
Diszfunkcionális attitűd és ellenséges beállítottság kérdőív: Weissman és Beck 1979-ben dolgoztak ki egy kérdőívet, amely a diszfunkcionális attitűdök gyakoriságát méri. A kérdőív *Burns* által rövidített változatát alkalmaztuk, amelyet *Kopp* fordított magyarra (17). A kérdőív hét attitűdöt vizsgál, kiegészítve egy nyolcadikkal, amely a hosztilitás, vagyis az ellenségesség vizsgálatára terjed ki. A módszer által vizsgált értékrendszerek: a külső elismerés igénye, a szeretettség igénye, teljesítményigény, perfekcionizmus, jogos elvárások, omnipotencia, külső kontroll, valamint az ellenségesség attitűd. A módszer a nyolc attitűdnek megfelelő nyolc állításból tevődik össze, a beállítódások előfordulását négyfokozatú skála segítségével ismerhetjük meg, amelyek az állításokkal való egyetértés mértékét tükrözik.

Statisztikai elemzés

Az adatfeldolgozást az SPSS for MS Windows 6.0 Release programcsomag segítségével végeztük. Többváltozós lineáris regresszióanalízist alkalmaztunk annak felderítésére, hogy mely változók járulnak hozzá szignifikánsan a vizsgált egészségindikátorok alakulásához. A 95%-os szignifikancia-szintet ($p<0,05$) fogadtuk el az értékelhetőség minimumának. A független változók részben folytonos, részben dichotom változók voltak, tehát a lineáris regresszió alkalmazási feltételeinek megfeleltek. A többváltozós regresszió során az „enter"módszert választottuk, mert a változók közötti sorrendet nem tekintettük mérvadónak a prediktorok erősségének meghatározásában. A következő egészségindikátorok fordultak elő a vizsgálatban mint függő változók: a vizsgált pszichoszomatikus tünetek gyakorisága, és az egészségi állapot önértékelése. A független változók között szerepeltek a társas támogatással való elégedettség mutatói, az egészség- és rizikómagatartási formák, a nem, a testtömegindex, az iskola típusa, a konfliktusmegoldási (coping)faktorok, a diszfunkcionális attitűdök, valamint a társadalmi-gazdasági helyzetet mérő mutatók, amelyek feltételezésünk szerint az egészségindikátorokra jelentős előrejelző (prediktor) hatással vannak. A β standardizált regressziós együttható értékei alapján állítottuk össze a táblázatokat, melyek így az egészségindikátorok legfontosabb prediktorait tartalmazzák.

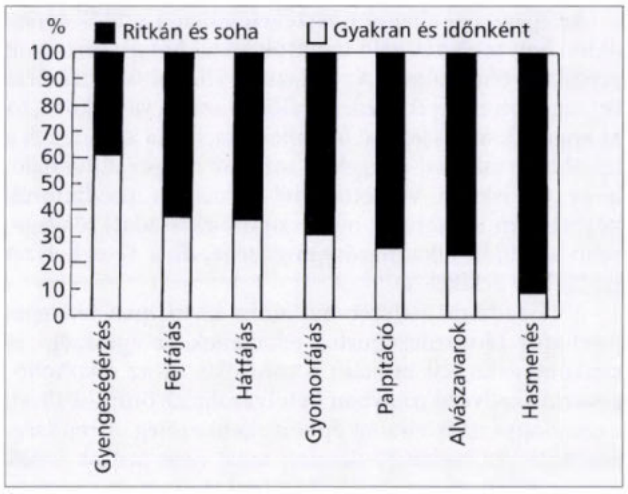
Eredmények

Az *1. ábra* az egészségi állapot önértékelését mutatja be nemenként. Kiválónak a középiskolás fiúk 22,5, a lányok 12,9%-a értékelte saját egészségét. A legtöbben (a fiúk 55,1, a lányok 62,4%-a) jónak minősítették. Megfelelőnek tartja egészségét a fiúk 20, a lányok 20,6%-a. Rossznak lényegesen több lány értékelte egészségét (4,1%), mint fiú (2,4%). A nemek szerinti különbséget χ^2-próbával értékelve szignifikánsnak találtuk ($p<0,01$).

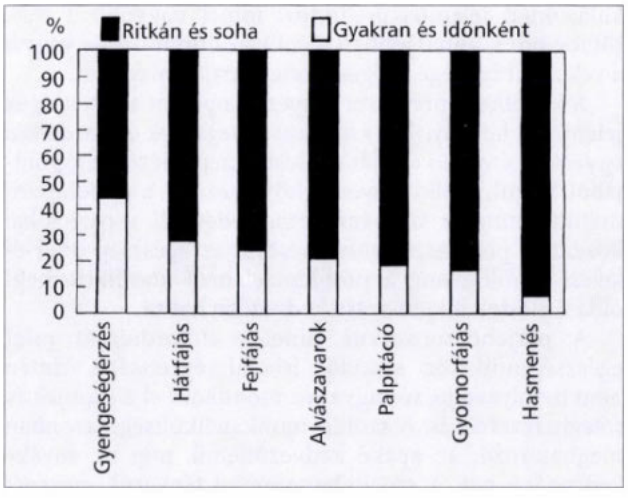


1. ábra: Legtöbben mindkét nem esetében jónak értékelték saját egészségüket. Lényegesen több fiú minősítette kiválónak, és több lány rossznak egészségét. A nemek szerinti különbség χ^2-próbával szignifikánsnak bizonyult ($p<0,01$)

A *2. ábra* a leggyakoribb pszichoszomatikus tünetek előfordulását a lányok, a *3. ábra* pedig a fiúk körében demonstrálja. Mindkét esetben a gyengeségérzés, fáradtságérzés mutatkozott a leggyakoribb tünetnek: a lányok 61,2, a fiúk 43,9%-a gyakran vagy időnként észleli ezt a tünetet. A lányok második leggyakoribb tünete a fejfájás



2. ábra: A megadott tünetek közül a lányok esetében a gyengeségérzés szerepelt első helyen, ezt követte a fejfájás, a hát- és derékfájás, valamint a gyomorfájás



3. ábra: A gyengeségérzés szerepelt első helyen a fiúk körében is a gyakorisági sorrendben, ezt követte a hát- és derékfájás, a fejfájás, valamint az alvászavarok

volt, ezt követte a hát- és derékfájás, a gyomorfájás, valamint a szapora szívdobogás. A fiúk tüneti listáján második helyen a hát- és derékfájás szerepelt, amelyet a fejfájás, valamint az alvászavarok követtek.

A pszichoszomatikus tünetek gyakoriságai alapján összesített indexet hoztunk létre, és az indexátlagokat nemek szerint összehasonlítottuk. A középiskolás fiúk összesített indexeinek átlaga 5,7, míg a lányoké 7,7 lett. A különbséget kétmintás t-próbával szignifikánsnak találtuk ($p<0,001$), tehát a lányok körében a pszichoszomatikus tünetképzés lényegesen gyakoribb, mint a fiúknál.

Az egészségi állapot indikátora függő változóként alkalmazva többváltozós lineáris regresszióval határoztuk meg a prediktor tényezőket. A táblázatok a prediktorok standardizált regressziós együtthatóit (β) tartalmazzák a szignifikanciaszintekkel, valamint a többszörös R-t és R^2-et, amely arról ad felvilágosítást, hogy a bevitt változók a függő változót összesen hány százalékban magyarázzák meg.

Az *1. táblázat* mutatja be az egészségi állapot önértékelésének prediktorait. A bevitt változók a variancia 29%-át magyarázták meg. A társadalmi helyzet változói közül három szerepelt prediktorként: azok a fiatalok minősítették jobbnak saját egészségi állapotukat, akiknek az apja önálló vállalkozó, az anyja nem rendelkezik kereső foglalkozással, ill. akik magasabb társadalmi rétegekbe sorolták magukat. Fontos prediktor tényező a testtömegindex, amely ha nagyobb, az egészség önértékelése romlik. Minél jobb a fiatalok pszichikai közérzete, ill. minél kevesebb pszichoszomatikus tünetről számoltak be, annál jobbnak értékelték egészségüket. A drogfogyasztás kedvezőtlenül, az alkoholfogyasztás viszont kedvezően hat az egészség önértékelésére. A sport igen kedvezően befolyásolja az egészségi állapot önminősítését. Mind a heveny, mind pedig a krónikus betegség okozta korlátozott napok számának emelkedésére az egészségüket rosszabbnak minősítették a fiatalok. Végül, a problémaelemző konfliktusmegoldás jótékonyan hatott az egészség szubjektív önértékelésére.

1. táblázat: Az egészségi állapot önértékelésének prediktorai: többváltozós lineáris regresszióanalízis („enter" módszer, béta standardizált regressziós együtthatók)

Független változók	Béta	Szignifikancia
Az apa önálló vállalkozó	0,10	$p<0,05$
Az anya munkanélküli	0,09	$p<0,05$
Szubjektív réteghelyzet	0,07	$p<0,05$
Testtömegindex	−0,11	$p<0,01$
Droghasználat	−0,07	$p<0,05$
Alkoholfogyasztás	0,07	$p<0,05$
Rendszeres sportolás	0,28	$p<0,001$
Pszichikai közérzet	0,10	$p<0,05$
Pszichoszomatikus tünetek gyakorisága	−0,12	$p<0,01$
Problémaelemző coping	0,12	$p<0,01$
Heveny betegségek	−0,11	$p<0,01$
Krónikus betegségek	−0,09	$p<0,05$
Többszörös R:	0,54	
R-négyzet:	0,29	

Megjegyzés: A regresszióba bevitt változók: iskolatípus, apa és anya alkalmazási minősége, apa és anya iskolai végzettsége, szubjektív réteghelyzet, pszichikai közérzet, pszichoszomatikus tünetek gyakorisága, akut és krónikus betegségek előfordulása, apai, anyai és baráti támogatással való elégedettség, kor, nem, testtömegindex, coping faktorok, diszfunkcionális attitűdök, kapott támogatási faktorok

A *2. táblázat* tartalmazza a pszichoszomatikus tünetek előfordulásának mint egészségindikátornak a prediktorait. Míg az egészségi állapot önértékelésében nem játszott szerepet a nem, itt a fiúk esetében a regressziós együttható negatív, vagyis az ő körükben ezek a tünetek ritkábban jelentkeznek. Szintén negatív a regressziós együttható a gimnazisták esetében, vagyis a másik két iskolatípussal összehasonlítva, ők kevesebb tünetről számoltak be. A társadalmi-gazdasági helyzet változói közül két tényezőnek van jelentősége: ha az apa munkanélküli, a regressziós együttható negatív, az anya munkanélkülisége esetében viszont pozitív. Negatív az együttható értéke az apai támogatással való elégedettséggel kapcsolatban is, vagyis ez a mutató protektív hatású: az elége-

2. táblázat: A pszichoszomatikus tünetek gyakoriságának prediktorai: többváltozós lineáris regresszióanalízis („enter" módszer, béta standardizált regressziós együtthatók)

Független változók	Béta	Szignifikancia
Fiú	-0,15	p<0,001
Gimnazista	-0,07	p<0,05
Apa munkanélküli	0,08	p<0,05
Anya munkanélküli	-0,06	p<0,05
Elégedettség az apai támogatással	-0,10	p<0,05
Szeretettség igénye	0,10	p<0,01
Perfekcionizmus	0,07	p<0,05
Hosztilitás	0,09	p<0,01
Pszichikai közérzet	-0,45	p<0,001
Kockázatos coping	0,10	p<0,01
Többszörös R:	0,67	
R-négyzet:	0,44	

Megjegyzés: A regresszióba bevitt változók: iskolatípus, apa és anya alkalmazási minősége, apa és anya iskolai végzettsége, szubjektív réteghelyzet, pszichikai közérzet, akut és krónikus betegségek előfordulása, apai, anyai és baráti támogatással való elégedettség, kor, nem, testtömegindex, coping faktorok, diszfunkcionális attitűdök, kapott támogatási faktorok

dettség növekedésével párhuzamosan a pszichoszomatikus tünetek előfordulása csökkenő tendenciát mutat. Három diszfunkcionális attitűd bizonyult prediktor tényezőnek: a szeretettség igénye, a perfekcionizmus és a hosztilitás (ellenségesség) hajlamosítanak a pszichoszomatikus tünetképzésre. Az alacsony pszichikai közérzeti pontszám jelentősen hozzájárul a pszichoszomatikus tünetek kialakulásához, ami nem meglepő, hiszen a lelki problémák gyakran éppen így manifesztálódnak. A konfliktusmegoldási módok közül a kockázatos coping előfordulása emeli a pszichoszomatikus tünetek számát. A változók összesen a variancia 44%-át magyarázzák meg.

Megbeszélés

Ha a középiskolások adatait az 1995-ben, egyetemisták körében végzett vizsgálatunk eredményeivel összevetjük, megállapíthatjuk, hogy a középiskolások több pszichoszomatikus tünetről számoltak be, mint az egyetemisták (24). Ezek az eredmények megfelelnek a serdülőkor biológiai és pszichoszociális változásairól szóló szakirodalmi adatoknak (16, 19). Különösen a középiskolás lányok összesített indexeinek átlaga volt lényegesen magasabb, 7,7 pont, szemben az egyetemista lányok 6,1 pontjával. Az egyes tünetek gyakoriságát összehasonlítva azt találtuk, hogy a középiskolások jóval gyakrabban számoltak be gyengeségérzésről, fejfájásról, míg az egyetemisták körében nagyobb előfordulást mutatott a hát- és derékfájás, valamint alvászavar (24). A gerincoszlopot érintő tünetek azért lehetnek alacsonyabb gyakoriságúak, mert míg az egyetemisták körében a testedzés már inkább csak keveseket érintő és alkalomszerű, addig a középiskolások többsége még rendszeresen sportol. Valószínűleg a rendszeresebb testmozgásnak köszönhető az is, hogy az egészségi állapotukat a középiskolások – különösen a fiúk – jobbnak ítélték, mint az egyetemisták (24).

Az egészségi állapot önértékelésében a szülők társadalmi helyzetét vizsgáló mutatók közül három bizonyult prediktor tényezőnek. Az egészségi állapot önértékelése legnagyobb eséllyel akkor kiváló, ha az apa vállalkozó, ha az anyának nincs kereső foglalkozása, ill. ha a gyerekek a felsőbb társadalmi rétegekbe sorolják magukat. Látható, hogy az iskolai végzettségnél (amely a prediktorok között nem is szerepel mint szignifikáns adat) lényegesebb a szülők alkalmazási minősége, ill. a réteghelyzet szubjektív értékelése.

A társadalmi helyzet mutatóin kívül igen lényeges prediktor tényezőcsoportot jelentenek az egészség- és rizikómagatartási minták: a sportolás és az alkoholfogyasztás kedvező irányban befolyásolja az önminősítést, a drogfogyasztás viszont éppen ellenkezőleg. A rendszeresen drogot használó fiatalok tehát nem tartják jónak egészségüket. A sportolás igen fontos elem az egészség önértékelésének kritériumrendszerében, amely már az egyetemisták körében végzett vizsgálatunk során is megmutatkozott (26).

Míg az 1995-ös vizsgálatunkban az egyetemistáknál a testtömegindex nem volt meghatározó (26), a középiskolásoknál jelentős prediktor: minél nagyobb a testtömegindex, annál jobban romlik az önminősítés, vagyis a vékonyabbak egészségesebbnek tartják magukat.

A következő prediktor tényezőcsoportot a betegségek jelentik: a heveny, ill. a krónikus betegségek előfordulása egyaránt lényeges a saját egészség megítélése szempontjából. Végül, a lelki tényezők következnek: a pszichoszomatikus tünetek számának emelkedésével, a pszichikai közérzeti pontszám csökkenésével az egészség önértékelése romlik, míg a problémaelemző konfliktusmegoldási módok alkalmazása kedvezően hat rá.

A pszichoszomatikus tünetek előfordulását mint egészségindikátort a szülők iskolai végzettsége szintén nem befolyásolja, sőt ugyanez mondható el a szubjektív réteghelyzetről is. A szülők munkanélkülisége azonban meghatározó: az apáké kedvezőtlenül, míg az anyáké kedvezően hat. A szociodemográfiai tényezők szerepét tekintve lényeges, hogy a fiúkra kevésbé, az iskolatípus szerint pedig a gimnazistákra legkevésbé jellemző a pszichoszomatikus tünetképződés. Megjelennek a diszfunkcionális attitűdök mint prediktor tényezők. A szeretettség fokozott igénye, a perfekcionizmus (tökéletesség igénye), ill. a hosztilitás (ellenségesség) mellett a kockázatos coping módok alkalmazása, valamint a rossz pszichikai közérzet mind-mind fontos szerepet játszanak a pszichoszomatikus tünetképzésben. A társas kapcsolatok intenzitása, a problémák megbeszélése egészségvédő hatású. Az apai támogatással való elégedettség növekedésével a pszichoszomatikus tünetek gyakorisága csökken, míg ez az anyai támogatással kapcsolatosan nem figyelhető meg. Ennek oka a társas támogatás nemek szerinti különbségeiben rejlik. Az apa inkább racionálisabb támogatást nyújt gyermekeinek, míg az anyai támogatás erőteljesebben érzelmi jellegű, s ez utóbbi esetében gyakrabban kell konfliktusokkal számolni (31).

Feltétlenül ki kell térni arra a jelenségre, hogy míg az apa munkanélkülisége kedvezőtlen lehet gyermekeik pszichoszociális egészségére, addig az anya munkanélkülisége esetén javulhat gyermekeik egészségének önértékelése, ill. csökkenhet a pszichoszomatikus tünet-

képződés. *Arber* régóta foglalkozik a munkanélküliség és az egészségi állapot témakörével, s ezen belül külön kutatást szentelt a nők helyzetére (2). Megállapította, hogy a nők és a férfiak munkavállalása vagy munkanélkülisége jelentősen eltér egymástól. A férfiak számára a családfenntartó modellnek megfelelően egzisztenciálisan nagyobb fenyegetettség a munkahely elvesztése, amely a család anyagi helyzetében is jóval nagyobb változást idéz elő. Az anya munkanélkülisége azonban mást jelent, amit Arber az „unemployment" helyett a „non-employment" kifejezéssel ír le. Ez utóbbi inkább azt jelenti, hogy egy nőnek nincs kereső foglalkozása, amely lehet kényszerű, de lehet önkéntes is. Ez a két jelző azonban nem mindig választható szét egymástól: előfordul, hogy egy anya kényszerből válik munkanélkülivé, azután fokozatosan a háztartásbeli státusszal azonosul, és a családanyai hivatást választja. Ez természetesen közel sem jelent olyan egzisztenciális megrázkódtatást a család számára, mint amikor a családfő válik munkanélkülivé, sőt ennek akár pozitív következményei is lehetnek a család életritmusában, életvitelében. Mindazonáltal ez a kép bonyolultabb annál, mintsem azt ennek a dolgozatnak a keretei között kimerítően értelmezni lehetne, és egyértelműen arra a végkövetkeztetésre jutni, hogy az az ideális családmodell, amelyben a nő hivatása a családanyaság, hiszen az adataink ehhez nem nyújtanak elég információt.

Eredményeink alapján az ifjúkori társadalmi egyenlőtlenségek sajátos képe rajzolódik ki. Nem találtunk ugyanis a (brit) felnőttkori egyenlőtlenségekhez hasonló grádiens-szerű összefüggéseket a társadalmi helyzet és a pszichoszociális egészségi állapot között (13, 39), inkább egy-egy sajátos rétegződési csoport – pl. az, ha a szülő munkanélküli vagy az apa vállalkozó – szerepel kitüntetett elemként, amely az egészségi állapot pszichoszociális vetületére befolyást gyakorol. A közvetítő szerepet gyakran a társadalmi státusz szubjektív megítélése játssza, tehát sok esetben nem közvetlenül a tényleges anyagi feltételek a mérvadóak, hanem inkább annak értékelése, az elkeseredés (18). Ez abban is megmutatkozik, hogy a fiatalok körében egyre gyakrabban megfigyelhető jelenség az elszegényedéstől való félelem (35). A társas támogatással való elégedettség az a másik jelentős (szubjektív) tényező, amely a fiatalok pszichoszociális egészségére kihat. Itt is kiemelendő az apával kialakított jó kapcsolat, amely egyfajta protektív, védő hatást fejthet ki. A társadalmi-anyagi helyzet miatti elkeseredettség főként akkor játszhat szerepet, ha a személyközi kapcsolatok „társas támogatási" szálai már elszakadtak, és nincs kivel megosztani a lelki problémákat. Ez a jelenség fokozottan érvényesül serdülőkorban, amelyik az intim kapcsolat-éhség és az intimitás keresésének kora. Ugyanakkor a fokozott autonómia-igény miatt a társas támogatás nem mentes a konfliktusoktól, a társas kapcsolatok stresszforrássá is válhatnak. Mindebből a nevelés és segítségnyújtás lehetséges útja is egyenesen következik: a pszichikai és kognitív valóság átformálására, nevelésére van a legnagyobb szükség.

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a középiskolások, különösen a lányok pszichoszomatikus tünetképzése igen gyakori, ha az értékeket az 1995-ben végzett kutatásunkban szereplő egyetemisták adataival hasonlítjuk össze. Ennek hátterében a serdülőkor sajátosságai (mint pl. a fokozott introspekcióra való hajlam) mellett lelki (pl. a konfliktusmegoldási képesség zavarai vagy a depresszióra is hajlamosító diszfunkcionális attitűdök), és szociális tényezők (apa munkanélkülisége, rossz kapcsolat az apával) egyaránt fellelhetők. Középiskolás korban a saját egészség önértékelését a heveny és krónikus betegségeken kívül szintén befolyásolják a lelki és szociális tényezők. Amikor tehát a serdülő fiatal rossznak tartja saját egészségét, e mögött lelki zavar, vagy az általa nem megfelelőnek tartott társadalmi-anyagi helyzet okozta elkeseredettség is állhat. Amennyiben a klinikai gyakorlatban felmerül a gyanú, hogy pszichoszomatikus tünetekkel állunk szemben, gondolnunk kell ezekre a lehetőségekre, mely szükségessé teheti a pontos diagnózis érdekében pszichológus és/vagy szociális munkás bevonását is a gyógyítás folyamatába.

Köszönetnyilvánítás: A tanulmány a „Fiatalok rizikómagatartásának vizsgálata a társas támogatás tükrében" című OTKA F 017968 ny. t. sz. kutatási pályázat keretén belül készült

IRODALOM: 1. *Anson, O., Paran, O., Neumann, L. és mtsai:* Gender differences in health perceptions and their predictors. Soc. Sci. Med., 1993, *36*, 419–427.– 2. *Arber, S.:* Social class, non-employment, and chronic illness: continuing the inequalities in health debate. BMJ, 1987, *294*, 1069–1073. – 3. *Armenian, H. K., Halabi, S., Khlat, M.:* Epidemiology of primary health problems in Beirut. J. Epidem. Commun. Hlth., 1989, *43*, 315–318.– 4. *Aszmann A.:* Iskolás gyermekek egészségmagatartása, 1986–1993. Anonymus, Budapest, 1997. – 5. *Barrera, Jr. M., Sandler, I. N., Ramsay, T. B.:* Preliminary development of a scale of social support: Studies on college students. Am. J. Comm. Psychol., 1980, *9*, 435–447. – 6. *Beck, A. T., Emery, G.:* Anxiety disorders and phobias: A cognitive perspective. Basic Book, New York, 1986. – 7. *Bergner, M.:* Measurement of health status. Med. Care, 1985, *23*, 696–704. – 8. *Bergner, M.:* Quality of life, health status, and clinical research. Med. Care, 1989, 27, S148–S156. – 9. *Blaxter, M.:* Health & Lifestyles. Tavistock/Routledge, London and New York, 1990. – 10. *Breslow, L.:* Health status measurement in the evaluation of health promotion. Med. Care, 1989, *27*, S205–S216. – 11. *Choquet, M., Ledoux, S.:* Functional and humor disorders as health indicators in adolescence. Arch. Fr. Pediatr., 1991, *48*, 99–105. – 12. *Donovan, J. E., Jessor, R., Costa, F. M.:* Structure of health-enhancing behaviour in adolescence: a latent variable approach. J. Hlth. Soc. Behav., 1993, *34*, 346–362. – 13. *Dutton, D. B.:* Socioeconomic status and children's health. Med. Care, 1985, *23*, 142–156. – 14. *Engel, G. L.:* The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. Science, 1977, *196*, 129–136. – 15. *Folkman, S., Lazarus, R. S.:* An analysis of coping in a middle-aged community sample. J. Hlth. Soc. Behav., 1980, *21*, 219–239. – 16. *Hansell, S., Mechanic, D., Brondolo, E.:* Introspectiveness and adolescent development. J. Youth Adolesc., 1986, *15*, 115–132. – 17. *Kopp M., Skrabski Á., Czakó I.:* Összehasonlító mentálhigiénés vizsgálatokhoz ajánlott módszertan. Végeken, 1990, *1*, 4–24. – 18. *Kopp M. S., Szedmák S., Skrabski Á.:* Socioeconomic factors, severity of depressive symptomatology and sickness absent rate in the Hungarian population. J. Psychosom. Res., 1995, *31*, 1127–1134. – 19. *Mechanic, D., Hansell, S.:* Adolescent competence, psychological well-being and self-assessed physical health. J. Hlth.Soc. Behav., 1987, *28*, 364–374. – 20. *Mechanic, D.:* Adolescents at risk. J. Adolesc. Hlth., 1991, *12*, 638–643. – 21. *Mossey, J. A., Mutran, E., Knott, K. és mtsai:* Determinants of recovery 12 month after hipefracture: The importance of psychosocial factors. Am. J. Publ. Hlth., 1989, *79*, 279–286. – 22. *Natapoff, J.:* Children's view of health: a developmental study. Am. J. Publ. Hlth, 1978, *68*, 995–1000. – 23. *O'Reilly, P.:* Methodological issues in social support and social network research. Soc. Sci. Med., 1988, *26*, 863–873. – 24. *Pikó B., Barabás K., Boda K.:* Pszichoszomatikus tünetek epidemiológiája és hatása az egészségi állapot önértékelésére egyetemi hallgatók körében. Orv. Hetil., 1995, *136*, 1667–1671. – 25. *Pikó B., Barabás K., Boda K.:* The fre-

quency of common psyhosomatic symptoms and its influence on self-perceived health in a Hungarian student population. Eur. J. Publ. Hlth., 1997, *7*, 243–247. – 26. *Pikó, B., Barabás, K., Markos, J.:* Health risk behaviour in a medical student population. Report on a pilot study. J. Roy. Soc. Hlth, 1996, *116*, 97–100. – 27. *Pikó B., Karsai Á.:* A lakosság körében előforduló leggyakoribb tünetek felmérése középiskolás tanulóknál. Egészségnev., 1995, *36*, 198–201. – 28. *Pikó B.:* Az egészségi állapot komplexitása és mérési lehetőségei. LAM, 1996, *6*, 474–477. – 29. *Pikó B.:* Az egészségi állapot szociológiája: egészség, betegség, társadalom. LAM, 1996, *6*, 746–748. – 30. *Pikó B.:* Egyenlőtlenség és egészség: Hogyan befolyásolja a társadalmi-gazdasági helyzet a fiatalok egészségi állapotát? Társadalomkut., 1997, *3–4*, 219–233. – 31. *Pikó B.:* Social support and health in adolescence: a factor analytical study. Br. J. Hlth. Psychol., 1998, *3*, 333–344. – 32. *Pikó B.:* Magatartáskutatás középiskolások körében: Kockázatot növelő és egészséget védő tényezők a dohányzás, alkohol- és drogfogyasztás kialakulásában. Pszichol. (megj. alatt). – 33. *Power, C., Peckham, C.:* Childhood morbidity and adulthood ill health. J. Epidem. Comm. Hlth., 1990, *44*, 69–74. – 34. *Ross, C. E., Hayes, D.:* Exercise and psychologic well-being in the community. Am. J. Epidem., 1988, *127*, 762–771. – 35. *Simon T.:* Magyar fiatalok kívánságai, félelmei és szorongásai az 1989, 1991, 1993 és 1995 években. In: Serdülők egészségi állapota, egészségmagatartása. Szerk.: Aszmann A. Új-Aranyhíd Kft., Budapest, 1995, 157–175. old. - 36. *Turner, R. J., Marino, F.:* Social support and social structure: a descriptive epidemiology. J. Hlth. Soc. Behav., 1994, *35*, 193–212. – 37. *Waldron, I.:* Why do women live longer than men? Soc. Sci.Med., 1976, *10*, 240–262. – 38. *Wannamethee, G., Shapers, A. G.:* Selfa-assessment of health status and mortality in middle-aged British men. Int. J. Epidemiol, 1991, *20*, 239–245. – 39. *West, P., Sweeting, H.:* Health inequalities: Whats going on in youth? Hlth. Educ., 1996, *5*, 14–20. – 40. *Wilkinson, I. F., Barby, D. N., Mant, A.:* Self-care and self-medication. Med. Care, 1987, *25*, 965–978.

(Pikó Bettina dr., *Szeged*, Szentháromság u. 5. 6722)

Bencsik–Klivényi–Vécsei: **Liquordiagnosztika**

A liquorvizsgálat a klinikai diagnosztika igen fontos lépése. Bár az elmúlt évtizedekben a modern képalkotó eljárások és az elektrofiziológia jelentős fejlődésen ment keresztül, és a klinikai neurokémia új lehetőségei kerültek előtérbe, az elméleti idegtudomány eredményei újszerű terápiás lehetőségekre irányították a figyelmet. A könyv szerzői a liquor keringésének, termelődésének, felszívódásának rövid leírása után részletesen írnak a lumbálpunkcióról, a liquor vizsgálatáról, majd részletes ismertetőt adnak a specifikus liquorvizsgálatokról.
Elsősorban neurológusok és laboratóriumi szakemberek figyelmébe ajánljuk a könyvet.
Kedvezményes ár: 890,– Ft

Koó Éva: **Arthritis psoriatica**

A könyv a bőrgyógyászat és reumatológia fontos határterületi kérdéseit érinti. Tartalmazza a betegségfogalom kialakulását, összefoglalja a téma nemzetközi irodalmát. A történeti áttekintés után leírja az AP klinikumát, az extraarticularis manifestatiokat, a differenciáldiagnosztikát, a vizsgáló és kezelési eljárásokat.
Kedvezményes ár: 890,– Ft

Varga Péter Pál (szerk.): **Lumbalis spinalis stenosis**

A szerzők a gerincgyógyászat egyik központi témakörét foglalják össze interdiszciplináris jelleggel. A kötet tárgyalja a kórkép epidemiológiai, a gerincbetegségek gazdasági vonatkozásait. Bemutatja a klinikai tüneteket, a neuroradiológiai vizsgálatokat, a konzervatív kezelést. Részletezi a műtéti megoldásokat, a rehabilitáció kérdéskörét, gyakorlati útmutatót ad a derékfájás differenciáldiagnosztikájához. Kétszáznál több CT és MR fotó, valamint vonalas ábra illusztrálja a leírtakat. Ajánljuk a könyveket az ortopédia, neurológia, radiológia, reumatológia, rehabilitáció területén dolgozók figyelmébe.
Kedvezményes ár: 1500,– Ft

Springer Orvosi Kiadó
1088 Budapest, Múzeum utca 9.
Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94
Telefon: 266-0958, *fax:* 266-4775
E-mai: SpringerKiado@mail.matav.hu

Springer

Megrendelőlap
(OH 99/23.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem kedvezményes áron az alábbi könyveket:
Bencsik–Klivényi–Vécsei: **Liquordiagnosztika** ..... példányban, 890,– Ft/pld. áron,
Koó Éva: **Arthritis psoriatica** ..... példányban, 890,– Ft/pld. áron,
Varga Péter Pál (szerk.): **Lumbalis spinalis stenosis** ..... példányban, 1500, – Ft/pld. áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

Tudomásul veszem, hogy a felmerülő postaköltséget a kiadó rám terheli, és a kedvezményes áron kívül egyéb kedvezményt nem vehetek igénybe.

.....
aláírás

Amikacinnal kezelt gyermekek objektív audiológiai vizsgálata

Katona Gábor dr.[1], **Czinner Antal dr.**[2]

Fővárosi Önkormányzat Heim Pál Gyermekkórház, Budapest, Fül-orr-gége és bronchológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Pataki László dr.)[1]
Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Czinner Antal dr.)[2]

A szerzők 14, húgyúti fertőzésben szenvedő, amikacinnal kezelt gyermek hallásvizsgálatáról számolnak be. A gyógyszert 7,5 mg/kg/die adagban adták 10 napig. Az amikacin szérumszintje nem haladta meg a 35 mcg/ml-t a kezelés alatt. A vizsgálat célja az amikacin halláskárosító mellékhatásának megítélése volt gyermekkórházi (belgyógyászati osztályon fekvő) betegeken. Módszerként a tranziens otoakusztikus emissziót használták, a kezelés alatt, illetve ismételten a kezelés befejezése után 2–4 héttel. Az otoakusztikus emisszióval és szubjektív módszerrel igazolt jó hallás esetén további kontrollt nem tartottak szükségesnek, míg ha az emisszió nem volt kiváltható, agytörzsi kiváltott potenciál audiometriával verifikálták a hallást. Vizsgálataikkal az összes gyermek mindkét fülén ép hallást mértek, halláskárosodásra utaló eltérést nem tudtak kimutatni. Méréseik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy megfelelő dozírozás és adagolás mellett valószínűleg elkerülhető az amikacin ototoxikus mellékhatása gyermekeken. Az objektív audiometriai módszerek alkalmasak a gyermekek hallás monitorizálására.

Kulcsszavak: amikacin, hallásvizsgálat, gyermekek

Objective audiometric assessment of amikacin treated children. Hearing assessment of 14 children suffered from urinary tract infection and treated by amikacin is reported. The dosage of amikacin was 7.5 mg/kg/daily for 10 days and the serum level of amikacin not exceeded the 35 mcg/ml. The aim of the study was on the one hand to determine the hearing damaging side effect of amikacin and on the other to assess the usefulness of objective methods for detection of hearing loss in this population. Authors used for screening a transient otoacoustic emission (TEOAE) during and after (2–4 weeks) therapy. If subjective and objective (TEOAE) methods gave a good result, no further checkup has considered as necessary, but if there were no evoked emission, acoustic brainstem response audiometry has been carried out for verification. It result no hearing loss could be detected in the measured specimen. In conclusion it has been stated that by proper dosage and serum level screening amikacin may no lead to hearing loss in children, and objective methods are valuable for hearing screening and monitoring of such population of children.

Key words: amikacin, hearing assessment, children

Az aminoglycosid antibiotikumok ma sem nélkülözhetők a súlyos csecsemő- és kisgyermekkori fertőzések kezelésében. Különösen a Gram-negatív baktériumok okozta infekciók leküzdésében hatásosak önállóan vagy kombinációban. Használatukat korlátozza ismert mellékhatásuk, az oto- és nephrotoxicitás. Ezen mellékhatásokról kiderült, hogy részben a molekula szerkezetével függenek ösze, részben a magas csúcs-, de még inkább a magas ún. mélykoncentrációval. A mellékhatások kivédése, illetve megelőzése ebből következően a korszerű, új molekulák alkalmazása és a gondos szérumszint- és mellékhatás-monitorizálás. Az amikacin az egyik legkorszerűbb aminoglycosid, amely esetében csekély a mellékhatások előfordulási valószínűsége, mindazonáltal valós adatokat csak e mellékhatások korszerű vizsgálati módszerekkel történő elemzésével nyerhetünk. Jelen vizsgálatunkban az objektív audiometrián, ezen belül is elsősorban otoakusztikus emisszión alapuló hallásvizsgálattal ellenőriztük amikacinnal kezelt betegeinket.

Rövidítések: TEOAE = tranziens evoked otoacoustic emission; BERA = brainstem evoked response audiometry; DPOAE = distortion product otoacoustic emission

Beteganyag és módszer

1997–1998 folyamán a Heim Pál Gyermekkórház Patológiás Újszülött-, Csecsemő- és Gyermekbelgyógyászati Osztályán 14 beteget kezeltünk súlyos felső húgyúti fertőzés miatt parenterális amikacinnal (Amikin – Bristol-Mayers-Squibb).

Betegeink életkora 5 hó és 14 év között volt, ezen belül 2 gyermek, 1 kisded és 11 csecsemő. A vizsgált 14 betegből 9 volt fiú és 5 leány.

Az amikacin kezelés 7,5 mg/ttkg/die adagban, napi három részre elosztva 200 ml 0,9%-os nátrium-klorid oldatban iv. 60 perc alatt perfusorral történt. A vizsgált serum koncentráció <35 mcg/ml volt a kezelés 10 napja alatt.

Valamennyi betegünk lázas állapotának hátterében felső húgyúti fertőzés állt. A középsugarú vizeletből pyuriát és significans (10^5–10^6) telepszámú bakteriuriát találtunk. Az *1. táblázatban* az amikacin kezelés előtt levett vizeletmintából kitenyésztett kórokozók típusát, telepszámát és antibiogramját mutatjuk be.

A vizsgálatba kizárólag ép vesefunkciójú betegek kerültek, akiknek KN, kreatinin, ionogram értékei a kezelés alatt normál tartományban maradtak. A gyermekek egyéb vérkémiai eredményei (We, vérkép, CRP) valamint

1. táblázat: A húgyúti fertőzéskórokozói és antibiogramjuk

10^5–10^6 telepszám	Esetszám	Amox	I. gen. cephalasporin	III. gen. cephalasporin	Tobramycin	Amikacin	Gentamycin	Netilmycin	Sulfamethoxazol + trimethoprim
E.coli	9	R	R	É	É	É	É	É	É/R
Ps. Pyocyanea	1	R	R	R	É	É	R	É	R
Proteus	1	É	É	É	É	É	É	É	R
Klebsiella	2	R	R	É/R	É/R	É	R	É/R	R
Staphylococcus B	1	É	R	É	É	É	R	R	R

2 táblázat: Objektív audiometriai vizsgálatok eredményei

Név	TEOAE-1	TEOAE-2	TEOAE-3	BERA	Tympanometria	Tisztahang-audiometria	Baby-screen	Megjegyzés
I. Zs.	+/+	+/+					+	40 dB-re reflex
B. K.	–/–	+/–		+/+	B/B		+	SOM I. u.
U.Cs.	?/?	+/?	+/+				+	40 dB-re reflex
B. B	+/+	+/?	+/?	+/+	A/A	+/+	+	Szubj. ép hallás
M. H.	+/+	–/?			B/B		+	SOM I. u.
F. N.	–/–	–/–		+/+			+	II. vizsg. = ép hallás
Sz. N.	+/+	?/+					+	Szubj. ép hallás
F. I.	+/–	?/+	DP: +/+				+	40 dB-re jó reflex
H. B.	–/+	+/+					+	Szubj. ép hallás
V. A.	+/+	+/+				2* +/+	+	Szubj. ép hallás
V. D.	+/+	+/+					+	40 dB-re jó reflex
J. R.	+/+	+/?			A/C		+	SOM I. d.
A. F. M.	+/+						+	Szubj. ép hallás
P. B.	+/+	+/?	+/–	+/+			+	Szubj. ép hallás

Jelmagyarázat: „+" jel az adott fülön mért normális (ép) választ jelöli; a „–" jel a kóros válasz jele; a „?" jel esetében a válasz bizonytalan; A tympanometriánál a konvenciónak megfelelően „A"-val jelöltük a normális (ép) dobüregi nyomást; „C"-vel a még légtartó dobüreg negatív nyomását; „B"-vel a dobüregi folyadékgyülemre utaló eredményt. A „*" jellel az azonos időben mért két fül vizsgálati eredményét választottuk el

vizelet LDH és β_2 mikroglobulin szintjei a terápia kezdetén húgyúti fertőzést jeleztek. A 10 napos parenterális amikacin kezelés után ezek az értékek valamennyi esetben normalizálódtak. Ekkor természetesen az antibiogramnak megfelelően beállítottuk őket további tartós p. o. dezinficiálásra ambuláns nephrologiai gondozásukat kérve.

A 14 betegben hasi UH-vizsgálat során két esetben észleltük durva morfológiai eltérést (III. és IV. fokú VUR), mely további kontroll vizsgálatokat igényel a későbbiekben. Betegeinken sem az újszülöttkorban végzett hallásvizsgálat során, sem később, jelen felvételükig halláscsökkenés gyanúja nem merült fel.

Az első audiológiai vizsgálatokat a betegek bentfekvése során, az aminoglycosid terápia megkezdése után 3–4 nappal-, valamit 2–4 héttel később végeztük. Ennek során első szűrésként a tranziens otoakusztikus emissziót (TEOAE) alkalmaztuk. A mérést az ILO92 (Otodynamics) eszközzel, a Kemp-féle baby-szondával és a DUAL-rendszerű szoftverrel végeztük. A módszer részleteit illetően korábbi közleményünkre utalunk (5). A vizsgálatokat csecsemőkorban chloralhydrát szedálásban, kisdedeknél és nagyobb gyermekeknél nyugtatás nélkül végeztük. A TEOAE mérést egy gyermek kivételével valamennyi betegünkön megismételtük az első mérést követően 2–4 héttel. Az egy kimaradt betegünk külföldi állampolgár volt, aki a kezelést követően külföldre távozott – nála az első mérés mindkét fülön egyértelműen jó hallást igazolt, ezt megerősítette az egyidejűleg elvégzett szubjektív vizsgálat is. Ahol a második mérést követően is bizonytalan kiváltott emissziós választ kaptunk, vagy valamelyik fülön nem tudtunk választ kiváltani, a nemzetközi protokollnak megfelelően agytörzsi kiváltott potenciál audiometriával (BERA), illetve egyéb ojektív és szubjektív módszerekkel verifikáltuk a hallást. A fülészeti (otoscopos) és a baby-screen vizsgálatot minden betegünkön, minden mérés alkalmával külön-külön elvégeztük.

Eredmények

Az *1. táblázaton* látható, hogy a kitenyésztett kórokozók cephalosporin – érzékenysége korlátozott volt, sőt az aminoglycosidok közül is csupán az amikacinra volt valamennyi kórokozó érzékeny. Az *in vitro* érzékenység jól korrelált a klinikai adatokkal, hiszen valamennyi betegünk vizeletlelete normalizálódott a kezelés végére.

A hallás-eredményeket a *2. táblázatban* foglaltuk össze. Ebből kitűnik, hogy a 14 beteg közül 9-nél az első TEOAE méréssel mindkét fülön sikerült emissziót kiváltani, ami egyértelműen jó belsőfül (és középfül) működésre utal. A válasz egy betegen bizonytalan volt, itt csak a 3. mérés során tudtunk megfelelő emissziót igazolni. Négy esetben volt szükség BERA vizsgálatra a hallás, illetve a belsőfül-status tisztázásához, mind a négy esetben a BERA ép hallást igazolt. Egy betegünkön a verifikálás disztorziós otoakusztikus emisszióval (DPOAE) történt. Négy esetben merült fel középfül-probléma (serosus otitis media) gyanúja, ezen esetekben tympanometriát (Interacoustics tympanometer), valamint tisztahang-audiometriát végeztünk. A baby-screen (40–70 dB fehér zaj) vizsgálat minden betegen normális hallásra jellemző eredményt adott. Összegezve, a négyféle objek-

tív (TEOAE, DPOAE, BERA, tympanometria) és a kétféle szubjektív, ismételten elvégzett hallásvizsgálattal halláskárosodást egyetlen fülön sem tudtunk kimutatni.

Megbeszélés

Az amikacin az aminoglycosidok csoportjába tartozó félszintetikus antibiotikum. A gyógyszer im. vagy iv. beadását követően magas serum koncentrációt ér el. Glomeruláris filtrációt követően a vesén keresztül ürül változatlan formában.

A fentiek miatt húgyúti fertőzések kapcsán jól használható. Ép vesefunkciók esetén az amikacin felezési ideje kb. 2 óra, im. injekcióban vagy infusióban 60 perc alatt adva 7,5 mg/ttskg/die adagban adjuk, lehetőleg 2–3 adagra elosztva. A kezelés alatt ismert nephrotoxicus és ototoxikus mellékhatásaira kell figyelemmel lennünk.

Az ototoxicitás az aminoglycosidok vonatkozásában régóta és részletesen tanulmányozott probléma. *Matz* (8) az amikacint tartja az összes aminoglycosid közül a leginkább ototoxikusnak, anyagában 12,9%-ban fordult elő ez a mellékhatás. Ezzel szemben *Hesseling és mtsai* (4) 816 amikacinnal kezelt gyermek prospektív követése során mindössze egy esetben észleltek súlyos sensorineuralis halláskárosodást. Ez az egy betegük igen kis súlyú koraszülött volt, akinél jelentős dózistúllépés történt. Jelen vizsgálati adataink az utóbbi szerzőkéhez csatlakoznak. Mások is a dózis, illetve az adagolás jelentőségét hangsúlyozzák. *McCracken* (10) kiemeli, hogy cystás fibrosisban szenvedő, súlyos Gram-negatív kórokozók által okozott infekciók hosszú távú (de megfelelő dózisban adott!) aminoglycosid kezelése minimális toxicitással járt. Netilmycin adása utáni hallásvizsgálatok alapján magunk is hasonló eredményre jutottunk (6). Több szerző szerint az egyszeri dózis kedvezőbb a toxicitás elkerülésére, mert a károsodás az ún. mélydózissal – vagyis a két gyógyszeradás közötti legalacsonyabb vérszinttel – van korrelációban (7, 9, 13). Mi alacsonyabb dózist, ugyanakkor egyenletesebb eloszlást lehetővé tevő napi háromszori infúziós kezelést alkalmaztunk. A magas mélydózist az eleve kisebb gyógyszermennyiséggel kerültük el, ugyanakkor a gyakoribb adagolás – véleményünk szerint – nagyobb terápiás hatékonyságot jelentett. Vannak szerzők, akik szerint viszont a toxicitás nem annyira a konkrét dózissal vagy az adagolással, hanem az ún. kumulatív összdózissal van kapcsolatban (1). Szerintük a károsodás sokszor 3–7 nappal a terápia befejeződése után lép fel (2). Ennek ellenőrzését szolgálta az általunk 2–4 héttel később megismételt hallásvizsgálat. Számos szerző vizsgálta a károsodás molekuláris mechanizmusát. *Zenner és Schacht* (14) szerint a toxicitás lényege az ún. second messenger lipid, a PIP2 funkciójának gátlása, mely lysosomalis, illetve sejtmembrán lézióhoz vezet. Ez a folyamat energiaigényes, Ca-ionok jelenlétében zajlik, és ha bekövetkezett, irreverzibilis (3, 12).

Fentiek miatt több országos intézetünk közös módszertani levélben határozta meg, illetve korlátozta az aminoglycosid antibiotikumok klinikai alkalmazhatóságát (11). Ez a levél kimondja, hogy monoterápiaként csak húgyúti fertőzésekben alkalmazhatók, gyermekkorban lehetőség szerint szérumszint ellenőrzés mellett. Az amikacin vonatkozásában a módszertani levél 15 mg/ttskg/die adagolást ajánlott (az újabb adatok alapján mi ennek a dózisnak a felét adtuk!). A hallásvizsgálatok során a TEOAE gyors, objektív és igen szenzitív módszernek bizonyult. Specificitásának hiányosságait a mérések ismétlésével, valamint szükség esetén a hosszabb és drágább, de abszolút megbízható BERA használatával küszöböltük ki.

Noha a kis esetszám miatt az ototoxicitásra vonatkozóan végleges következtetés nem vonható le, megállapíthatjuk, hogy a súlyos infekciók kezelésében alkalmazott amikacin megfelelő adagolásával és dozírozásával, a szérumszint ellenőrzésével valószínűleg elkerülhető gyermekkorban a halláskárosodás. Az új, objektív audiometriai módszerek a hallás monitorizálásban jól alkalmazhatóaknak bizonyultak.

IRODALOM: 1. *Beaubien, A. R., Desjardins, S., Stens, L. J. és mtsai:* Incidence of Amikacin Ototoxicity. Am. J. Otolaryngol., 1989, *10*, 234–243. – 2. *Beaubien, A. R., Desjardins, S., Stens, L. J. és mtsai:* Delay in Hearing Loss Following Drug Administration – A Consistent Feature of Amikacin Ototoxicity. Acta Otolaryngol (Stockh.), 1990, *109*, 345–352. – 3. *Henley, C. M., Schacht, J.:* Pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics in blood, inner-ear fluids and tissues and their relationship to ototoxicity. Audiology, 1988, *27*, 137–146. – 4. *Hesseling, P. B., Mouton, W. L., Wharton, S. R. és mtsai:* A prospective study of long-term use of amikacin in a paediatric department. Indications, administration, side-effects, bacterial isolates and resistance. S. Afr. Med. J., 199, *78*, 192–195. – 5. *Katona G.:* Az objektív audiometria klinikai alkalmazása. Pediáter, 1997, *4*, 296–302. – 6. *Katona, G., †Révai, K., Farkas, Z. és mtsai:* Distortion-product otoacoustic emission screening in netilmycin – treated newborns. J. Audiol. Med., 1998, *7*, 10–14. – 7. *Ludwig E.:* Új adagolási mód az aminoglikozid terápiában Gyógyszereink, 1992, *42*, 252–257. – 8. *Matz, G. J.:* Aminoglycoside ototoxicity. Am. J. Otolaryngol., 1986, *7*, 117–119. – 9. *McCormack, J. P., Jewesson, P. J.:* A Critical Reevaluation of the "Therapeutic Range" of Aminoglycosides. Clin. Infect. Dis., 1992, *14*, 320–339. – 10. *McCracken, G. H. Jr.:* Aminoglycoside toxicity in infants and children. Am. J. Med., 1986, *80*, 172–178. – 11. *Országos Fül-orr-gégészeti-, Belgyógyászati-, Nőgyógyászati-, Urológiai- és Sebészeti Intézet Közös Módszertani Levele:* Az aminoglikozid antibiotikumok klinikai alkalmazása. Orv. Hetil., 1991, *132*, 79–82. – 12. *Schacht, J., Weiner, N.:* Aminoglycoside – induced hearing loss: a molecular hypothesis. ORL, 1986, *48*, 116–123. – 13. *Tulkens, P. M.:* Pharmacokinetic and toxicological evaluation of a once-a-daily regimen versus conventional schedules of netilmycin and amikacin. J. Antimicrob Chemother., 1991, *27 (Suppl. C)*, 49–61. – 14. *Zenner, H-P., Schacht, J.:* Hörverlust durch Aminoglykosid Antibiotika: Angriff am Membranbaustein PIP2 in ausseren Haarzellen, als Wirkungsmechanismus. HNO, 1986, *34*, 417–423.

(Katona Gábor dr., *Budapest*, Üllői u. 86. 1098)

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

BANG.

BANG.

BANG.

A Ciprobay így intézi el a húgyúti fertőzéseket.

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

Abszolút Baktericid Erő

Ciprobay®

Bayer

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

KAZUISZTIKA

Epehólyag adenomyomatosis

Battyány István dr., Imre Mariann dr., Gasztonyi Beáta dr.[1], Szekeres György dr.[2], Horváth László dr., Pár Alajos dr.[1], Kálmán Endre dr.[3]

Pécsi Orvostudományi Egyetem Radiológiai Klinika (igazgató: Horváth László dr.)
I. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Mózsik Gyula dr.)[1]
Histopathologiai Kft. (igazgató: Szekeres György dr.)[2]
Pathologiai Intézet (igazgató: Pajor László dr.)[3]

A szerzők egy 64 éves férfibeteg esetét ismertetik, áttekintik az adenomyomatosis radiológiáját és patológiáját. A képalkotó vizsgálatok közül kiemelik a nagyfelbontású ultrahang és a CT szerepét a diagnózis felállításában. Az ultrahangvizsgálat diagnosztikus kritériumának tartották az intramuralis cystosus formációt (echomentes diverticulum), echodús részletekkel és/vagy reverberatios artefactumokkal és teljes vagy részleges epehólyagfal megvastagodással. Segítenek eligazodni a differenciáldiagnosztikai nehézségek között, és egyben felhívják a figyelmet a gyakran másként diagnosztizált betegségre.

Kulcsszavak: adenomyomatosis cholecystae, empyema, cholecystitis, cholecysta carcinoma

Adenomyomatosis of gallbladder. A 64-year-old male patient was reported, surveying radiology and pathology of the adenomyomatosis. The authors emphasize the role of high resolution ultrasound and computer tomography in the diagnosis of gallbladder adenomyomatosis. Intramural cystic formation (anechoic diverticula) with echogenic foci and/or reverberation artifacts together with a full or a partial thickening of the gallbladder's wall was considered as the diagnostic criteria of the ultrasound examinations. They assist in finding the proper way amoung the difficulties of the different diagnosis, in the same time call the attention for the frequently misdiagnosed cases.

Key words: adenomyomatosis of gallbladder, empyema, cholecystitis, gallbladder carcinoma

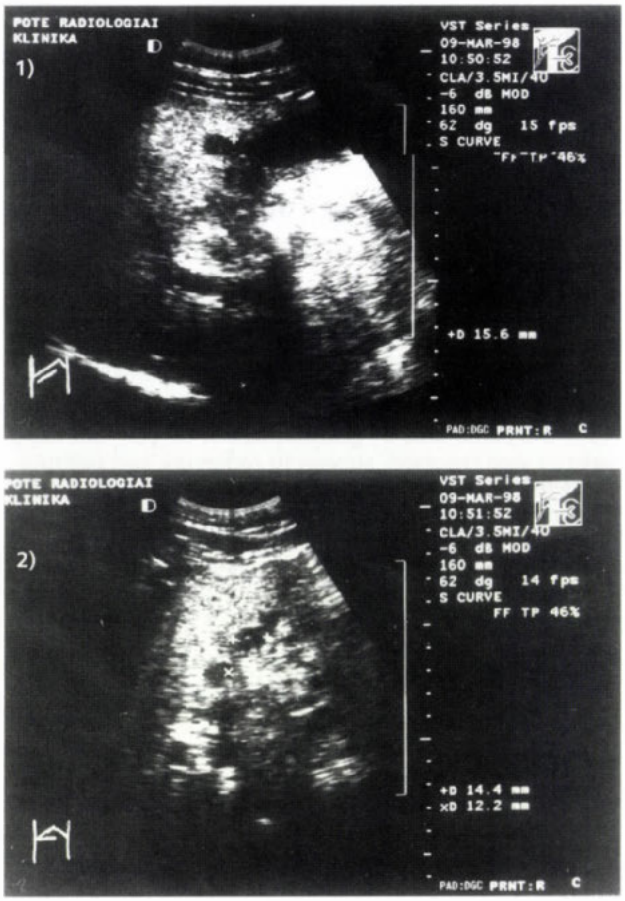
Az epehólyag adenomyomatosis incidenciája 2,8–5% közötti (2, 11) és a klasszifikációja előtt számos zavaró elnevezéssel illették, mint a cholecystitis glandularis proliferens, cholecystitis cystica, intramural diverticulosis, adenomyoma, adenofibroma, adenoma, cystadenoma, hamartoma (4, 7). A modern képalkotó vizsgálati lehetőségek előtt az orális vagy intravénás cholecystographiának volt nagy szerepe a diagnózis felállításában. [Per os cholecystographiával egyes szerzők 3–5% közé teszik gyakoriságát (2, 4, 8).] Az ultrahang és a CT megjelenése alapvetően változtatott a diagnosztikus algoritmuson és a cholecystographia elvesztette jelentőségét. Az ultrahang módszerek közül is a nagyfelbontású (5–10 Mhz) transducerekkel végzett vizsgálatok adnak kielégítő információt a cholecysta falának szerkezetéről. Legtöbb esetben értékes kiegészítő információkat ad a „Color Amplitudo Imaging" vagy „Color Flow Mapping" Doppler módszerekkel végzett kiegészítés. Kiterjedtebb esetekben a környező területről járulékos információkat szerezhetünk CT-vizsgálattal.

Esetismertetés

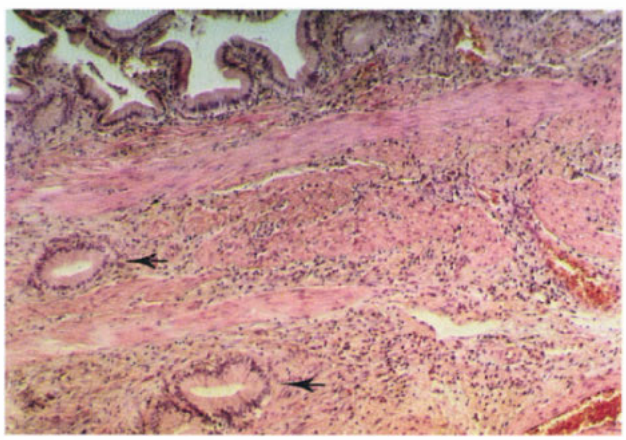
S. L. 64 éves férfibeteg felhasi fájdalmakkal került a belgyógyászati ambulanciára. Laboratóriumi leletei gyulladásra utaló eltéréseket nem tartalmaztak (We: 9, fvs: 4,51, vvt: 4,91 millió, Htc: 0,44, Tct: 221 000, éhgyomri cukor: 5 g/l, albumin: 41,88 g/l, szérum bilirubin: 8,2 IU, CN: 6,85 µmol/l, creatinin: 124 IU, prothrombin: 81%, GOT: 45 IU, GPT: 47 IU, ALP: 234 IU, LDH: 338 IU, GGT: 60 IU, amylase: 198 IU, triglicerid: 2,01 µmol/l, cholesterin: 3,97 µmol/l), EKG görbe normális volt. Cholelithiasis (?), cholecystitis (?) iránydiagnózisokkal küldték ultrahangvizsgálatra. Ultrahanggal az epehólyag fala megvastagodott (5–6 mm). A faltól nem elválaszthatóan az epehólyagból echoszegény cystosus jellegű (folyadéktartalmú) képletek boltosodtak ki, melyek helyenként epehólyagon kívülinek tűntek, és az epehólyagfallal a kapcsolatuk nem volt egyértelműen kimutatható *(1–2. ábra)*. A radiológiai kép krónikus cholecystitis mellett akut gyulladásra és apró fali abscedálódásra, empyemára utalt elsősorban. A klinikai kép és a vizsgálatkor már tudott normális laborértékek a gyulladásos folyamattal ellentétben felvetették adenomyomatosis lehetőségét, melyet a magas frekvenciájú, jobb térbeli felbontású (10 Mhz-es) transducerrel végzett vizsgálat megerősített. A beteg panaszmentes állapotban, a későbbiekben cholecystectomián esett át, és a diagnózis kórbonctanilag is megerősítést nyert.

Megbeszélés

Az adenomyomatosis az epehólyag muscularis mucosajának epithelialis proliferációját és hypertrophiáját okozza, a mucosa a muscularis rétegbe vagy azon keresztül kitüremedik és Rokitansky-Aschoff sinusokat képez *(3. ábra)* (2, 4, 7). Enyhe formában a kitüremkedés nem haladja meg a submucosat, ezért nehezen ítélhető meg a képalkotó vizsgálatokkal. Súlyosabb formában a kitüremkedések nagysága meghaladja a muscularis mucosat, és a muscularis réteg hypertrophiájával már elegendő méretűek, hogy ultrahang- és CT-vizsgálatokkal jól ábrázolhatók legyenek (5, 9). Megjelenési formájuk lehet: diffúz, szegmentális és fundalis (2). Az intramuralis diverticulumok kimutatására azok epés (folyadék) tartalma miatt a nagyfelbontású ultrahangvizsgálat szenzitivitása igen magas, közel 100%. A szegmentális megbetegedések kimutatására a kontrasztos, vékony szeletvas-



1–2. ábra: Az epehólyag ultrahang képe, apró mikroabscessusokra, empyemára emlékeztető, folyadéktartalmú kitüremkedésekkel (1. ábra hosszanti kép, 2. ábra az epehólyagfalra tangenciális síkú kép)



3. ábra: Az adenomyomatosisos epehólyag szövettani metszete, a nyálkahártya alatt, a fali rétegek között típusos mirigyátmetszetek (nyilak), körülöttük idült lobos beszűrődésekkel (HE 100 ×)

tagságú CT-vizsgálat is jól alkalmazható. Az ultrahang-diagnózis kritériumai: diffúz vagy szegmentális epehólyagfal megvastagodás echomentes cystosus részletekkel, apró reverberatiós echokkal, hyperreflectiv részletekkel vagy anélkül. A nagyon korai stádiumban, amikor a cystosus elváltozások makroszkóposan még nem ábrázolhatók, egyedüli jel lehet az epehólyag falának megvastagodása. A diagnózis felállítása ebben a stádiumban nehezebb, és gyakran akut vagy krónikus cholecystitisnek vagy epehólyag tumornak diagnosztizálják (6). A morphológia megtévesztő lehet akut epehólyagi empyema, vastag, gyulladt, mikroabscessusokat tartalmazó epehólyagfal esetén. Ebben az esetben a klinikai kép segít az elkülönítésben. A diverticulumokban elhelyezkedő besűrűsödött epe és kőképződés a már említett hyperreflectiv zavaró részletek okozója (10).

Esetünkben rutinvizsgálat kapcsán véletlenszerűen talált adenomyomatosis esetét ismertettük, melyben a convex 3,5 Mhz-es transducerrel végzett vizsgálat mellett jótérbeli felbontású 10 Mhz-es lineáris vizsgálófejet is alkalmaztunk, mellyel mind az irreguláris falmegvastagodások, mind az intramuralis cystosus elváltozások (diverticulumok) zavaró reverberatiós echokkal jól ábrázolódtak. A klinikai kép, a gyulladásos tünetek hiánya és laboreredmények az akut cholecystitis, empyema, gangréna ellen szóltak, így a végső diagnózis az epehólyag adenomyomatosisa volt, melyet a patológiai vizsgálat is megerősített.

Következtetés

A szerzők a napi rutin gyakorlatban gyakran előforduló epehólyag-betegségek ultrahangvizsgálata kapcsán, gyakorisága ellenére, viszonylag ritkán diagnosztizált betegségnek tartják az adenomyomatosist, melyet sok esetben cholecystitisnek tartanak és kezelnek, de az epehólyag carcinoma diagnózisa sem ritka. Felhívják a figyelmet arra, hogy mint esetük is bizonyítja, a vizsgálati lapon feltüntetett kísérő információknak igen nagy szerepe van a korrekt diagnózis felállításában. A kellő háttérinformációval ellátott vizsgálatok esetén a téves diagnózisok aránya csökkenthető, mely a kezelőorvosnak és nem utolsó sorban a betegnek is érdeke. Bizonytalan esetben CT, per os cholecystographia, esetleg 3D CT vagy MRI cholangiographia erősítheti meg a diagnózist.

IRODALOM: 1. *Berk, R. N., van der Vegt, J. H., Lichtenstein, J. E.:* The hyperplastic cholecystoses: cholesterolosis and adenomyomatosis. Radiology, 1983, *146,* 593–601. – 2. *Colquhoun, J.:* Adenomyomatosis of the gallbladder (intramural diverticulosis). Br. J. Radiol., 1961, *34,* 101–102. – 3. *de Lacey, G., Gajjar, B., Twomey, B. és mtsa(i):* Should cholecystography or ultrasound be the primary investigation for gallbladder disease? Lancet, 1984, *1,* 205–207. – 4. *Fotopoulos, J. P., Crampton, A. R.:* Adenomyomatosis of the gallbladder. Med. Clin. North. Am., 1964, *48,* 9–36. – 5. *Fowler, R. C., Reid, W. A.:* Ultrasound diagnosis of adenomyomatosis of the gallbladder: ultrasonic and pathological correlation. Clin. Radiol., 1988, *39,* 402–406. – 6. *Gerard, P. S., Berman, D., Zafaranloo, S.:* CT and ultrasound of gallbladder adenomyomatosis mimicking carcinoma. J. Comput. Assist. Tomogr., 1990, *14,* 490–491. – 7. *Jutras, J. A., Levesque, H. P.:* Adenomyoma and adenomyomatosis of the gallbladder. Radiol. Clin. North. Am., 1966, *4,* 483–500. – 8. *Laufer I., Gledhill, L.:* The value of the fatty meal in oral cholecystography. Radiology, 1975, *114,* 525–527. – 9. *Raghavendra, B. N., Subramanyam, B. R., Balthazar, E. J. és mtsa(i):* Sonography of adenomyomatosis of the gallbladder: radiologic-pathologic correlation. Radiology, 1983, *146,* 747–752. – 10. *Ram, M. D., Midha, D.:* Adenomyomatosis of the gallbladder. Surgery, 1975, *78,* 224–229. – 11. *Williams, I., Slavin, G., Cox, A. G. és mtsa(i):* Diverticular disease (adenomyomatosis) of the gallbladder: a radiological – pathological survey. Br. J. Radiol., 1986, *59,* 29–34.

(Battyány István dr., *Pécs,* Ifjúság u. 13. 7624)

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

Genetika

A thrombocyták glikoprotein Ia/IIa receptorának két polimorfizmusa és a myocardialis infarctus rizikója közötti kapcsolat. Moshfehg, K., Wuillemin, W. A., Redondo, M. és mtsai (Division of Cardiology, Dept. of Medicine, University Hospital Inselspital, 3010 Bern, Svitzerland [Dr. B. J. Meyer]): Lancet, 1999, *353*, 351–354.

A myocardialis infractus leggyakoribb oka a coronariák thromboticus elzáródása, amit sérült atherosclerotic plakkoknál végbemenő thrombocytaadhézió és -aggregáció eredményez. A thrombocyták sejtfelszíni fehérjéi fontos szerepet játszanak a folyamatban. A glikoprotein Ia/IIa kollagénreceptorként működve segíti elő a thrombocytaadhéziót. A fehérje génjének 807. és 873. pozíciójában kapcsoltan öröklődő polimorfizmusokat mutattak ki: a 807T/873A, illetve 807C/873G allélek frekvenciájának gyakorisága 35%, illetve 65%.

A közleményben az említett polimorfizmusok és a myocardialis infarctus közötti összefüggést vizsgálták a berni egyetem Cardiologiai Intézetében; 177 infarctuson átesett beteg, illetve 89 kontroll egyén véréből DNS-t izoláltak, a kérdéses DNS-szakaszokat PCR módszerrel amplifikálták, majd a polimorfizmusokat az egyenesláncú konformációs polimorfizmus (SSCP) módszerével vagy direkt szekvenciaanalízissel vizsgálták.

A myocardialis infarctuson átesett betegekben a homozigóta 807T/873A genotípus 2,9-szer gyakoribb volt, mint a kontroll populációban; a dohányzás ezt az értéket még növelte. A 807T/873A genotípus a thrombocytákban nagyobb receptorsűrűséggel és kollagénaffinitással függ össze. Ennek oka ismeretlen. A polimorfizmusok konzervatívok, azaz – bár a kódoló régióban vannak – a glikoprotein Ia/IIa aminosavsorrendjét nem módosítják. A polimorfizmusok vagy a kódolt mRNS stabilitását befolyásolják, vagy egy másik, nem azonosított, a kódolt fehérje szerkezetét befolyásoló mutációval öröklődnek együtt.

A 807T/873A genotípus tehát a myocardialis infarctus független rizikótényezője lehet. Ha kimutatható a betegben, erőteljesebb antithrombocyta terápia alkalmazása mérlegelendő.

Szeberényi József dr.

Belgyógyászat

Nő, aki elhagyta a tolókocsiját. Mingrone, G. és mtsai (Department of Internal Medicine and Department of Surgery and Centro CNR di Fisiopatologia dello Shock, Catholic University, School of Medicine, Rome): Lancet, 1999, *353*, 806.

Harminckét éves nőnél 21 éves korában ileális Crohn-betegség miatt vékonybél-rezekciót végeztek. A visszamaradt vékonybél hosszát 4 m-re becsülték. A lefogyott beteg a műtét után fél év alatt 12 kg-ot hízott. Súlya 5 év óta 63 kg körül stabil.

Két éve a jobb lába elgyengült és fájt. Egy másik kórházban a CT a L2 csigolyánál angiomát jelzett, de a csigolya épnek látszott. Az MRT a L5–S1-ben részleges discus-protrusiót mutatott ki. A neurológiai vizsgálat nem talált sem sensoros, sem motoros eltérést vagy izomatrophiát. Az elektromyographia negatív. Mérsékelt hypophosphataemiát és vashiányos anaemiát észleltek. A serum Ca- és Mg-szintje normális volt. Vasat rendeltek.

Az eltelt 2 évben a beteg panaszai fokozódtak. A lábai elgyengültek és mindene fájt. Mankóval vagy tolókocsival közlekedett. Ekkor került a szerzők osztályára.

A csont-scan fokozott radiofarmakon-felvételt jelzett, de diagnózis nélkül. A megnövekedett csontreszorpció jeleként magasabb osteocalcin és ICPT szintet találtak. Az alkalikus phosphatase a normális kétszerese, a hypophosphataemia kifejezett, a szérum parathyroid hormon koncentrációja normális, a 25-hydroxyvitamin D3 szintje 2,4 ng/ml (norm. 10–62). Az ismételt széklet-vizsgálat napi 90 g zsír veszteséget mutatott. (Ha az ileumból több, mint egy métert rezekálnak, steatorrhoea jelentkezik, a széklet bűzös.)

A klinikai képet a vékonybél-rezekciót követő szelektív zsírmalabsorptio okozta D-hypovitaminosis határozta meg. Intestinalis felszívódási zavarban osteomalacia előfordul. A hypophosphataemiát a zsírszék okozhatta a phosphat hypersecretiója következtében a colonban. Ámbár a Ca-felszívódás főleg a duodenumban és a felső jejunumban történik, a steatorrhoea szabad zsírsavsók alakjában Ca-veszteséget vált ki. A szérum emelkedett osteocalcin és ICPT szintje fokozott csont-turnoverre utal, amely a szérum Ca-t normális szinten tartja. A parathyroid hormon értéke a normocalcaemia következménye.

A betegnek 1,25-dihydroxyvitamin-D3-t és Ca-t adtak parenteralisan, phosphat-gazdag, zsírszegény étrend mellett (hús, hal, máj, gyökérzöldségek). Három hét után ismét járt, az izomgyengesége és csontfájdalma megszűnt. Tíz hónap múlva a totalis test-scan normális volt.

[Ref.: A vékonybél-rezekció és a tolókocsi közt eltelt 11 év alatt senkinek nem jutott eszébe a D-hypovitaminosis?]

Kollár Lajos dr.

Endokrinológia

A növekedési hormonkezelés hatása az idiopathiás alacsony növésű gyermekek felnőttkori magasságára. Hintz, R. L., Attie, K. M., Baptista, J. és mtsai (Dept. of Pediatrics, Rm. S-302, Stanford University Medical Center, Stanford, CA 94 305, USA): N. Engl. J. Med., 1999, *340*, 502–507.

Idiopathiás alacsony növésű gyermekek rövid időtartamú, 1–3 éves növekedési hormon (GH)-kezelése növeli a növekedés sebességét és fokozza a magasságra vonatkoztatott standard deviáció score-t (SDS). Nem volt tisztázott azonban, hogy ezen gyermekek tartós GH-kezelése hogy hat a felnőtt magasságra. Szerzők 121 idiopathiás alacsony növésű gyermeket vizsgáltak, akiknek kezelés előtti magassága 3 percentilis alatti, növekedési rátája alacsony, míg GH

szekréciója normális volt: stimulációs tesztre GH válaszuk meghaladta a 10 µg/l-t. Az alkalmazott GH adagja 0,3 mg/tskg/hét volt, a kezelés időtartama 2–10 év. Közülük 80 személy érte el a felnőtt magasságot, ennek a csoportnak magasságra vonatkozó átlagos SDS-e –2,7-ről –1,4-re növekedett, fiúkon legalább 16 évesnek, lányokon legalább 14 évesnek megfelelő csontkorral, 4. vagy 5. pubertás fokozattal.

A GH-kezelés előtt megjósolt felnőtt magasság és az elért felnőtt magasság közötti átlagos (± SD) különbség fiúkon +5,0 ± 5,1 cm, lányokon +5,9 ± 5,2 cm volt. Kezelt fiúk vonatkozásában a jósolt és elért felnőtt magasság közötti különbség 9,2 cm-rel volt nagyobb, mint a megfelelő különbség kezeletlen fiúkon, akiknek kezdeti SDS-e 2-nél kisebb volt, míg a különbség kezelt lányok vonatkozásában 5,7 cm-rel volt nagyobb, mint kezeletlen lányokon.

Az eredményekből tehát levonható az a következtetés, hogy idiopathiás alacsony növésű gyermekek GH-val történő kezelése képes felnőtt magasságukat a jósolt felnőtt magasság, illetve a kezeletlen kontroll gyermekek felnőtt magassága fölé növelni. Nem tisztázott a kezelés hatásmechanizmusa, azaz hogy a GH adása az endogén GH szekréció vagy hatás rendellenességét korrigálja, vagy az exogén GH farmakológiai hatása érvényesül-e. A kezelés indokoltságának megítélésére a kedvező hatások, kockázatok és költségek további gondos elemzése szükséges.

Góth Miklós dr.

Monosymptomaticus hyperthyreosis és TSH-termelő hypophysis adenoma: sikeres octreotid kezelés. Mayinger, B., Axelos, D., Pavel, M. és mtsai (Medizinische Klinik I mit Poliklinik der Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen–Nürnberg): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 7378.

A szerzők 72 éves nőbeteg kórtörténetét ismertetik, akinél 2 ízben, 40 és 20 évvel korábban diffus struma miatt történt subtotalis pajzsmirigyeltávolítás. A 2. műtét után hypocalcaemia miatt kezelésre szorult a beteg. A beteg újbóli kivizsgálására hypocalcaemiás rosszullétek, fogyás, hangulati labilitás miatt került sor. Az emelkedett fT3 és fT4 értékek ellenére a TSH a normális tartományban volt, ami TSH-adenoma gyanúját keltette. Az egyéb hormoneredmények közül az enyhe hyperprolactinaemia emelhető ki. Koponya MRI-vizsgálat 1 cm-es hypophysis adenomát igazolt, ^{111}In-octreotid-scintigraphia során a hypophysis régiójában, valamint az elülső mediastinumban találtak somatostatin-receptor positivitást. Jódizotóppal történő vizsgálat az utóbbi, 5 cm-es képletet substernalis strumaként azonosította. A fenti, TSH-termelő hypophysis adenomát igazoló vizsgálatokat követően a betegnek általános állapota miatt nem javasoltak hypophysis műtétet. Először 3 × 50, majd 3 × 100 µg dosisban octreotid therapiában részesült, végül havonta 1 alkalommal 20 mg depot octreotidot (Sandostatin LAR) kapott a beteg. A kezelés hatására a TSH csökkent, a hyperthyreosis, a hangulati labilitás megszűnt. A beteg általános állapotának javulását követően a beteget kezelő orvosok a hypophysis tumor műtéti eltávolításának lehetőségét mérlegelik.

[Ref.: Az emelkedett perifériás pajzsmirigyhormon-szintek ellenére nem supprimált TSH oka mindig vizsgálandó. A kórtörténetben leírt, két ízben is elvégzett strumectomia szükségtelen, sőt káros, a mai diagnosztikus lehetőségek birtokában elkerülhető. A functionáló pajzsmirigyszövet megkisebbítése a negatív feedback kiesése miatt a hypophysis adenoma növekedésére vezet. A TSH-termelő hypophysis adenomák idejekoráni kórismézése nagyfokú diagnosztikus éberséget kíván, Magyarországon az eddig ismertetésre került négy eset többszörösével kell számolni.]

Tóth Miklós dr.

Gastroenterologia

A gastrooesophagealis-reflux betegség. Schmidt, Ch., Baumeister, B. (Medizinische Poliklinik der Universität Bonn, Németország): DMW, 1999, *124*, 56.

A szerzők az elmúlt évek vonatkozó irodalmát áttekintve összefoglalják a klinikum számára legfontosabb információkat. A refluxbetegség igen gyakori és az életkor előrehaladtával növekvő gyakoriságot mutat. A betegek $^{2}/_{3}$-ánál krónikus, recidiváló lefolyású. 10 évvel a diagnózis felállítását követően a betegek 75%-ának van állandó vagy gyakori panasza. A refluxbetegek kb. felénél alakul ki refluxoesophagitis. Az oesophagitis nőkön 2–3-szor, az endobrachy-oesophagus pedig 7–10-szer gyakoribb, mint férfiakon.

A secunder forma esetén mindig találni a felső gastrointestinalis traktus területén egy, a motilitást befolyásoló elváltozást (pl.: pylorusstenosis, achalasia, dilatációját követő állapot, gyomorresectio, scleroderma, neuropathia stb.), vagy a refluxbetegség kialakulását elősegítő gyógyszer (pl.: kalciumantagonista, anticholinerg szerek, nitrátok, theophyllin stb.) szedését. A primer gastro-oesophagealis-reflux betegség etiológiája továbbra sem tisztázott. A gastro-oesophagealis reflux fiziológiás esemény és csak az alsó oesophagus-záróizomgyűrű (LES) funkcióvesztése és a reflux-epizódok gyakorivá válása esetén tekinthető patológiásnak a folyamat. A nyeléstől független LES relaxáció (tLES) a csak ritkán előforduló 4 Hgmm alatti LES nyomás esetén gyakori. Kb. 82%-ban a neuronalis gátló mechanizmusok hibás működése felelős a tLES-ért. Az oesophagitisek 70–90%-ában sav- és epetartalom együttes refluxa mutatható ki.

Specifikus panasz az étkezést követően fellépő, retrosternalis fájdalommal kísért savregurgitáció. Az oropharyngealis dysphagia, a globusérzés és a rekedtség a patológiás reflux következményeként kialakult cricopharyngealis hypertrophia következménye lehet. Dentalis erózió az esetek 83%-ában észlelhető. 24–35%-nak pedig asztmatikus panasza vagy krónikus bronchitise van; ezért nem meglepő, hogy antisecretoros kezelésre a pulmonalis tünetek az esetek 73%-ában javulnak. Pepticus stenosis 2%-nál, Barrett-oesophagus pedig 1%-nál alakul ki. A Barrett-oesophagusban észlelt intestinalis metaplasia esetén 30–125-ször gyakoribb az adenocarcinoma kialakulásának a valószínűsége, mint gastricus metaplasia esetén.

Diagnosztikus szempontból az endoscopiát tartják a legfontosabb vizsgálatnak. „Low-grade" dysplasiával járó Barrett-oesophagusz esetén 1–2 évente endoscopos kontrollt javasolnak 1–1 cm-enként való biopsiavétel-

lel, mind a négy kvadránsból. A dysplasiás szövet megváltozott autofluoreszcenciájának vizsgálatára egy speciális endoscopos rendszer a kezdeti vizsgálatok szerint ígéretesnek látszik. Makroszkóposan negatív, de típusos panaszokkal járó refluxbetegség esetén a protonpumpa inhibitor (PPI)-tesztet 83,3%-os szenzitivitásúnak találták. A 24 órás pH-metria szenzitivitása 76–96%, specificitása pedig 85–98%. 24 órás pH-monitorozást tartanak indokoltnak endoszkóposan negatív és terápia-refrakter esetekben, pulmonalis és gégészeti tünetek hátterében feltételezett refluxbetegség esetén, ill. tervezett antireflux műtét előtt és után. Negatívnak tekinthető, ha a regisztrált idő 95,5%-ában 4 feletti a pH, ha kevesebb, mint 47 refluxepizód regisztrálható és ha átlagosan 3,5-nél kevesebb refluxidő haladja meg az 5 percet. A 98%-os szenzitivitásúnak és 33 specificitásúnak talált manometriát csak a tervezett műtét előtt, a motilitászavarok identifikálása céljából javasolják.

Az obesitas esetén javasolt testsúlycsökkentés hatása nem meggyőző. A kísérő gyógyszerelés újragondolása mindig szükséges. A legtöbb eredmény a savszekréció-gátlástól várható. Logikusabbnak tartják a „step-down" (PPI–H_2-blokkoló), mint a „step-up" terápiát. A léziók PPI-kezelés mellett gyógyulnak a leggyorsabban. H_2-blockolók használatát enyhe tünetek mellett és mucosa léziók hiányában javasolják. A magas recidíva miatt tartós PPI-kezelés, szükség esetén prokinetikus szerrel kiegészítve javasolt. És bár a patogenezisben a Helicobacter pylorinak szerepe nincs, a tartós PPI-kezelés megkezdése előtt az eradikációs kezelés szükséges. Ennek elmaradása esetén a gastritis rosszabbodhat és corpus atrophia alakulhat ki. A legelterjedtebb műtéti megoldás a Nissen-fundoplikáció, de oesophagus motilitászavar esetén csak semifundoplikáció javasolt. Barrett-oesophagus esetén 12 hetes PPI-kezelés után endoscopos kontrollt, dysplasia hiányában 2 évente, „low-grade" dysplasia esetén tartós PPI-kezelés mellett évente, „high-grade" dysplasia esetén pedig szoros kontrollt, szükség esetén endosonographiával kiegészítve javasolnak. A Barrett-oesophagus savszekréció-gátló kezelése endoscopos ablatióval (argonplasma laserrel, vagy photodynamiás laserkezeléssel) kiegészítve további kontrollált vizsgálatokat igényel.

Taller András dr.

Haematologia

Thrombocytatranszfúzió: dózisválaszreakció vizsgálata. Norol, F. és mtsai (From ETS Sud-Est Francilien, Hôpital Henri Mondor, Creteil; Unité Evaluation Etude, Hôpital Henri Mondor, Creteil; Service d'Hématologie and Unité de Médecine Transfusionelle et d'Hémovigilance, Hôpital Henri Mondor, Creteil, Franciaország): Blood, 1998, *92*, 1448.

Agresszív mieloszuppresszív kemoés radioterápiában a thrombocytapótlás elengedhetetlen. Annak ellenére, hogy a thrombopoetint kódoló gén klónozásával sikerült a megakaryocyta-sejtvonal növekedési faktorát izolálni, thrombocytatranszfúzióra még sokáig szükség lesz. A transzfúzió gyakorlati alkalmazása ma is számtalan eredeti közlemény és konszenzus konferencia tárgya. Nem egységes az álláspont a terápiás, illetve profilaktikus transzfúzióról, emellett vita tárgya az *apheresis thrombocytakoncentrátumok* (APC) előnye a teljes vérből szeparált vérlemezkékkel szemben és az is, hogy mi az a küszöbérték, amikor profilaktikus transzfúzióra van szükség. Többen vitatják a különböző transzfúziós stratégiák költség/haszon, kockázat/haszon stratégiát, de csak nagyon kevesen mérték fel a szükséges mennyiséget thrombocytopeniás betegekben. Alapul véve a posttranszfúziós recovery-t és a beadott vérlemezkék élettartamát, mintegy $0{,}5 \times 10^{11}$ thrombocyta/10 kg testsúlyra számítva, volt javasolható. Néhány éve APC-készítmények alkalmazásával azonban szükség volt újabb irányelvek kidolgozására, amelyek eredményeképpen a transzfundált sejtekkel a transzfúziós időköz megnyúlt és természetesen a beteg thrombocytaszáma is magasabb lett.

A klinikai vizsgálatoknak az volt a céljuk, hogy azonos stádiumú hematológiai malignus betegségben szenvedő felnőttekben és gyermekekben meg lehessen állapítani a kis, a közepes és nagy adagú friss ABO compatibilis thrombocyták keringési idejét. A betegek mind thrombocytopeniásak voltak, alapbetegségük AML, allogén csontvelő-transzplantáció (BMT). Pretranszfúziós faktorok a thrombocyta-recovery-t kisebb-nagyobb mértékben módosíthatják, így ezeket is tekintetbe kellett venni az eredmények értékelésében (hőmérséklet, lép nagysága, amphotericin-B, graft-versus-host-disease (GVHD), emellett vénás okklúziós betegség allogén BMT után. Felnőttekben az APC közepes thrombocytamennyisége $4\text{–}6 \times 10^{11}$, a nagy dózis $6\text{–}8 \times 10^{11}$; az igen nagy dózis pedig $> 8 \times 10^{11}$-nek felel meg. Gyermekekben a fenti három mennyiség valamivel kevesebb volt ~ 2–4, 4–6 és $> 6 \times 10^{11}$ thrombocytának felelt meg. A végső eredményeket aszerint értékelték, hogy milyen mértékű volt a thrombocytaszám emelkedése és mennyiben módosult a transzfúziós intervallum. Összesen 69 felnőtt és 13 gyermek adatait lehetett értékelni. A thrombocyták visszanyerése felnőttekben mindhárom mennyiség transzfúziója után hasonló (28–30%), viszont nagy és nagyon nagy mennyiséggel a thrombocytaszám emelkedése lényegesen fokozottabb (52 és 61×10^9/l), szemben az átlagos adaggal, melynek hatására az eredeti sejtszám 33×10^9/l-re emelkedett. A transzfúziós intervallum is meghosszabbodott és a három különböző thrombocytamennyiség beadása után 2,6, 3,3 és 4,1 napnak bizonyult; a különbség szignifikáns. A pozitív effektus a klinikai állapottal volt párhuzamos, vagyis kifejezettebb volt azokban a betegekben, akikben az alapbetegségen kívül egyéb elváltozások nem befolyásolták a thrombocyta-recovery-t. Ezekben a betegekben a $0{,}07 \times 10^{11}$/kg-os thrombocytamennyiség az esetek 95%-ában két napnál hosszabb intervallummal járt együtt. Az előbbivel ellentétes állapotban, amikor a transzfundált thrombocyták élettartamát különböző klinikai faktorok módosították, nemcsak a sejtszám emelkedése volt kisebb a másik csoport betegeinél, hanem a két transzfúzió közti időszak is rövidebb lett.

A thrombocyta-recovery autológ thrombocytatranszfúzió után 60% körül van, de homológ transzfúziót követően akár 20–40%-ra is csökken-

het azokban a betegekben, akiknek bármilyen egyéb elváltozása ezt kiváltja. Egy egységnyi teljes vér mintegy $0{,}5 \times 10^{11}$ thrombocytát tartalmaz; ennek megfelelően a számított növekedés $12–25 \times 10^{9}$-nek felel meg. A dózis-válaszreakció gyermekekben még kifejezettebb, akikben kisebb mennyiségre van szükség és a felnőttekével összehasonlítva az emelkedés mintegy másfél-kétszeres és az intervallum is hosszabb.

Mindebből az a következtetés vonható le, hogy az APC lényegesen képes a thrombocytopeniás betegek transzfúziós igényét csökkenteni. A transzfúziós politika emellett célszerű is, hiszen az említett vérlemezkekoncentrátum több, mint $5–6 \times 10^{11}$ sejtet tartalmaz, amit az újabb apheresis eszközök biztosítanak, hiszen az említett sejtmennyiség több, mint 60%-ban elérhető. További vizsgálatok szerint thrombopoetin beadása után akár $> 10 \times 10^{11}$ thrombocytát lehet a donorokból szeparálni.

Bán András dr.

Immunológia

A súlyos kombinált immundeficiencia (SCID) kezelése hemopoetikus őssejt-transzplantációval. Buckley, R. H. és mtsai (Box 2898, Duke University Medical Center, Durham NC 27710, USA): N. Engl. J. Med., 1999, *340*, 508–516.

Az 1968-as évek elején kifejlesztett módszerek (a T-sejtek eltávolítása az emberi csontvelőből) tették lehetővé, hogy a SCID bármely formájában lehetővé vált az immunműködés helyreállítása csontvelő-transzplantáció segítségével.

Mivel a csecsemőkori SCID egyrészt inkább tekinthető immunológiai, semmint hematológiai rendellenességnek, másrészt ebben az esetben nem következhet be az allograft kilökődése, a sikeres csontvelő-átültetés nem igényel előzetes kemoterápiás kondícionálást. Ehhez járul még az is, hogy HLA-identikus vagy T-sejt depletált haploidentikus csontvelő átültetése után nincs szükség GVHD-profilaxisra.

A szerzők 89 SCID-es csecsemő hemopoetikus őssejt-transzplantációjának kimeneteléről számolnak be, valamint arról, hogy a 72 túlélő beteg immunműködése milyen mértékben állt helyre.

A 89 SCID-es betegből 72 (81%) van életben a 3 hónaptól 16,5 évig terjedő követéses időszak végén. A túlélési arány hasonló volt függetlenül attól, hogy a SCID melyik genetikai típusába tartozott a beteg. A túlélést befolyásoló tényezők közé tartozik a faj és a nem (a túlélők között több a fehér; a lányok mindegyike a túlélő csoportba tartozik). 15 haláleset vírusfertőzés következménye volt, egy esetben candida-szepszis, egy esetben pedig mitokondriális defektus okozta a halált.

A tanulmány szerint a SCID-es betegek T-sejtes immunválaszának helyreállítása szempontjából rendkívül hatékony eljárás akár a HLA-identikus, akár a T-sejtektől megtisztított, HLA-haploidentikus csontvelővel elvégzett transzplantáció. Minthogy a recipiensnek a transzplantáció időpontjában gyakorlatilag nincs T-sejtje, a megtapadáshoz nincs szükség kemoterápiás kondícionálásra. Ily módon elkerülhetők a kemoterápiás szerek által okozott mellékhatások. Tekintettel arra, hogy a legtöbb csecsemő nem kapott GVHD-profilaxisként cyclosporint, akadálytalanul kialakulhatott a T-sejt működés.

Átlagosan 3–4 hónap szükséges ahhoz, hogy a donor őssejtek fenotípusukban és funkciójukban is érett T-sejtekké alakuljanak a recipiensben. A tanulmány szerint, a T-sejtes működés gyakran jóval korábban kialakul újszülött recipiensekben és azokban a gyermekekben, akiknél a T-sejtek átjutottak a placentán. Később alakult ki azonban a T-sejtes funkció azokban a betegekben, akiknél felvételkor magas volt a NK-sejtszám. A T-sejtek rögtön a transzplantáció után megjelentek azokban a betegekben, akik nem rokon donortól köldökzsinórvér-sejt átültetést kaptak, azonban a T-sejt működést gátolta a GVHD megelőzése és kezelése céljából adott nagydózisú kortikoszteroid és cyclosporin.

Donor B-sejteket a HLA-identikus transzplantáció 12 túlélője közül csak 6 betegnél, a haploidentikus transzplantáció 60 túlélője közül csupán 18 betegnél lehetett kimutatni. A 72 túlélő gyermek közül jelenleg 45 igényel immunglobulin-szubsztitúciót, mivel saját antitest-termelést még nem lehet náluk kimutatni.

A hemopoetikus őssejttranszplantáció kimenetelének tükrében az alapbetegséggel kapcsolatos mutációkat is tanulmányozták a szerzők. Eszerint gamma$_c$- vagy JAK3-deficienciában szenvedő gyermekek normál őssejtjei átalakulnak normál T-sejtekké, azonban normál B-sejtek nem képződnek; ebben az esetben a gazda B-sejtjei valószínűleg működésképtelenek, mivel nincs normális citokin-receptoruk. Ezzel ellentétben az adenozin-dezamináz, az interleukin-7 receptor alfa-lánc deficienciában és a tisztázatlan molekuláris hátterű SCID-ben szenvedő gyermekek többsége jó B-sejt funkcióval rendelkezik, ami arra utal, hogy ezek a mutációk nem befolyásolják károsan a B-sejt működést.

A transzplantációt megelőzően a NK-sejtek száma és funkciója a legmérsékeltebbnek gamma-lánc vagy JAK3-deficienciában mutatkozott és ez a tendencia a legtöbb esetben megmaradt a transzplantációt követően is. Minden más típusú SCID-ben a normális felettinek bizonyult a NK-sejtek száma és funkciója.

Haploidentikus T-sejt depletált csontvelő parenterális adása figyelemre méltó terápiás előrelépés SCID-ben szenvedő csecsemőknél, azonban nem jelent tökéletes megoldást. A 3–4 hónap alatt ugyanis – ami ahhoz szükséges, hogy a donor őssejtek érett, működőképes T-sejtekké fejlődjenek – a csecsemő kifejezetten fogékony a vírusfertőzésekre. A transzplantációt megelőző kemoterápia nem gyorsítja meg az immunműködés helyreállásának folyamatát, viszont fokozza a recipiens fertőzések iránti fogékonyságát és szükségessé teszi a cyclosporin alkalmazását, mely tovább nyújtja a T-sejt hiányos állapotot.

A nem rokon donortól származó köldökzsinórvér-sejttranszplantáció rengeteg problémát vet fel a GVHD veszélye miatt. A rokon donortól származó in utero őssejttranszplantáció nem élvez előnyt a közvetlenül a megszületést követően elvégzett transzplantációval szemben. Az anesztéziában rejlő kockázat miatt az anyát valószínűleg nem fogják in utero transzplantáció donorjaként felhasználni. Emellett az

invazív beavatkozásnak is van kockázata, másrészt a GVH-reakciót vagy a GVH-betegséget amúgy sem lehet felismerni, illetve kezelni méhen belül.

A SCID, kezelés nélkül halálos gyermekgyógyászati veszélyhelyzetet jelent, melyet már születéskor rutinszerűen diagnosztizálhatunk. A csaknem minden ilyen esetben jelenlévő limfopénia kiderül a köldökzsinórvér fvs-számának, illetve a kvalitatív vérkép vizsgálatából. Ezt követően elvégezhetők a megfelelő immunológiai tesztek. A családi anamnézis alapján gyakran nyílik mód a prenatalis diagnózis felállítására. Amennyiben még a fertőzések kialakulása előtt, az első 3,5 élethónapban lehetővé válik a rokoneredetű őssejtátültetés, a sikernek igen nagy a valószínűsége (95%).

Összefoglalásként megállapítható, hogy a rokon-donortól származó HLA-identikus vagy a T-sejt depletált haploidentikus csontvelő-transzplantáció bármely típusú, súlyos kombinált immundefektus esetén életmentő kezelést jelent.

Szalók Imre dr.

Alkohologia

A sörfogyasztás hatása a plazma magnézium szintre, randomizált összehasonlításban az ásványvízfogyasztás hatásával. Gorinstein, S., Zemser, M., Libman, I. és mtsai (Hebrew University, Jeruzsálem, Izrael): J. R. Soc. Med., 1998, *91*, 631.

Számos irodalmi adat szerint a mérsékelt alkoholfogyasztás véd a cardiovascularis megbetegedésekkel szemben. Mivel a koszorúér-betegség esetén a halálozás gyakorta aritmia következménye – melyre többek között az alacsony seMg-szint is hajlamosít – szerzők a sörfogyasztásnak a plazma elektrolit szintekre gyakorolt hatását figyelték. 52 coronaria bypass műtéten átesett férfi beteget vizsgáltak, akik gyógyszeres kezelés nélkül is panaszmentesek voltak és akik nem fogyasztottak több alkoholt, mint 2–3 havonta 20 g-ot. 26-an 30 napon át 330 ml sört (kb. 20 g alkohol) és 26-an ugyanennyi, hasonló Na, K, Ca és Mg tartalmú ásványvizet fogyasztottak. A 0. és a 31. napon vérnyomásmérés, pulzusvizsgálat, ionogram és májfunkciós vizsgálatok történtek. Napi 20 g alkoholfogyasztás mellett szignifikáns seMg emelkedést regisztráltak. Egyéb eltérést nem találtak. A seMg-szint emelkedés okát nem vizsgálták. Két lehetőséget vetnek fel. Feltételezhető egy ismeretlen okokból bekövetkező megnövekedett absorptio, de valószínűbbnek az intracellularis térből történő Mg kiáramlást gondolják.

[Ref.: A szerzőkkel csak egyetérthetünk, hogy ez további vizsgálatokat igényel.]

Taller András dr.

Pozitív összefüggés az alkohol és a szívbetegségek között Kelet-Európában: lehetséges élettani mechanizmusok. McKee, M., Britton, A., J. Roy. Soc. Med., 1998, *91*, 402–407.

Kutatások a mérsékelt alkoholfogyasztás és a cardiovascularis (CV) megbetegedések között cardioprotectiv (CP) hatást észleltek szociális ivók esetében. Ezen megfigyelések a fejlett országokban pozitív hatással rendelkeznek az alkoholpolitikára. Specifikusan különböznek Közép-Kelet-Európában, a volt Szovjetunióban. A rendszeres nagyivók és az excessus ivók között pozitív korrelatiót észleltek a CV halálozás, különösen a szíveredetű (SCDS) esetében. Vizsgálták élettani alapjait a rendszeres nagyivás és az excessus esetében is. Excessus, ill. veszélyes nagyivás esetében CP hatás nem volt észlelhető, a HDL-szint nem nőtt meg, kizárólag az LDL. A rendszertelen alkoholfogyasztás növeli a thrombosis veszélyét. Excessus, illetve a nagy mennyiségű alkoholfogyasztás hirtelen megszakítása erre különösen predisponál. Ezen szövettani elváltozások mind a myocardiumot, mind a vezetőrendszert érintik és veszélyesen csökkentik a kamrafibrillatio ingerküszöbét. Közép-Kelet-Európában jelentős szerepet játszanak a kísérőbetegségek is. 1985-ben a gorbacsovi alkoholpolitika 2 évvel növelte a születés utáni életkilátásokat, majd ez lényegesen csökkent. Szoros kapcsolat áll fenn a kor, nem és territoriális megoszlás között. Ellentétben a nyugati megfigyelésekkel, ahol a mérsékelt, rendszeres alkoholfogyasztás CP hatású.

A WHD és a világbanki beszámoló minden szintű alkoholfogyasztást CP-nek tekint. Alacsonyabb a CV halálozás Franciaországban, ahol az alkoholfogyasztás az oroszországiéval megegyező. Ezt az alkoholtartalmú italok minőségének tulajdonítják az oroszországi alkoholpolitika nehézkes, de a mennyiségét, az alkoholizálási szokásokat, annak gyakoriságát, a kulturális különbséget nem veszik figyelembe. A franciaországi alkoholfogyasztás az étkezéskor elfogyasztott bor, míg Oroszországban az excessusszerű italozás, főleg égetett szeszesitalok hirtelen abbahagyásának következménye miatt SCDS alakul ki és főleg a fiatal és középkorú férfiakat érinti.

Ennek számos oka van: lipidhatás, haemostasiszavar, (nő a thrombosis előfordulásának esélye) a myocardium vezetőrendszerére gyakorolt hatás (malignus ritmuszavar), acut tensiokiugrás. MEDLINE, RAMBASSE 1980–1997, használta e kulcsszavakat. Rendszeres mérsékelt alkoholfogyasztás növeli a CP hatást, az antiatherogen HDL-szint növelésén keresztül. 21 napos absztinentia után a HDL-szint visszatér az alkoholfogyasztás előtti állapothoz, ill. hasonló az abstinensekével. A chronicus mérsékelt alkoholfogyasztás emeli a HDL és csökkenti az LDL-szintet, ez utóbbi emelkedése jelentős az alkoholfogyasztás abbahagyása után.

Koronarográfia igazolta, hogy lényegesen nagyobb volt a coronariaocclusio, azonos mennyiségű alkoholfogyasztás esetén a rendszertelen ivó betegekben. *Hjnacki* ezt állatkísérletesen mókusmajmok esetében igazolta. Rendszeres szociális ivók esetében emelkedett volt a HDL-szint, és további CPO hatást is észleltek. Az összességében elfogyasztott lipid profil lényegesen különbözött. Nagyivóknál nőtt az LDL és az apolipoprotein B, amelyek atherogen hatásúak. *Pikaar és mtsai* nem észleltek HDL szint változást, nem alkoholbeteg, hétvégeken 5 hetes periódusban alkoholizálók körében. A haemostasisrendszer változása jelentős a SCDS tekintetében, amely kapcsolatos a vérzéssel, ill. a thrombosissal. Nő az ischaemiás stroke is. Az alkohol gátolja a thrombocytaaggregatióra adott választ, thrombocytosis, de thrombopenia is kialakulhat. A véralvadási rendszer circadian ritmusának vizs-

gálata igazolta, hogy a szöveti típusú plasminogen aktivátor antigén szint emelkedett, de szódavíz ivás esetén gátló hatású volt. Reggelre az antigénszint emelkedett maradt, de a gátló faktorok a normális szintre tértek vissza. Ez CP hatású és szívelégtelenségben emelkedett. Ezen eredmények sajnos ellentmondóak, mert a felhasználási szint alacsony. Mivel a plasminogent az endothel termeli, hasonló válasz nem észlelhető extensiv atheromában. Ellentmondásosak azok a vizsgálatok, amelyek a haemostasist alkoholhatás alatt vizsgálták és nem releváns a haemostasis adversiv válasza, mivel ez csak alkoholmegvonás alatt jön létre.

Változás észlelhető továbbá a thromboxan szintben is az excessus megszűnte után és a thrombocyták ADP aggregatióra adott válasza szignifikánsan nő. Nagy a thrombosis rizikója az alkoholizálás abbahagyása után. A vörösbor thrombosis prophylaxist okoz. Az excessus abbahagyása utáni SCDS hatásmechanizmusa ismeretlen. *Greenspon és Schal* kimutatta, hogy azon betegekben, akiknél fejfájás vagy palpitatioérzés lép fel a gravis alkoholizálás abbahagyása után (0,3–1 g-l véralkoholszint), Hisköteg vezetési zavarral kapcsolatos és pitvari, illetve kamrai tachycardia jöhet létre, akkor is, ha az anamnesisben vezetési zavar nem szerepel.

Fontos továbbá az elektrolit status ismerete is. Az adrenalin lényegesen csökkentette az ingerküszöböt. Az alkohol és legjelentősebb metabolitja, az acetaldehid elfoglalja a béta-receptorokat és alkohol hatása alatt gátolja a cathecholamin hatás érvényesülését. Az alkoholizálás hirtelen abbahagyása életveszélyes lehet. Ezt szignifikáns patkány kísérletek is igazolták. Megvonás 92%-os, alkohol folytatása adrenalin hatás alatt 54%-os mortalitást eredményezett. A myocardium megvonás alatti catecholamin hatásra reentry mechanismussal reagál, amely a kamrafibrillatiós ingerküszöb csökkenésének eredménye. Szövettanilag: necrosis, fibrosis látható kísérletesen, illetve emberi boncolás során.

Az alkohol acut pressor hatása a systolés vérnyomást emeli, elsősorban egy finn tanulmány alapján, de a diastolés értéket is szignifikánsan magasabbnak találták. A diastolés érték gyorsabban csökkent, mint a systolés. Angliában 1970-ben a hypertoniás férfiak 10%-át az alkoholbetegek tették ki.

A fentiek alapján az orosz alkoholizálási szokások, ivási kultúra nem CP, a nyugati szociális ivással szemben, hanem SCDS-re hajlamosít. Moszkvában a SCDS gyakoribb a hétvégeken. A SCDS-ban elhunytak (MI) többet ittak, mint a gyógyultak, ill. 3 órával a halál előtt alkoholizáltak nagy mennyiségben. Az alkoholpolitika markerei: az ivás mennyisége, minősége, rendszeresége, az alkoholtartalmú italok szennyeződése mellett az ivási kultúrát is figyelembe kell venni.

Preusser Tibor dr.

Fül-orr-gégebetegségek

Különböző légúti vírusok prevalenciája a középfülben akut otitis media alatt. Heikkinen, T., Thint, M., Chonmaitree, T. (Department of Pediatrics, University of Texas Medical Branch, Galveston, USA): N. Eng. J. Med., 1999, *340*, 260.

Az akut otitis media az egyik leggyakoribb gyermekkori bakteriális infekció és a leggyakoribb ok, amiért a gyermekek antibiotikus terápiában részesülnek. Erre az USA-ban több, mint 3,5 milliárd dollárt költenek. Bár az akut otitis media elsősorban bakteriális fertőzésnek tekinthető, számos adat van a légúti vírusok szerepére vonatkozóan. A vírusfertőzés alapvetően befolyásolhatja a betegség súlyosságát és kimenetét.

A szerzők 456 akut otitis mediával kezelt gyermeket vizsgáltak. Fülváladék, orrváladék és vér került feldolgozásra. A fenti anyagokból különböző megoszlásban végeztek baktérium- és vírustenyésztést, vírusantigén- és antitest-meghatározást. Virális infekció jelenlétének tekintették azt az esetet, amikor vagy az orr vagy a fülváladékból pozitív eredményt kaptak a betegség valamely periódusában, illetve, ha a vírustiter legalább 4 ×-es emelkedést mutatott a két mérés között.

208 esetben találtak vírusfertőzést. Légúti volt az infekció 186 esetben. Ebből 168-at vettek be a további feldolgozásba. A leggyakoribb a Respiratory Syncytial (RS) vírus volt. Összesen 65 eset, melyből 48-nál (74%) a középfülben is jelen volt a kórokozó. A parainfluenzavírusok 29 esetben fordultak elő, 15-nél (52%) a középfülben is. Az influenzavírusok jelenléte 24 betegnél igazolódott, 10-nél (42%) a fülváladékban. Enterovírusok és adenovírusok megoszlása 27 és 23 volt. A fülváladékból 3 (11%) és 1(4%) esetben sikerült kimutatni. A fülváladékban a különbség szignifikáns volt a RS vírus javára a többihez képest, de az influenza- és parainfluenzavírusok is szignifikánsan nagyobb számban tenyésztek ki, mint az entero- és adenovírusok. Megemlítik a fülből leggyakrabban kitenyészett baktériumokat. A legfontosabbak gyakoriságuk sorrendjében: S. pneumoniae (25%), H. influenzae (23%), M. catarrhalis (15%).

A szerzők bizonyították a vírusinfekció szerepét akut otitis mediaban. Legnagyobb számban a Respiratory Syncitial vírus fordult elő. Korábbi szerzőkre hivatkozva látják igazoltnak, hogy a vírus jelenléte lényegesen befolyásolja a betegség klinikai és bakteriológiai kimenetelét. A mechanizmus, ahogyan kifejtik hatásukat még nem tisztázott. Tény, hogy bizonyos gyulladásos mediátorok egyaránt magasabb koncentrációban találhatók a középfül bakteriális és virális infekciójában.

Korábbi tanulmányok egyértelműen bizonyítják, hogy az influenza védőoltások bevezetése csökkentette a gyermekkori otitis mediák számát. Ezek alapján a szerzők szorgalmazzák vakcina kifejlesztését az RS-vírus ellen, mint a megelőzés eszközét. Ezáltal nemcsak az alsó-, de a felsőlégutak védelme is fokozódna.

Kisely Mihály dr.

Onkológia

Hajas sejtes leukaemiában előforduló második tumorok Brit Columbiában: 20 éves tapasztalatok. Au, W. Y. és mtsai (Division of Med. Oncology, Cancer Control Res., and Pathology, British Columbia Cancer Agency and the University of British Columbia, Vancouver, Kanada): Blood, 1998, *92*, 1160.

A hajas sejtes leukaemia (HCL) a chr. lymphoid leukaemiának viszonylag ritka formája, a sejtek jellegzetes meg-

jelenésével, immunfenotípusával és citokémiájával. Terápiájában jó eredményeket értek el splenectomiával, IFN-α-val és purin származékokkal. Cladribin (2-chlorodeoxyadenosin, 2CDA) a betegeknek több mint 90%-ában komplett remissziót biztosít, ami elég hosszú ahhoz, hogy a betegeket gyógyultnak tekinthessék.

A megnyúlt élettartam viszont malignus tumorok keletkezésével járt együtt, melyekről nem lehetett tudni, hogy a terápia vagy az alapbetegség során jöttek létre. A British Columbia Cancer Agency (BCCA) lymphomatumor csoportja szerencsére naprakész adatokkal rendelkezik minden betegről és éppen ezért a 20 éves periódus alatt diagnosztizált 117 betegről megbízható eredmények álltak rendelkezésre.

Az 1976 és 1996 között észlelt betegek közül 90 férfi, 27 nő; Brit Columbia lakossága 1,42 és 1,45 millió. Az incidencia férfiakban 3,16, nőkben 0,93 egy millió lakosra vonatkoztatva; a betegeket átlagosan 68 hónapon keresztül ellenőrizték, ilyképpen értékelhető eredményeket kaptak és mindössze 3 beteget nem lehetett értékelni. A terápia a következőképpen oszlott meg: 23 splenectomia, 65 IFN-α, 24 deoxycoformycin és 67 cladribin. A 117 beteg sorozatos ellenőrzése alatt 36 esetben 44 tumort diagnosztizáltak, ami 30,7%-nak felel meg. Hat betegben (5,1%) viszont nem egy, hanem két vagy ennél több daganat keletkezett. Ezek közül 25-t az alapbetegség felismerése után diagnosztizáltak, három esetben szimultán fedezték fel és 12-ben a HCL előtt. A 28 daganat átlagosan 40 hónappal az alapbetegség felismerése után, meglehetősen váltakozó időpontokban keletkezett (3–167 hónap). Férfiakban a relatív érték 2,91, nőkben 1,65 összehasonlítva hasonló életkorú kontrollokkal. A tumorok megoszlása a következő volt: bőr 9, prostata 8, tüdő 2, gyomor-bél 4, vérképzőszervi 1, NHL 1, Hodgkin-kór 1, vese-carcinoma 1, emlőrákot nem észleltek, sarcoma 1, egyéb 5.

Hasonló témájú közleményekben az incidencia 2–19% között ingadozik, ami jóval alacsonyabb a 30,7%-nál és ez feltehetően a heterogén betegcsoportra és a nem rendszeres kontrollra vezethető vissza. Mindössze egyetlen epidemiológiai közleményt találtak, ahol az évi előfordulás hasonló mértékű, azaz 2,9 volt férfiakban és 0,6 nőkben egy millió lakos közül. Érdekes az a megfigyelés, mely szerint malignus tumorok meglehetősen gyakran keletkeznek a HCL felismerése előtt. Felvetődött, hogy a megnövekedett carcinoma rizikó az immunszupresszív terápiának lenne a következménye, amit azonban nem sikerült igazolni, hiszen sem az IFN-terápia, sem purin származékok nem jártak nagyobb mortalitással, mint a splenectomia.

A különböző csoportok eredményeit a sajátjukkal összevetve arra a következtetésre jutottak, hogy maga az alapbetegség hajlamosít különöző malignus daganatokra és a megnyúlt élettartam folytán ez bizonyosra vehető. Ezért, emiatt is fontos a betegek gondos utóvizsgálata, kitérve a második tumor diagnosztikájára, ill. korai felismerésére, melynek eredményeképpen a betegek életkilátásai tovább javulnak.

Bán András dr.

A pajzsmirigyrák megjelenésének és növekedésének évszakos variációja. Akslen, L. A. és Sothern, R. B. (Dept. of Pathol., The Gade Inst. Univ. of Bergen, Norway; Biorhythmometry, Coll. of Biol. Sciences, Univ. of Minnesota, St. Paul, USA): British Journal of Cancer, 1998, *77*, 1174.

Számos rosszindulatú daganat évszakos variációja ismert, így pl. a mellrák tavaszi és nyári gyakoriságát *Cohen és mtsai* (1983) és *Mason és mtsai* (1985) írták le.

1970 és 1985 között 2627 pajzsmirigy (pm)-rák beteget regisztráltak a norvégiai ráknyilvántartásba, ezek közül 263-at sebészileg kezeltek a Haukeland klinika sebészetén. Ezen 263 eset szövettani vizsgálatával 127 betegnél állapítottak meg papilláris pm-carcinomát, 10 mm-nél nagyobb átmérőjű tumorral. Ezeknek a betegeknek a 93%-ánál totális, vagy közel totális thyreoidectomiát végeztek.

A 91 nő és 36 férfi beteg átlagos életkora 46,0 év volt. A primer tumor 41%-a intrathyreoidealis helyzetű volt, 39%-a betört a mirigy tokjába, 20% nagyobb extrathyreoidealis kiterjedést mutatott és 47%-ban nyirokcsomó-metastasist észleltek.

A szerzők a diagnózis hónapját, a tumor legnagyobb átmérőjét és a proliferáció indikátorait (S- és G_2M szakasz) vizsgálták. A betegek követésének közepes ideje 137 hónap (maximum 271 hónap) volt.

A 2627 diagnosztizált pm-rák eset erősen szignifikáns idő effektust mutatott, akár a 12 hónapi gyakoriságot ($p < 0{,}00001$), akár a négy évszakban való előfordulást ($p < 0{,}00001$) vizsgálták. A legnagyobb értékeket szeptember–január között találták, október–december csúccsal. A tumor átmérő is az utóbbi három hónapban volt a legnagyobb ($33{,}5 \pm 3{,}6$ mm).

A proliferáció indikátorai hasonló szignifikáns circannuális mintát mutattak, az S-szakasz akrofázisa szeptemberre, a G_2M-szakaszé novemberre esett.

A panaszmentes, valamint az általános túlélés időtartamában nem volt különbség az október–december hónapokban és az év más részében diagnosztizált betegek között.

A pm rák megjelenésének és növekedésének évszakos különbsége magyarázatául különböző tényezők jöhetnek szóba. Ezek közül fontos lehet a thyreotrop hormon – a pm szövet legfontosabb növekedési faktorának – a szignifikáns circannuális variációja, novemberi csúccsal (*Halberg és mtsai*, 1981).

A szerzők munkája újabb bizonyítékot szolgáltat a tumor patobiológia circannualis ritmusához és ez fontos lehet egyrészt a kezelés időzítésének, másrészt a szűrővizsgálatok elvégzésének a megtervezésében.

M. Odorfer Magdolna dr.

Intenzív betegellátás

Az antiszeptikus bevonattal ellátott centrális vénás katéterek hatásossága a katéterhez kapcsolódó fertőzések megelőzésében. Metaanalízis. Veenstra, D. és mtsai (Dept. of Pharmacy, Medicine, Statistics and Health Services, University of Washington, Seattle, USA): JAMA, 1999, *281*, 261–267.

A centrális vénás katétereket kiterjedten alkalmazzuk a kórházi ellátás szinte minden területén parenterális tápláláshoz, folyadék és gyógyszerek bejuttatására. Nyilvánvaló előnyeik mellett azonban növelik a nosocomialis véráramfertőzések kockázatát, ezzel emelik a mortalitást, a kór-

házi tartózkodás idejét és költségét. Többféleképpen próbálkoznak a csökkentésükkel, a katétereket antiszeptikumokkal vagy antibiotikumokkal impregnálják, hogy csökkenjenek a katéterhez kötött infekciók. Az antibiotikum-rezisztencia kialakulásának lehetősége miatt a használatuk mégsem terjedt el széles körben.

A szerzők a Medline adatbázisában fellelhető, 1966 és 1998. január között megjelent közleményeket vizsgálták. A tanulmányba beválasztás kritériumai a következők voltak: randomizált összehasonlító vizsgálat klórhexidin-ezüst-szulfadiazin impregnációval ellátott és kezeletlen centrális katéterek között, a kimenetelt a kolonizáció vagy a katéterinfekció alapján határozták meg. A kolonizációt a katéter eltávolítása után a szubkután vagy intravénás szegmentből kimutatható mikroorganizmus bizonyította, míg fertőzésről akkor beszéltek, ha emellett a vérből is kitenyészthető volt ugyanaz a kórokozó, valamint a betegnél a fertőzés tünetei megvoltak, más lehetséges góc nélkül. A vizsgálatba 12 közlemény került, összesen 2611 katéterrel, melyek a katéterkolonizáció feltételeit teljesítették, 11 cikk 2603 katéterrel a katéterinfekció feltételének felelt meg.

A beválasztott közleményeket az alábbi szempontok szerint vizsgálták: a katéter lumenének száma, a betegcsoport (pl. intenzív, teljes parenterális táplálás), volt-e katétercsere, a katéterek és a betegek száma, az átlagos időtartam, a kolonizáció vagy a fertőzés aránya.

A metaanalízis során azt állapították meg, hogy a klórhexidin-ezüst-szulfadiazin bevonattal ellátott katéterek csökkentik a katéterkolonizációt és a katéterrel összefüggő véráramfertőzések előfordulását, a kezeletlen katéterekhez viszonyítva. Míg a vizsgált cikkek közül mindössze 1 mutatott szignifikáns eltérést a két csoportban látható eredmények között, a vizsgálatok összegzése után a kutatók mind a fő-, mind a szenzitivitási analízis során szignifikáns különbséget kaptak. Az impregnált katéterekkel körülbelül 40%-os kockázatcsökkenés érhető el, de ez az eredmény csak hasonló betegcsoportok és beavatkozások esetén értékelhető. Ennek a csökkenésnek komoly klinikai és gazdasági vonzatai vannak. Különösen igaz ez az intenzív osztályokra, ahol a centrális vénás katéterek 3–7%-a infekcióhoz vezet, amelynek 10–35% a mortalitása, az egyes epizódokhoz kapcsolódó költség akár 30 000 USD is lehet. A metaanalízis a klórhexidin-ezüst-szulfadiazin bavonatot a minocyclin-rifampin bevonattal egyértékűnek találta.

A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy a katéterinfekciók az aszeptikus katéterezés és a megfelelő katéterkezelés ellenére előfordulnak, a klórhexidin-ezüst-szulfadiazin bevonat hatásos a nagykockázatú betegek fertőzéseinek megelőzésére rövidtávú katéterhasználat során. Az alacsonyabb rizikócsoportba tartozó betegeknél az esetleges előnyök elbírálására további vizsgálatok szükségesek.

Darvas Katalin dr.
Molnár Zsuzsanna dr.

Külső surfactans és pozitív kilégzésvégi nyomás (PEEP) az endotoxin kiváltotta tüdőkárosodás kezelésében. Lutz, C. J., Picone, A., Gatto, L. A. és mtsai [Dept. of Surgery, SUNY Health Science Center, 750 E. Adams Street, Syracuse, NY, 13210, USA (Mr. Gary F. Nieman)]: Crit. Care Med., 1998, *26*, 1379–1389.

Az ARDS jelenlegi kezelése elégtelen. Halálozása ma 36–44%, sepsis + ARDS esetében 50–90%. 1967-ben írták le először, hogy az abnormis surfactans működés (összetétel, metabolizmus, inaktiválás) kulcsszerepet játszik az ARDS komplex kórélettanában. Külső surfactans állatkísérleti pótlása (a kísérleti modell súlyosságától, az állatfajtától, az adagolástól és a surfactans típusától függően) változó eredményeket hozott, emberen pedig nem javította a normalitást. Kézenfekvőnek látszott egyéb, párhuzamos eljárásokkal javítani az eredményeken. Újabb közlemények a PEEP és a nagyfrekvenciás oszcillációs lélegeztetés (HFO) kedvező hatásáról számolnak be. Mindkét módszer megnyitja és nyitva tartja az instabil alveolusokat, elősegítve ezzel a surfactans odajutását. Szerzők a PEEP-es kombináció hatásosságát óhajtották vizsgálni.

Tizenkilenc egészséges, 15–20 kg-os malacon prospektív vizsgálatot végeztek. Az állatokat 4 csoportra osztották: a) Kontroll, csak iv. fiziológiás sóinfúziót kapott (n = 4). b) A sóinfúzióba 100 μg/kg Escherichia coli lipopolysaccharidát (LPS) tettek (n = 5). c) Két órával a LPS-es sóinfúzió megkezdése után 7,5 vízcm-es PEEP-pel lélegeztették az állatokat és közben fiz. sóoldatot instilláltak a tüdőbe (n = 5). d) Ezt a csoportot ugyanúgy kezelték, mint a c)-t, de a sóoldat helyett 15 perc alatt 35 mg/ml koncentrációban 50 mg/kg *surfactans*ot instilláltak bolusban a tüdőbe (n = 5). Mindegyik csoportot 6 órán át monitorozták az LPS-infúzió elkezdésétől fogva, majd az állatokat elvéreztetéssel megölték, boncoláskor bronchoalveolaris mosás (BAL) után a jobb középső tüdőlebenyt szövettani feldolgozás céljából félretették.

A d) csoportban a b)-hez képest a PaO_2 a duplájára emelkedett, a vénás vérkeveredés negyedére csökkent 5 órával a LPS-infúzió kezdete után. Mindkét paraméterre nézve $p < 0{,}05$. A 6 órás értékekben már nem volt szignifikáns különbség.

A d) csoportban a b)-hez képest egyik időpontban sem volt változás sem a légzés hatékonysági indexében

$$(VEI = \frac{3800}{[\text{belégzési csúcsnyomás (PIP)} - \text{PEEP}] \times \text{légzésszám/perc} \times PaCO_2),}$$

sem a statikus compliance-ban.

A BAL-folyadék citológiai vizsgálata szerint az alveolaris neutrophilek száma a d) csoportban a b)-hez képest több, mint duplájára szaporodott ($p < 0{,}05$). A szövettani vizsgálat az LPS hatására a légutak és erek körül oedemát és a sequestrált leukocyták szignifikáns megszaporodását találta: b)-ben az a)-hoz képest. A b)-nél is több leukocyta volt a c)-ben, de a legtöbb a d) csoportban. Ezt a jelenséget az instilláció ténye és az instillátum anyaga okozhatta.

Az LPS-infúzió sepsisre jellemző haemodynamicai változásokat okozott, melyeket sem a só- sem a surfactans instilláció nem befolyásolt. A pulmonalis arteriás nyomás bifázisosan emelkedett, a nagyvérköri nyomás szignifikánsan csökkent. A kis- és nagyvérköri ellenállás változásai ugyanezt tükrözték. A szívperctérfogat, illetve az ennek fenntartásához szükséges dextran-70 mennyiség (218–264 ml) mind a 4 csoportban hasonló volt. A vizelet-

elválasztás az LPS-át kapott [b), c), d)] csoportokban a 2. órától kezdve csökkent. A $\dot{D}O_2$ a d) csoportban átmenetileg nőtt, egyébként sem a $\dot{D}O_2$, sem a $\dot{V}O_2$ nem változott.

A surfactans + PEEP okozta oxigenizációs javulás mértéke szignifikánsan nagyobb volt, mint amilyent szerzők korábbi kísérleteiben a surfactans egyedül okozott. A PEEP további emelése ezt nem fokozta tovább, már barotraumát okozott.

Sok szerző BAL-al mosta ki a surfactansot, majd (esetleg porlasztva bejuttatott) külső surfactanssal és PEEP-pel helyreállította az oxigenizációs és compliance értékeket. A BAL-os tüdőkárosodási modell azonban csak a NRDS-hez hasonlít, az ARDS-hez nem.

Olajsavas, N-nitroso-N-methylurethanos vagy endotoxinos állatmodellek jobban utánozzák az ARDS-et és a surfactans ezekben is hatékony volt, de csak rövid tartamú kísérletekben.

A surfactans dysfunctióján kívül a plasmaproteinek vagy szabadgyökök által való inaktiválás is kóroki szerepet játszik. A II. típusú pneumocyták károsodása csökkenti a surfactans termelődését.

A surfactans mellett alkalmazott PEEP segíti a folyadékkal telt, atelectasiás alveolusokba való bejutást és egyéb kedvező hatásai is vannak: javítja az oxigenizációt, csökkenti a shuntöt és oedemát, növeli a kilégzésvégi volument, mely ARDS-ben jellemzően csökken.

Szerzők legváratlanabb észlelése a leukocyták és macrophagok fokozott sequestratiója volt, mind az alveolusokban, mind az interstitiumban. Ez azért is meglepő, mert egyre több bizonyíték gyűlik a surfactans gyulladás-ellenes, cytokin-csökkentő tulajdonsága mellett.

Összegezve: a PEEP és a bolusban adott surfactans kezelés az endotoxin-okozta tüdőkárosodásban átmenetileg javította ugyan az oxigenizációt, de ezt a kedvező hatást nem tudta folyamatosan fenntartani. Utóbbi eléréséhez ismételt bolusra vagy méginkább folyamatos aerosolos adagolásra volna szükség, ami talán a fehérvérsejtek kóros gyülemét sem váltaná ki.

Incze Ferenc dr.

Folyamatban lévő kutatások tárgya: Lehet-e külső surfactansot használni az ARDS kezelésére: Szerkesztőségi közlemény. Serna, D., Brenner, M., Chen, J. C. (University of California, Irvine Medical Center, Orange, CA, USA): Crit. Care Med., 1998, *26*, 1307–1308.

A jelenlegi számban *Lutz és mtsai* surfactans korai alkalmazásának a hatását vizsgálták, malacokban kísérletesen előidézett sepsis okozta ARDS-re. Amióta az ARDS-t 1967-ben először leírták, sokat foglalkoztak a surfactans szerepével, mivel a felnőtt RDS hasonlít az újszülöttkorihoz (NRDS). Utóbbiban az éretlen 2 típusú alveolaris sejtek nem képesek működőképes surfactansot termelni. Ennek hiányában a magas alveolaris felületi feszültség elősegíti az alveolusok összeesését. A surfactans mind mennyiségi, mind minőségi abnormitását találták a felnőttkori ARDS-ben is, ennek ellenére pathophysiologiai szerepe még nem világos.

Számos közlemény foglalkozik az ARDS surfactans kezelésével. Ezek ígéretesek, de nem egyértelműek. Legújabban *Anzueto és mtsai* nagy, prospektív, multicentrikus, kettősvak, randomizált, kontrollált tanulmányban vizsgálták sepsis okozta ARDS-ben a folyamatos aerosolban adott surfactans hatását, de nem találtak javulást a 30. napig bekövetkező mortalitásban. A kudarc lehetséges okai: a betegek nem kaptak elég korán elég sok surfactansot; az adagolás technikája nem volt megfelelő.

A surfactans kezeléssel összefüggő nagyszámú változó tényező szerepét célszerű állatkísérletekben tisztázni. *Lutz és mtsai* állatkísérletes ARDS modellen tanulmányozták 7,5 vízcm pozitív kilégzésvégi nyomás (PEEP) hatását a bolusban adott surfactans kezelésre, feltételezve, hogy a PEEP elősegíti a surfactans bejutását a korábban atelectasiás területekre. Kontrollként 7,5 vízcm PEEP mellett 0,9%-os NaCl bolust alkalmaztak. A kezelés átmenetileg javította a PaO_2-t és csökkentette a vénás vérkeveredést, de a statikus tüdő compliance nem változott. A légzési elégtelenség – bár nem szignifikánsan – javult. Más szerzők hasonló eredményt értek el.

*Lutz*ék vizsgálatainak korlátját a tervezés képezi, mert párhuzamosan kétféle kezelést alkalmaztak: PEEP-et is, surfactansot is. Mi lett volna az egyedüli surfactans vagy a nulla kezelés hatása? Erre a kérdésre szerzők korábbi munkája azt a választ adta, hogy a külső surfactans egyedül nem javította a tüdőfunkciót, mert – szerintük – az atelectasiás, oedemás tüdő alveolusaiba a surfactans el sem jutott.

Kérdés, hogy egyrészt a surfactans korai alkalmazása meg tudja-e előzni az ARDS progrediáló pathophysiologiai elváltozásait, másrészt az akut állatmodellen elért eredmények alkalmazhatók-e az emberi ARDS elhúzódóbb folyamataira?

Lutz és mtsai előnyösnek találták a surfactans kezelés kiegészítését PEEP-pel. Ez újabb adalék az ARDS kezelés komplikált rejtvényéhez, de emberen is megerősítést igényel.

Incze Ferenc dr.

Gerontológia és geriátria

Közösségben élő idős emberek mortalitását befolyásoló elhúzódó depresszió utánkövetése. Pulska T. és mtsai (University of Oulu, Department of Public Health Science and General Practice. Oulu, Finland): BMJ, 1999, *318*, 432–433.

Hosszantartó és visszatérő depressziós epizódok gyakoriak az idősek körében. Nem sokat tudunk azonban a klinikai lefolyásról, a prognózisról, beleértve a mortalitást is.

A tanulmány a depressziós epizódok és a mortalitás közötti összefüggést, illetve a depresszió utáni gyógyult állapot és a halálozás kapcsolatát tette vizsgálat tárgyává.

A vizsgált csoport 1923-ban, vagy korábban született emberekből állt, akik Finnország ähtäri megyéjében éltek 1984. január 1-jén. A csoport létszáma 1529 volt. Az utánvizsgálat 1989–1990-ben történt. 3 alcsoportot képeztek a résztvevők azon tagjaiból, akik nem szenvedtek demenciában és a vizsgálati periódusban még éltek.

1. Ide az a 78 beteg került, akik 1984-ben és 1989-ben is depressziósak voltak. 2. csoportba 101 beteg került, akik kezdetben depressziósak voltak, de az utánvizsgálat idejében már nem, és a 3. csoportot az a 634 beteg alkotta, akik egyik periódusban sem voltak depressziósak.

A halálozási adatokat 1989–1990 és 1995. december 31. között regisztrálták.

A halálhoz vezető okok között mindhárom csoportban a cardiovasc., a cerebrovasc., és a neoplasiás betegségek voltak a leggyakoribbak.

A Kaplan–Meier túlélési analízis alapján az első csoportban, ahol a depresszió mindvégig fellelhető volt, a mortalitás a 48%-ot tett ki, szemben a harmadik csoport 26%-ával, ahol depreszió nem volt észlelhető sem induláskor, sem a vizsgált periódus végén. A második csoport, ahol a kezdeti depresszió a vizsgált periódus végén megszűnt, 31%-os mortalitást mutatott, ami nem tér el lényegesen a harmadik csoportétól, ahol depresszió soha nem volt.

A tanulmány azt látszik igazolni, hogy a tartós depresszió növeli az idős emberek mortalitását, valamint hogy a kezelt depresszió kedvezően hat a mortalitásra. Az első csoport tagjai (tartós depresszió) gyakrabban voltak súlyos betegek, gyakrabban voltak kitéve fizikai és pszichoszociális stresszeknek. Az eredmények alapján nagyobb figyelmet kellene szentelni a tartós recurráló depresszió kezelésére az idős emberek körében.

Kara József dr.

Dietétika

Genetikusan módosított élelmiszerek. Leighton, J. (Campden and Chorleywood Food Research Association, Chipping Campden, GL55 6LD, UK): BMJ, 1999, *318*, 581–584.

A genetikusan módosított élelmiszerek a médiumok mindennapos témáit is jelentik. A kérdésnek számos vetülete van – tudományos, technológiai, környezeti, etikai, társadalmi, gazdasági, politikai – ami nehézzé teszi a problémával közvetlenül nem foglalkozók eligazodását. A cikk néhány vonatkozásban kíván áttekintést adni.

A várható fejlődés főbb irányait a következőkben látja: a kártevőkkel, növényi betegségekkel, gyomirtókkal szemben ellenálló termények széles köre, a jobban eltartható és feldolgozható élelmiszer-nyersanyagok, ezekben a természetes toxikus anyagok, allergének eliminálása, vagy mennyiségük csökkentése, a környezet és a haszonnövény kapcsolatának jobb megértése, olyan változatok kifejlesztése, melyek a számukra eddig kedvezőtlen termőhelyen is nőnek, vakcinák termeltetése növényekben (pl. a trópusokon banánban) vagy gyógyszerek növényekben, juhtejben, tehéntejben, megújítható és fenntartható új anyagforrások meghatározott növényekben (pl. műanyag alapanyagok). A genetikai eljárások, a biokémiai és más molekuláris módszerekkel együtt közelebb visznek a gyümölcsök és zöldségek érésének, romlásának megértéséhez és így a konzerválószer nélküli tartósításhoz.

A gének a természetes mutáció, rekombináció során változnak és új biológiai variánsokat hoznak létre. Ezt az ember a növénytermesztés és állattenyésztés során, a feldolgozáshoz alkalmazott mikroorganizmusoknál eddig is kihasználta, sőt a növényeket az eredeti géncentrumokból messze vidékekre áttelepítette. A genetikus módosítás ennek a kiterjesztése, a kiválasztott, azonosított, izolált gének szándékos bevitele egy másik organizmusba, amely – a természetes úttól eltérően – más species is lehet. Példa erre az oltóenzim (bovin chymosin) génjének beépítése élesztőbe, gombába vagy baktériumba. Így a sajt gyártásához szükséges enzimet nem a vágóállatokból nyerik, hanem azt mikrobák termelik, ipari méretben. A géntechnológia másik formáját jelenti az a paradicsom, amelynek korai megpuhulását gátolták meg a pektint bontó saját poligalaktronáz enzim elnyomásával. Lehetséges olyan gének bevitele is, amelyek pl. a leveleket, gyökereket megtámadó rovarokkal szembeni védekezést erősítik. Az ilyen tulajdonságokat vagy a gyomirtókkal szembeni ellenállóképességet általában egy gén által determinált aroma, állomány, feldolgozási jellemzők változtatása. Mód van arra is, hogy pl. az olajos magvakban a zsírsavösszetételt, burgonyában a keményítő-cukor arányt befolyásolják kedvező irányban. Gátolható a gyümölcsök barnulása a polifenol-oxidáz kikapcsolásával.

Az Egyesült Királyságban forgalomban van transzgénikus kimozinnal gyártott sajt, paradicsompüré konzerv (amelynek állománya sűrűbb a nem kezelt paradicsomból készültnél), szója és kukorica. Mások még vizsgálat alatt vannak (olajosmagvú repce, kukoricaolaj és keményítő, gyapotmagolaj, cikória, közvetlen fogyasztásra szánt paradicsom, riboflavin mikrobákból).

A genetikusan módosított élelmiszerekkel szemben számos aggály merült fel. Ennek egyik összetevője az élelmiszer ártalmatlansága, biztonsága. Az Egyesült Királyságban, amely vezető szerepet játszott az ellenőrző rendszer kialakításában, igen szigorú, tudományos alapokon nyugvó biztonsági kontroll van. *(Hasonlóan más fejlett országokhoz, így Magyarországhoz is. Ref.)* Széles körben váltak ismertté állatkísérletes eredmények, amelyek genetikusan módosított burgonyával végeztek a Rowett Instituteban (Aberdeen) és amelyek szervi abnormalitásokra utaltak. A cikkhez kapcsolódó kommentár (A Berger, uo. 611. o.) beszámol az ehhez és általában az e témakörökhöz kapcsolódó sajtóközleményekről, amelyek „Frankenstein élelmiszerekről", „terminátor génekről" írnak. A Rowett Institute-ban *Pusztai Árpád* eredményei megerősítésre szorulnak, nem valószínű, hogy a genetikai módosítások jártak volna ilyen következménnyel. Egyébként ezt a burgonyát nem is szánták emberi fogyasztásra. Az Egyesült Államokban brazil dióból vittek át géneket szójába a kéntartalmú aminosavak mennyiségének növelésére. A gén a dió allergén tulajdonságát is átvitte és bár a szóját nem emberi fogyasztásra szánták, de nem volt kívánatos, hogy ilyen jelleg bekerüljön a táplálékláncba, ezért a Pioneer HiBred cég a további fejlesztéstől eltekintett.

Antibiotikum-rezisztencia szolgálhat markerként a gén felvételének jelzésére. Általában a gyógyításban nem használatos antibiotikumokat alkalmaznak és a rezisztenciát kiváltó gének az ételkészítés során elpusztulnak, aggályt nem jelentenek. Két esetben került sor klinikailag jelentős antibiotikum-marker igénybevételére: egy kukoricánál ampicillinre és egy burgonyánál amikacinra. A kukoricát nyersen kívánták állati takarmányozásra használni és ezért lett volna lehetőség arra, hogy a bélbaktériumok átvegyék a rezisztenciát hordozó gént. Eddig egyik növény sem kapott engedélyt és valószínűleg nem is fog.

Alapvető, hogy a genetikailag módosított nyersanyag felhasználását jelöljék az élelmiszer címkéjén a

fogyasztó tájékoztatása érdekében. A genetikusan módosított élelmiszerek fejlesztését komolyan kell venni, meg kell vitatni a használatuk során keletkező kérdéseket, előnyeiket és kockázatukat.

Bíró György dr.

Súlyszabályozás és kockázatcsökkenés kövér egyedekben kétéves orlistat kezelés hatására. Randomizált, kontrollált vizsgálat. Davidson, M. H. és mtsai [Obesity Research Center St. Luke, Roosevelt Hospital, Columbia University College of Physicians and Surgeons, 1090 Amsterdam Ave, New York, NY10025, USA (Dr. Steven B. Heymsfield)]: JAMA, 1999, 281, 235–242.

A kövérségnek több, különböző anyagcserefolyamatot károsan befolyásoló hatása van, amely azután pl. diabetes mellitushoz, vagy szív-érrendszeri betegségekre vezet. A konvencionális, nem gyógyszeres beavatkozások (diéta, testedzés) hatása szerény a hosszútávú, tartós súlycsökkenésre, a morbiditási és mortalitási kockázat ezért nő.

Az orlistat (Xenical, Hoffman La Roche Inc. Nutley, NJ.) a tápanyagok felszívódásának gyógyszeres gátlásával negatív energiaegyensúlyt hoz létre. Csak minimálisan (< 1%) szívódik fel. Bénítja a gyomor és pancreas lipáz aktivitását és ezért az elfogyasztott zsír (főleg a telített zsírsavakról van szó (mintegy 30%-a nem szívódik fel. Átlagos (amerikai) táplálkozás mellett ezért várhatóan fokozatos fogyást és súlygyarapodást eredményez.

A 2 évig tartó (1992. októbertől–1995. októberig) randomizált, dupla-vak, placebo-kontrollált vizsgálat célja ezen feltételezés igazolása volt, másrészt a 2 évig tartó orlistat adagolás hatásának kiértékelése az ún. rizikófaktorokra: javultak-e a vérnyomás értékek, a lipid- és szénhidrát-anyagcsere rendellenességei?

A multicentrikus tanulmány 18 klinikai kutatóközpontban végezték az Egyesült Államokban. A vizsgálatba kerülés feltételei: legalább 18 éves életkor, BMI: 30–43 kg/m^2, a megelőző 3 hónapban 4 kg-nál kevesebb súlycsökkenés, hatásos kontracepció, dohányzási szokások változtatásának hiánya, ill. leszokás 6 hónapon belül; drogabuzus, alkoholizmus; tünetes szív-, vese-, máj-, gasztrointesztinális, pszichiátriai, vagy endokrin betegég, gyógyszerrel kezelt II. típusú diabetes mellitus, vagy olyan egyidejű gyógyszeres kezelés hiánya, amely az étvágyat is, ill. a lipid szintet is befolyásolja.

A vizsgálat kezdete előtt 8 héttel mindenfajta vitamin és ásványi anyag preparátum szedését abbahagyatták. Az első szűrő viziten anamnezist vettek fel, fizikális vizsgálat, súlymérés, EKG, pajzsmirigyfunkció-, klinikai kémiai, hematológiai és vizeletvizsgálatok történtek. Vizsgáltak éhomi szérum lipid, glukóz, inzulin szintet, 75 g-os oralis terhelés után 3 órás glukóztolerancia tesztet a belépéskor és a kezelés első és második évének a végén.

Testsúlyt a 16. hétig 2 hetente, az 1. év végéig 4 hetente, utána 8 hetente mértek. Minden vizitnél regisztrálták a derékkörfogatot és a vérnyomást. Rendszeresen meghatározták a zsíroldékony vitaminok szintjét és a protrombinidőt.

A vizsgálati alanyok 4 hetes bevezető szakaszban 30% zsírt tartalmazó diétát fogyasztottak. Az energiabevitelt a becsült napi energiaszükséglet alapján számították ki (1,3 × számított alapanyagcsere, mínusz 2100–3360 kJ/die). A randomizációnál az volt a csoportokba osztás alapja, hogy mennyit fogytak már ezen bevezető periódus alatt: 2 kg alatt, ill. felett. 892 egyedből 224 (25%) került a placebo csoportba és a 120 mg orlistatot szedő csoportba 668 fő (75%), 52 hétre. A kapszulákat a főétkezéssel 3-szor szedték be naponta. A második évben a placebo csoport továbbra is placebót kapott, az oralistat csoportot három részre osztották: az egyik placebót, a másik 120 mg-os orlistatot, a harmadik 60 mg-os orlistatot kapott. A diétát folytatták, nem annyira további súlyvesztés érdekében, hanem a súlyvisszanyerés megelőzése, ill. ennek csökkentése miatt. Rendszeresen voltak konzultációk dietetikusokkal és ezeket az első évben kiegészítették 4 alkalommal a viselkedés megváltoztatásáról, a súlyvesztési és súlyfenntartó stratégiáról szóló foglalkozásokkal. Bátorították a fizikai aktivitás fokozását (20–30 perces fürge sétát javasoltak hetente 3–5-ször, de nem ellenőrizték, hogy volt-e valóban változtatás a fizikai aktivitás gyakorlásában. *[Ref.: Régóta fájlalom, hogy – szemben a diétás intervencióval – a fizikai aktivitás gyakorlását ritkán ellenőrzik, tehát nem is veszik kellően komolyan, pedig egyedül (diétával) nem megy.]* A legalábbis 1 követéses vizsgálat hiánya miatt a randomizált populáció 12-vel kevesebb lett. Az első évet 591-en a 2 évet összesen 403-an csinálták végig kóros hatások és egyéb okból való visszalépés miatt.

A randomizáció után mindkét csoport súlya csökkent, de az orlistatos gyorsabban és szignifikánsabban. Azok, akik a második évben is 120 mg-os orlistatot szedtek, kevésbé nyerték vissza súlyukat a többi csoporthoz képest és jobban fenn is tartották a kb. 10% fogyást azokkal szemben, akik 2 évig placebót szedtek.

A második évben az orlistatot szedők is visszahíztak, amikor a diéta célja már csak a súlyfenntartás volt és nem a további súlyvesztés. Ebben szerepe lehet a metabolikusan aktív szövet leadása következtében csökkent energiaigénynek, ill. a zsírabszorpció gátlása miatt emelkedett táplálékbevitelnek.

Eredményeik más tanulmányokkal szemben hasonlíthatók össze (és ezért érdemes a cikket részletesen referálni), mert nincsenek folyamatos duplavak, 1 éven túli kezelésről (pl. dexfenfluraminnal, sibutraminnal és fentermin + fenfluraminnal) közölt adatok.

Ami a kockázati faktorokat illeti: már a 4 bevezető hét alatt, egyedül a diéta hatására javult a vérnyomás és a lipid paraméterek. Az orlistat csoport tartotta ezt fenn. Az LDL-koleszterin és összkoleszterin szint csökkenése az orlistat csoportban a nagyobb súlyvesztéstől független volt, ezzel visszatükrözve az orlistat lipidcsökkentő farmakológiai hatását. A placebo csoportban a súlyvesztés ellenére a 32. hétig folyamatosan nőtt az összkoleszterin szint. Az éhomi inzulin szint a 2 év során tartósan csökkent az orlistat csoportban, míg a placebo csoportban a 24. héttől emelkedett és az 52. héten túllépte a randomizációkor mért szintet. A tartós inzulin szint csökkenés az orlistat csoportban igen fontos hatás az ún. metabolikus szindróma kialakulása szempontjából. Szisztémás káros hatással nem

kell számolni, mivel az orlistat alig szívódik fel. Ezek általában a kezdeti szakban fordulnak elő és főként azokban, akik a szerény zsírbevitelt nem tudták tartani. A reakciók hasonlók voltak a különböző csoportokban (flatulencia, zsírszéklet stb.) és spontán megszűntek.

A tanulmány bemutatja, hogy a zsírfelszívódás részleges gátlása okozhat hosszantartó súlycsökkenést kövérekben. Az orlistatot és zsírban enyhe fokban szabályozott táplálékot fogyasztók szignifikánsan több súlyt veszítettek a placebo + diéta csoportnál és a veszteséget kevésbé is nyerték vissza, bár mindenki részesült magasszínvonalú gondozásban. Az oralistat csoport lipid és inzulin szintje is számottevően javult a placebo csoportéhoz képest, csökkentve ezzel az elhízottakat fenyegető metabolikus szindróma veszélyét.

Rodé Magdolna dr.

Egészségmegőrzés

Életmód részét képező fizikai aktivitás hatásai obes nőknél, viszonyítva a szervezett aerob tornához. Andersen, R. E., Wadden, T. A. és mtsai (Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA): JAMA, 1999, *281*, 335–340.

Az obesitas az Egyesült Államokban is komoly egészségügyi problémát jelent, prevalenciája 1980 óta 25%-ról 33,4%-ra nőtt, annak ellenére, hogy az iparilag fejlett országokban az átlag energiabevitel és zsírfogyasztás csökkent. Csökkent viszont a fizikai aktivitás szintje is, jelenleg az Egyesült Államok felnőtt lakosságának csak 22%-a folytat fizikailag aktív életmódot, ezért javasolják közegészségügyi szakemberek, hogy minden amerikai napi 30 perc mérsékelt intenzitású testmozgást végezzen.

A szerzők célja volt annak összehasonlító vizsgálata, milyen rövid- és hosszútávú hatásokkal bír a testsúlyra, testösszetételre és a cardiovascularis rizikótényezőkre a diéta + aerob torna, viszonyítva a diéta + napi életmód részét képező fizikai aktivitáshoz. A vizsgálatba 40 nő vett részt (átlagéletkor 42,9 év, testsúly 89,2 kg, magasság 165 cm, BMI 32,9 kg/m^2). A vizsgálati csoportból kizárták azokat, akiknél pszichiátriai eltérést detektáltak, illetve akiknél a programban való részvétel ellenjavallt volt (friss myocardialis infarctus, IDDM, vese-, májbetegség, terhesség stb). Részletes klinikai vizsgálat, terheléses EKG történt. A résztvevőket randomizáltan két csoportba osztották (20–20 fő), majd az egyik csoport heti 60 perc aerob tornán vett részt (kb. 500 kcal/edzés, 7–10 MET), a másik napi 30 perc mérsékelt intenzitású fizikai aktivitást végzett (pl. lépcső használata lift helyett, gyaloglás gépkocsi használata helyett rövid távolságon). A mozgás mennyiségét sebességmérővel kísérelték meg objektivizálni. A diéta mindkét csoportban alacsony zsírtartalmú, 1200 kcal/nap étrend volt. Valamennyi résztvevő étkezési és mozgási naplót vezetett. A program kezdetén meghatározták a testsúlyt, testmagasságot, testösszetételt, maximális oxigénfelvételt, serum lipideket és lipoproteineket, valamint a pszichés státuszt, majd a 16. héten – a program befejeztekor – a vizsgálatokat megismételték. Ezt követően mindkét csoport részére javasolták a diéta folytatása mellett rendszeres, mérsékelt intenzitású testmozgás folytatását (pl. 30 perc gyaloglás, heti 5 alkalommal). 52 hét múlva a 16. héten mért paraméterek ismételt vizsgálatára került sor. Az első 16 hét eredményeit összehasonlítva megállapítható, hogy a testsúlycsökkenésben (7,9, ill. 8,3 kg), serum triglycerid és összkoleszterinszint csökkenésében, systolés vérnyomás csökkenésében a két csoport között nem volt szignifikáns különbség, míg az aerob csoport zsírmentes testtömeg vesztése kevesebb volt. Egy év után az aerob kg súlygyarapodás volt észlelhető, míg az életmód csoportnál csak 0,08 kg. Megállapították, hogy azok, akik az egy év alatt naponta végeztek mérsékelt intenzitású fizikai aktivitást, átlagban további 3,14 kg-ot fogytak, szemben azokkal, akik kevesebb testmozgást végeztek, s akiknél 3,76 kg átlag súlygyarapodás volt észlelhető.

Szerzők megállapítása szerint min. 30 perc rendszeres testmozgás diétával kiegészítve az aerob tornához hasonlóan felhasználható a testsúly csökkentésére, sőt miután az életmód részévé válik, hosszú távú eredményei kedvezőbbek. Az intenzívebb fizikai aktivitás egyetlen előnye talán, hogy a zsírmentes testtömeg a fogyás mellett kevésbé csökken.

[Ref.: Világszerte észlelhető törekvés a lakosság rendszeres fizikai aktivitásának növelésére, miután a fizikai inaktivitás egészségkárosító, kockázatnövelő szerepe bizonyítottnak tekinthető. Ezzel szemben vitatott a kedvező élettani hatások eléréséhez szükséges fizikai aktivitás minimuma. A közlemény is alátámasztja azokat az utóbbi években publikált adatokat és ajánlásokat, amelyek szerint már napi 30 perc – akár részletekben is teljesítve – mérsékelt intenzitású fizikai aktivitás kellő eredményre vezet. Ha ez így van, vitathatók azok az érvek, amelyek szerint sportlétesítmények hiánya, sportfelszerelések magas ára, kevés szabadidő miatt reménytelen a hazai lakosság egészségesebb életmódjának elérése.]

Jákó Péter dr.

A kövérség farmakoterápiája. (Szerkesztőségi közlemény.) Williamson, D. F. [Division of Diabetes Translation (K-68), Centers for Disease Control and Prevention, 4770 Buford Hwy NE, Atlanta, GA 30341–3724, USA]: JAMA, 1999, *281*, 278–280.

Az 50-es években az Egyesült Államokban a kövérség egyre nagyobb probléma lett. Ugyanakkor az összes és a cardiovascularis mortalitás ezen időszakban csökkent, párhuzamosan a hipertenzióval és hiperkoleszterinémiával. Ezek azt a látszatot keltették, hogy tehát a kövérség inkább kozmetikai, mint egészségi probléma.

Más megfigyelések ellentmondtak ennek: a II. típusú diabetes mellitus prevalenciája nőtt az elmúlt 10 évben, ugyanekkor az első myocardialis infarktus incidenciája nem csökkent fehérekben, feketékben (nők) pedig épp nőtt. Kiderült, hogy a kövérség egyéb olyan feltételeket képez, amelyek a cardiovascularis kockázatot emelik (alvási apnoe) és az életminőséget súlyosan kikezdik.

A bevezetés után kritikusan értékeli *Davidson és munkatársai* 2 évig tartó randomizált, duplavak, placebokontrollált tanulmányát az orlistat adagolás hatásáról, amelynek két cél-

ja volt: annak igazolása, hogy az orlistat okozta részleges zsírfelszívódásgátlás tartós súlycsökkenést hoz létre zsírban mérsékelten szabályozott diéta mellett, valamint, hogy az ún. rizikófaktorok (vérnyomás, lipid- és szénhidrátanyagcsere rendellenességei) kedvezően változtak-e?

Ezek után megállapítja, hogy 4 kérdés nyitott maradt:

1. Egy súlyvesztést előidéző gyógyszer, mint pl. az orlistat, hoz-e klinikailag jelentős változásokat a kockázati faktorokban, ha nem társítják életmódbeli intervencióval is? Ezidőszerint nincs olyan tanulmány, amely a súlycsökkentő gyógyszerek hatását diéta nélkül is vizsgálná, pedig a diéta (és a fizikai aktivitás) a gyógyszerek hatékonyságát erősítheti. A gyakorlatban sem írnak elő egyidejű életmódbeli változtatásokat.

2. A rizikófaktorokra kifejtett szerény változás fog-e a betegek egészségi állapotában jelentős javulást eredményezni? Míg köztudott, hogy a hipertónia farmakoterápiája a kedvezőtlen következményekre jótékonyan hat, jelenleg nincs olyan tanulmány, amely azt mutatná be, hogy milyen hatással van a súlycsökkenés ezekre a kóros, a kövérséget kísérő betegségekre (szívroham, stroke, hirtelen halál, vagy az életminőség megváltozása). A diabetes, emésztőszervi és vesebetegségek Nemzeti Intézete nemrég kifejezte erre nézve a szándékát. Fontos lenne hosszú gyógyszerelés mellett hosszú távú, széleskörű tanulmányokat folytatni, amelyekben majd a rövid távon ki nem derülő kóros reakciók is megmutatkoznak.

3. A gyógyszerelés előnyös hatásai általánosíthatók-e? Még ha megfelelő tanulmányok demonstrálják is a farmakoterápia morbiditást és mortalitást csökkentő hatását kövér betegekben, ez az egész populációra nézve szerény.

4. Nincs-e túlhangsúlyozva a kövérség kezelése ahelyett, hogy a primer prevenciót részesítenék előnyben? Egyikre sincs bizonyítottan jó eszközünk, de nem is számíthatunk sikerre a kövérség kezelésében, ha egyesült erővel (és ebben a klinikusok szerepe alapvető) nem tudjuk megváltoztatni a fizikai aktivitásra és táplálkozásra vonatkozó közfelfogást. A klinikus döntése, ha betegének súlycsökkentő gyógyszert rendel és ő jól reagál erre, jól tűri a kóros mellékhatásokat – mindez elfogadható, de akik szilárd bizonyítékot akarnak arra, hogy a gyógyszeres kezelésnek populációs szinten is jelentősen jó hatása van az egészségre, folytatniuk kell a kutatást.

Rodé Magdolna dr.

A klinikus és a laboratórium

Chondrex: az ízületi betegségek új markere. Harvey, S. és mtsai (Novadex, Inc., San Diego, USA): Clin. Chem., 1998, *44*, 509.

A chondrex (YKL-40, HC gp-39) egy 40 kDa-os glikoprotein, amit eredetileg nem tejelő tehenek savós váladékában azonosítottak. Az emberi osteosarcoma sejtvonal (MG-63), a humán ízületi porc kondrocitái és a synovialis fibroblasztok is termelik, de nem képződik a bőr, vagy a tüdő fibroblasztjaiban.

Chondrex mRNS expresszálódik nagy mértékben a kondrocitákban és a májban, kevésbé a vesében, agyban, placentában, nem detektálható a szívben, tüdőben, vázizomban, pancreasban, mononukleáris sejtekben és a bőr fibroblasztjaiban. A normál emberi porcban sem lehet kimutatni, de jelentős mennyiségben van jelen a rheumatoid arthritises (RA) betegek porcában.

A chondrex aminosav sorrendje valamelyest megegyezik a bakteriális kitináz családéval, de kitináz aktivitása nincs. Néhányan feltételezik, hogy glikozidos kötéseket bontó hidroláz lehet, ami a szöveti átépítő folyamatokban vesz részt. Ezen információ alapján egy RIA (randioimmunoassay) eljárást fejlesztettek ki mérésére és ezt használták az egészséges, illetve különböző ízületi betegségekben szenvedő emberek szérumának és ízületi folyadékának vizsgálatára. Ezen mérések adatai azt mutatták, hogy kb. 2,5-szer nagyobb a koncentrációja gyulladásos és degeneratív ízületi betegségekben. Mind emellett a synovialis folyadékban 10–15-ször magasabb a szintje, mint a szérumban.

Mivel ízületi betegségben a szérum és a synovialis folyadék chondrex koncentrációja nagymértékben korrelál, valószínűsíthető, hogy a szérumban található chondrex nagy részét az ízület termeli. Ezek az adatok azt mutatják, hogy a chondrex hasznos, új marker lehet az ízületi betegségben. A szerzők a saját fejlesztésű, Chondrex™ nevű immunoassay-t használták egészséges, aktív és inaktív RA-s, oszteoarthritises (OA), diabéteszes és antirheumás gyógyszerekkel kezelt RA-s alanyok összehasonlító vizsgálatára. A használt anyagok, metodika és jellemzői, a vizsgált csoportok adatai, a statisztikai eljárások és az eredmények teljes részletességgel megtalálhatók a tanulmányban.

Összefoglaló következtetések: Megelőző kísérletek mutták, hogy a humán kondrociták és synovialis sejtek fő szekretoros proteinjének, a chondrexnak a koncentrációja emelkedik ízületi és porcbetegségben szenvedő egyének szérumában, synovialis folyadékában.

A szerzők egy egyszerű, gyors, kétoldalas, szendvics típusú ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) módszert fejlesztettek ki, ami streptavidinnel bevont mikrolemez csöveket, biotinilált Fab monoklonális elfogó antitestet és alkalikus foszfatázzal jelölt poliklonális detekciós antitestet használ. A vizsgálathoz nem szükséges előkezelni a mintát, szobahőn is elvégezhető és 3 inkubációs lépést foglal magába. A teszt mérés-sorozaton belüli és közti pontatlansága, linearitása és analitikai visszanyerése megfelelő. A chondrex 4 fokon 9 napig stabil. A mérést nem befolyásolja a bilirubin, a hemoglobin, a triglicerid, az összfehérje, vagy az arthritis kezelésében szokásosan használt gyógyszerek magas koncentrációja.

A nők és férfiak között statisztikailag nem volt szignifikáns különbség a chondrex értékekben. Egészséges nőknél az életkor előrehaladtával kissé csökken koncentrációja. Aktív RA-ban szignifikánsan nagyobb volt az átlagos chondrex koncentráció, mint inaktívban, vagy egészséges egyénben, így alkalmas lehet a betegség aktivitásának megítélésére. OA-ban szintén jelentősen magasabb volt értéke, mint egészségesekben.

A két betegségben (aktív RA, OA) a chondrex koncentrációja nem különbözött szignifikánsan, így nem alkalmas a differenciáldiagnózisra. Nem volt teljesen váratlan ezen beteg-

ségekben a chondrex szintjének emelkedése, mivel mindkét esetre jellemző a felgyorsult porcdegradáció és az ízület károsodása. A chondrex expresszió válasz is lehet a megváltozott szöveti környezetre.

A chondrex termelés gyorsan nő a normál emberi porcban, ha megváltoztatjuk a sejtkultúra állapotát. Ez is alátámasztja a chondrex szerepét a porcátépítés folyamatában. Egy elképzelés szerint a chondrex hidrolizálja a glikozidos kötéseket és így vesz részt a szövet átépítésében. Ezt támasztja alá a bakteriális kitináz családdal való részleges aminosav sorrend homológia.

Mivel kitin nincs a gerincesekben és a chondrex kitináz aktivitását eddig nem sikerült kimutatni, felmerül annak lehetősége, hogy az ős kitináz specificitása megváltozott a gerincesekben és egy eddig ismeretlen ízületi porc makromolekula glikozidos kötéseit hasítja. Egy másik elképzelés szerint a chondrex autoantigén, aminek bizonyos szakaszai kapcsolódnak a DR4 peptidkötő helyhez és kiváltják a mononukleáris sejtek proliferációját.

Visszatérve az eredményekre, a kezelt betegek közül azoknak csökkent szignifikánsan a chondrex szintje, akik jól reagáltak a kezelésre. Ezen csoporton belül a legnagyobb mértékű csökkenést az eleve magasabb chondrex alapszinttel bíró egyénekben figyelték meg. Így a vizsgálat hasznos lehet a terápia hatásának megítélésében és segítséget nyújthat a kezelés kiválasztásában. Ezen marker prognosztikus szerepének megítélését ízületi porc és periarticularis csontdestrukciós mérésekkel kiegészített longitudinális tanulmányok teszik majd lehetővé.

Kovács Ferenc dr.

Alacsony extracelluláris glutathion koncentrációval járó állapotokban a szérum kreatinkináz aktivitás nem alkalmas az izomkárosodás meghatározására. Gunst, J. és mtsai (Laboratory of Clinical Chemistry, University Hospital Gent, Gent, Belgium): Clin. Chem., 1998, *44*, 939.

A szérum kreatinkinázt (CK ATP-kreatin N-foszfotranszferáz), mint indikátort gyakran használják a szív- és vázizombetegségek diagnózisában. Mivel az enzim thiolcsoportjai könnyen oxidálódnak, a CK aktivitás jelentősen csökkenhet. A CK meghatározáshoz szükséges reagensek általában thiolredukáló összetevőt [N-acetilcisztein (NAC), glutathion] tartalmaznak, hogy maximálisan helyreállítsák az enzim in vitro aktivitását. A deaktiváció és elimináció előtt kb. 22 órát tölt el extracelluláris térben a CK. A keringésben eltöltött idő alatt a CK oxidálódhat és ez irreverzíbilisen csökkentheti in vivo aktivitását még a vérvétel előtt.

Az endogén thiolredukáló komponensek (mint a glutathion) CK aktivitásra kifejtett in vivo hatását mostanáig még nem vizsgálták. A szerzők tanulmányukban ezt a hatást vizsgálják, kiemelve azon állapotokat, ahol jelentős izomkárosodás ellenére alacsony a CK aktivitás. Az izomkárosodás jelenlétét szérum mioglobin koncentráció és aldoláz aktivitás mérésekkel értékelték.

Vizsgálták a szérum CK in vitro stabilitását különböző glutathion koncentrációk jelenlétében. 200 egészséges véradótól (a megelőző 2 hónapban nem volt izomsérülésük) és 38 alacsony szérum CK aktivitású, intenzív ellátásban részesülő betegtől (károsodott vese, májfunkció és izomvesztés gyulladás jelenlétében) vettek mintát (szérum). A mintákból CK, glutathion, mioglobin és aldoláz meghatározást végeztek. Egy egészséges fiatal férfi gyűjtött szérum frakcióihoz (CK = 121 U/l, glutathion = 2,95 μmol/l) redukált glutathiont mértek különböző koncentrációkban (végső koncentrációk: 2,95–4,95–6,95). Alacsony glutathion tartalmú (< 0,5) szérumfrakciókkal (CK = 133) is elvégezték az előző beavatkozást. Egy másik alacsony glutathion tartalmú (CK = 171) gyűjtött szérum frakcióihoz redukált (3 μmol/l) és oxidált (1,5 és 3) glutathiont adtak, 37 °C 48 óráig inkubálták a szérumokat. Az inkubációs idő alatt monitorozták a CK aktivitást. Két napos, 37 °C inkubáció után 2 egészséges, 2 intenzív ellátást igénylő egyén szérumához és egy alacsony (< 0,5), illetve egy fiziológiás (3, 15) glutathion tartalmú gyűjtött savóhoz a CK aktivitás mérése előtt fél órával thiol redukáló szereket (NAC, β-merkaptoethanol, redukált glutathion) adtak.

Eredmények: A betegek szérum CK aktivitása alacsony volt annak ellenére, hogy az egyéb izom markerek (mioglobin, aldoláz) emelkedettek voltak. Hasonlóan a szérum glutathion koncentrációjuk is alacsonyabb volt. Szignifikáns kapcsolat volt megfigyelhető a CK aktivitás és a glutathion koncentráció között, míg ez nem állt fenn a glutathion és a mioglobin, vagy aldoláz esetében. A fiziológiás mennyiségű glutathiont tartalmazó gyűjtött szérum CK aktivitása 30%-kal csökkent 30 órás inkubáció után. Ugyanezen feltételek mellett a CK aktivitás több, mint 90%-a megmaradt az élettaninál nagyobb glutathion koncentráció esetében. Alacsony glutathion szintnél a CK aktivitás 70%-kal lett kevesebb. Ilyen esetben redukált glutathion hozzáadásával 45%-ra mérséklődött az aktivitásvesztés, míg az oxidált forma nem okozott változást. Thiolredukáló ágensek használata mérés előtt nem változtatott a mért aktivitáson.

Következtetések: Jelen tanulmány bemutatta, hogy a CK aktivitás függ az extracelluláris glutathion koncentrációtól. Más izom markerek (mioglobin, aldoláz) esetében ez nem áll fenn. Az intenzív ellátást igénylő betegek CK aktivitás csökkenésének egyik oka az extracellulárus glutathion raktárak kiürülése. A CK-val ellentétben a mioglobin és az aldoláz emelkedett ezen betegekben. Bár ilyen esetekben magától értetődő az izomvesztés, a mioglobin koncentráció emelkedés a csökkent veseműködésnek is köszönhető.

Az aldoláz kevésbé specifikus marker, mint a CK, mivel más szövetekben is jelen van. A szerzők vizsgálata szerint a CK aktivitás nem állítható helyre az assay-be épített reaktiváló szerekkel, ha in vivo glutathionhiány áll fenn. Az extracelluláris glutathion részben redukálódik, részben oxidálódik a szervezetben. Csak a redukált forma védi a CK-t. Mivel a CK-t főleg a máj makrofágjai metabolizálják, súlyos májelégtelenségben nő a CK plazma féléletideje. Ilyen esetben CK aktivitás akkumulációt várnánk. Ezért paradox a többszörös szervi elégtelenségben és májelégtelenségben szenvedő betegben a CK aktivitás csökkenése, de magyarázható az enzim oxidatív károsodásával, amit az extracelluláris glutathionvesztés idéz elő.

Májbetegségekben (pl.: cirrhosis) alacsony az extracelluláris glutathion koncentráció, ezért nő az oxidatív

stressz. Bizonyos gyógyszerek (paracetamol, isoniazid), az előrehaladott életkor és az éhezés extracelluláris glutathionvesztést okozhatnak. A korábban myocardialis infarktus után, infektív endocarditisben, szepszisben, kötőszöveti, elhúzódó, súlyos máj- és metasztatikus betegségben alkalomszerűen előforduló megmagyarázhatlan CK koncentráció-csökkenés összhangban van a jelen közlemény megállapításaival. Ha ilyen esetekben a szérum CK aktivitást használjuk a myocardialis infarktus nagyságának felmérésére, az eredmény félrevezető lehet. Következésképpen, alacsony szérum glutathion koncentrációval járó esetekben a CK nem használható. Ilyenkor egyéb markereket szükséges alkalmazni (pl.: mioglobin). Mivel az izomsejt is termel glutathiont, az intracelluláris glutathionvesztés (emelkedett oxidatív stressz a miocitákban) csökkentheti a CK aktivitást, mielőtt az enzim bejutna a keringésbe. A glutathionvesztés mellett egyéb tényezők is alacsony CK aktivitáshoz vezethetnek.

Többszörös szervi elégtelenségben szöveti faktorok (lizoszomális enzimek) is képesek deaktiválni a keringésbe kerülő CK-t. Bizonyos gyógyszerek szedése is hasonló hatást vált ki. Újabb megfigyelések szerint a fizikai mozgás hiánya is csökkenti a CK aktivitást kritikusan rossz állapotú betegekben. Következésképp, a szérum CK aktivitás értékelésekor figyelembe kellene venni az endogén glutathion hatását, főként az alacsony extracelluláris glutathion szinttel járó állapotokban. Ezt az in vivo hatást nem lehet kivédeni a reagenshez, vagy analízis előtt a szérumhoz adott reaktiváló szerekkel.

Kovács Ferenc dr.

A kolecisztokinin méréséről. Liddle, A. (Duke University Medical Canter, Durham, USA): Clin.Chem., 1998, *44*, 903.

A hormon olyan kémiai transzmitter, amely a szervezet egyik részében termelődik, bekerül a vérkeringésbe, s a szervezet egy másik részében fejti ki biológiai hatását. Kezdetben a hormonokat biológiai hatásuk alapján fedezték fel, habár élettanukat nem lehet megismerni mennyiségi meghatározásuk nélkül. Alapvető volt koncentrációjuk meghatározása a vérben tanulmányozásukhoz. Bár a biológiai assay-k az endokrinológiai mérések sarokkövét képezték, a radioimmunoassay (RIA) kifejlesztése teljesen megváltoztatta ezt a területet.

A RIA vonzó jellemzői: a legtöbb hormonra alkalmazható; könnyű kivitelezhetőség; viszonylag alacsony ár; magasfokú torzításmentesség, érzékenység és fajlagosság.

A kolecisztokinint (CCK) 1928-ban fedezték fel annak kapcsán, hogy a bélkivonat serkentette az epehólyag összehúzódását kutyákban. Később bebizonyosodott, hogy a CCK erőteljesen stimulálja a pancreasenzimek kiválasztását. Ezen felfedezés 1966-ban következett be, amikor a CCK-t tisztították és meghatározták elsődleges szerkezetét.

A CCK-szerű aktivitás meghatározása kezdetben a biológiai módszereken, mint a pancreas-szekréció és az epehólyag-kontrakció alapult. Ezen vizsgálatokat minden állatban befolyásolták egyéb hormonok és idegi hatások. Megoldásként szenzitív és specifikus in vitro bioassay-t fejlesztettek ki, de ez laborintenzív és nem igazán hozzáférhető a klinikai laboratóriumok számára.

A CCK RIA kifejlesztése közben számos egyedi feladatot kellett megoldani, pl.; a CCK-nak többfajta molekuláris formája létezik, aminosav sorrend hasonlóság a CCK és a gasztrin között, alacsony vér CCK koncentráció, limitált peptid hozzáférhetőség, az izotópjelölés és a peptidszintézis nehézségei.

A CCK-t eredetileg 33 aminosavas peptidként identifikálták, bár felfedezése óta egyéb molekuláris formáit is leírták már. A különböző fajokban a biológiailag aktív forma változó nagyságban (CCK-83 – CCK-8) található meg a bélben, az agyban és a vérben. Minden forma egyetlen CCK gén terméke, ami poszttranszlációsan és extracellulárisan módosul. A molekula biológiailag aktív része az amidált karboxi-terminális. Minden CCK-8-nál nagyobb CCK biológiai aktivitást fejt ki. Így az élettani hatású CCK-kat mérő teszteknek detektálniuk kell minden forma karboxi-terminálisát.

A CCK assay-k kifejlesztésének fő nehézsége a gasztrin szerkezetéhez való hasonlóság volt. Mindkét molekula egy azonos karboxi-terminális pentapeptid szakaszt tartalmaz. Egy specifikus CCK RIA-ban (ami nem keresztreagál a gasztrinnal) az antiszérumnak azt a CCK-8 amino-terminálisan lévő tripeptid szakaszt kellene felismernie, ami gyakori a CCK minden formájában, de különbözik a gasztrintól.

Az elmúlt 20 év alatt számos CCK RIA és bioassay került kifejlesztésre, de a legtöbbjük nem esett át kiterjedt értékelésen. Általános egyetértés csak abban van, hogy a CK pikomoláris nagyságrendben fordul elő a keringésben. Ezzel szemben a gasztrin plazma koncentrációja 20–100-szor nagyobb. Ezért minimális antitest keresztreakció is problémát okoz a torzításmentes vér CCK mérésében, nem beszélve arról, hogy az assay érzékenységének és fajlagosságának extrém magasnak kell lennie. A CCK legnagyobb bioaktív formája a CCK-83. A szövetekben és a vérben jelentősebb mennyiségben CCK-58, CCK-33, CCK-22 és CCK-8 fordul elő.

Sajnálatos módon a CCK nagyobb formáit nehéz tisztítani, ezért nem igazán hozzáférhetőek. Így a legtöbb assay-ban nem a CCK-83 és 58 a standard és ismeretlen sok antitesttel a keresztreakció. Valószínűleg a nagyobb formák harmadlagos szerkezetük miatt kevésbé immunoreaktívak.

A CCK karboxi-terminálisától számított 7. helyen lévő tirozin szulfatációja kritikus a biológiai aktivitás szempontjából. Ezért a mérsékelten nagy formák szintézise mostanáig nem volt lehetséges és ezek a peptidek csaknem hozzáférhetetlenek.

A végső gondot a CCK RIA kialakításában az izotópos jelölés nehézsége jelentette. Az oxidatív jelölő módszerek megszüntették a molekula biológiai aktivitását, mivel oxidálták a karboxi-terminálistól számított 3. helyen lévő methionint. Egy dolog felismerni és egy másik megoldani a problémát.

Ebben a kiadványban (Clin. Chem., 1998, *44*, 991.) *Rehfield* számol be egy, a CCK mérésére kifejlesztett megfelelő RIA-ról. Ő megbírkózott minden egyes, az előzőekben felsorolt problémával. A kezdeti kritikus lépés az antiszérum CCK fajlagosságát növelő megfelelő antigén kiválasztása volt. Különböző antigéneket (természetes disznó CCK-33, szintetikus nem szulftált CCK-33 és 29, szintetikus szulfatált CCK-4, 12 és 13) használt

immunogénként. Két jelzőt alkalmazott: nem oxidatív konjugációval jelölt CCK-33 és Bolton–Hunter jelölt CCK-8. Az antiszérum jellemzőit kritikusan értékelte, beleértve a titert, affinitást, specificitást és a kötési kinetikát. 78 nyulat, 29 tengerimalacot és 8 egeret immunizált. A legjobb immunizációt egy CCK-12 analóggal (az N-terminálison diglicin híddal megtoldott O-szulfatált CCK-10) érte el. A nyúlban kialakult antiszérum titer magas volt (> 500 000), közel azonos erősséggel kötötte a szulfatált CCK-8, 22, 33, 58-at és nem keresztreagált a gasztrinnal. Ez utóbbit 3 módon demonstrálta. Első: a kromatográfiásan tisztított plazma kivonatban az antitest nem detektálta a gaszrint. Második: a CCK és a gasztrin koncentráció között nem volt kapcsolat az emberi plazmában. Harmadik: gasztrin-17 infúzió nem emelte a plazma CCK immunoreaktivitását. Ezen módszerrel a plazma alap CCK koncentrációja átlagosan kb. 1 pmol/l volt, míg evés után kb. 5 pmol/l-ig emelkedett, hasonlóan más elfogadott tesztekhez.

A CCK-58 felfedezése a szövetben és a keringésben olyan speciális kezelést kívánt, ami megőrzi a CCK-33-nál nagyobb formákat. A plazma közvetlen savasítása szükséges ahhoz, hogy megóvjuk a CCK-t az in vitro degradációtól.

Rehfield tanulmánya megerősítette, hogy a nagyobb formák csak a plazma savasítása után detektálhatók, míg a semleges extraktumokban csak a CCK-22 és a kisebb formák vannak jelen. Ez bizonyította, hogy a plazmában a CCK-szerű immunoreaktivitás fő összetevője a CCK-58. Sajnos a CCK nagyobb formái standardként nem hozzáférhetőek a RIA-k számára.

Az újabb kísérletekben a plazma gyűjtésétől és extrahálásától, a használt antitesttől és epitóptól fog függni, hogy a különböző RIA-k által mért CCK értékek összehasonlíthatóak lesznek-e. Mindemellett *Rehfield* bemutatott egy alapos és óvatos kísérletet arra, hogy kifejlessze a legjobban jellemezhető CCK RIA-t.

Kovács Ferenc dr.

Alternatív medicina

Homeopátia: Érvek és ellenérvek. Ernst, E. (University of Exeter, Dept. of Complementary Medicine): Deutsches Ärzteblatt, 1997, No. 37.

Hahnemann (1755–1843) klasszikus önkísérletben igazolta, hogy a maláriát gyógyító kínagyökér bevétele maga is hidegrázást okoz. Ez vezette a „similia similibus curantur", a hasonlóval való gyógyítás elvének felismeréséhez és ezzel bevezette a homeopátiás gyógyítási irányzatot.

Kb. 70 évvel ezelőtt *August Bier*, korának egyik vezető sebésze, azt írta a homeopátiáról (H), hogy „talán lehet mégis valami benne" s ezért nyíltabban kellene fogadni. 1992-ben 16 német professzor az ún. Marburgi Nyilatkozatban kimondotta, hogy a medicinának ezen formája nem egyéb, mint *„publicisztikailag szított babona"*, amit heves támadások sorozata követett. A *pro és contra* vita különben *Hahnemann* óta tart, szakadatlanul. Jelen írásában *E. Ernst* megpróbálta az *érveket* és *ellenérveket* józanul egymással szembeállítani, a köv. szerint:

Érv: a H. elvei abszurdak; ez bizonyára a leggyakrabban elhangzó érv a H. ellen, amely a „hasonlóság" elvére épül, s újabban a „víz emlékezőképessége" nevű elmélkedésre. E két elképzelés képezi ma a H. hordozó pilléreit, annak dacára, hogy egyik sem egyeztethető össze a fizika és kémia közismerten manapság érvényesként elfogadott törvényeivel. Ellenérvként szokás felhozni, hogy nem minden elfogadott terápia nyugszik plauzibilis alapokon, ami azonban számít, az a gyógyítási eredmény. Bizonyára helyes lehet, ha abszolút gátat senki sem építene fel.

Érv: a H. szerek felülvizsgálata nem reprodukálható. A „Simile" elv ugyanis feltételezi, hogy az alkalmazott gyógyszereket először egészségeseken ki kell próbálni. Már pedig itt meglehetősen nagy a zűrzavar. Maga *Hahnemann* Chinin-kísérlete sem reprodukálható. Így tulajdonképpen egy H-szernek sem hatékonyságát, sem hatástalanságát bizonyítani kifogástalanul nem lehetséges, kiváltképpen a manapság elvárt szinten.

Érv: A H. látszólagos terápiás eredményei csak látszateredmények. Ezen érv régi: a H. hívei terápiás eredményekről, az ellenfelek pedig *placebó** hatásról beszélnek. Egyre szaporodó számú statisztikai tanulmány is áll ma rendelkezésre, amelyek arra a következtetésre jutnak, hogy „a H-szerek hatása meghaladja a placebót". Csak egyetlen egy a baj itt, hogy ugyanis egyetlen tanulmány sem áll ki szigorú kritikát, valamennyinél metodikai hiba mutatható ki.

Az Európai Unió megbízásából is elkészült egy vizsgálat, szerző ennek a bizottságnak volt tagja. Hatalmas anyagot dolgoztak fel, s csak randomizált és placebóval szembeállított munkát vettek figyelembe és tettek vizsgálatuk tárgyává. Arra a következtetésre jutottak, amiszerint „úgy tűnik, hogy a kiértékelt tanulmányok között egyesek a null-terápia és placebón túl érő hatást valószínűsíthetnének". *[Ref.. Jellegzetes, a brüsszeli bizottságok óvatos szóhasználata.]* Fontos ellenérv is felmerült éppen itt, a közlési elfogultság is szerepet játszott a vizsgált anyagnál, ami torzítást jelent, ugyanis a negatív eredményekkel járó tanulmányok csak igen ritkán jelennek meg. A legfontosabb azonban hangsúlyozni, hogy elvárandó minden terápia hatékonyságának reprodukálható módon való bizonyítása. S ez mind a mai napig hiányzik a H-ból! A H-híveinek pedig azon gyakori érvelése, hogy ez, vagy amaz nem szól explicite a H. ellen, teljesen irreleváns.

Érv: a H. legalább nem okoz kárt. Pedig a H-szerek sem teljesen mellékhatás nélküliek, dokumentáltan ismertek mellékhatások, (itt bibliográfiás szám is áll). Az EU jóváhagyási elvei szerint azonban erősen felhígított szerek esetében nem szükséges biztonsági vizsgálatokkal előhozakodni. *[Ref.: eléggé furcsa!]* Ha azonban a H. nem (is lenne) kártékony, indirekt károk abból származ(hat)nak, s sokkal gyakrabban, mint hinni (!), hogy t. i. értékes idő veszhet el addig, amíg a beteg gyakran szükségszerűen végül is a klasszikus medicina berkeibe visszakerül. A legtöbb homeo-

* *placebo*
A szó latin *placere* – tetszés/tetszeni-ből származik, de nem valami tetszésszerinti fogalmat takar, hanem inkább „félrevezetést" és eredete a következő: A középkori halotti misét a Placebo Domino in regiona vivorum-al kezdték, ami azt jelenti: fogok tetszeni az Úrnak az élők világában; minekutána tudvalévőleg hitték, hogy túlfelől az élet ugyancsak folytatódik. Mikor pedig később a szöveg halottasházi énekelése jövedelmező foglalkozássá vált, a *placebo* szó azonos lett a képmutatással, t. i. csak a pénzért, s nem az elhunytért énekelték. Így tehát szószerint *képmutató gyógyszer* lenne magyarul.

pata elutasítja a védőoltásokat, amit megérteni alig lehet. Így aztán nem túlzás kimondani, hogy ha maga a H. nem is lenne káros, akkor a homeopata, a véle foglalkozó személy igenis káros lehet.

Érv: nem is létezik egységes homeopátia. Ez igaz, s meg is nehezíti a H. egységes megítélését. Ellenérvként azonban felhozható, hogy a klasszikus medicina berkeiben sem dúl túlságosan nagy szemléleti egységesség.

Érv: a homeopatákat csak a kereseti lehetőség érdekli, s eképpen az egész kuruzslás csak a profitszerzést szolgálja. Ez ellen a H. hívei mindig azzal tudtak kontrázni, hogy a pénz utáni hajsza ugyancsak nem volt ismeretlen a klasszikus medicinát művelők táborában sem. Konkrét adatok és bizonyítékok hiányában helyesebb lenne ezt kihagyni a vádaskodásokból – így a brüsszeli ajánlat. *[Ref.: Tényleg nem volt a legértelmesebb elgondolás a klasszikus medicinát folytatók részéről, ezzel vádaskodni.]*

*Konklúzió*ként pedig azt írja a szerző, hogy a jelen pillanatban rendelkezésre álló bizonyítékok csak részben értékesíthetők, így egyelőre kilátás sincs érdembeli állásfoglalásra, amire csak exakt tanulmányok révén kerülhetne sor. Nincs azonban szükség 200–300 következtetésekre alkalmatlan tanulmányra, hanem csak két-három, de pártatlan, megbízható és reprodukálható kritériumok szerint kivitelezett munkára.

Egyébképpen, ha az immáron 200 éve tartó vita továbbra is változatlan formában folytatódik, nem egyik, vagy a másik tábor, hanem maga a medicina válik nevetségessé. S ami még rosszabb, kárát csak a beteg fogja szenvedni.

[Ref.: Tulajdonképpen kinek kellene a homeopátia hatékonyságát bizonyítani? A sok-sok írás olvasása során úgy tűnik, hogy a homeopaták a klasszikus, vagy iskolamedicinának nevezettől várják a döntő bizonyítást. Ők megelégszenek azzal, hogy azzal kezelnek. Így aztán az sem csoda, ha a klasszikus medicina inkább a realitás talajának nevezett felületen maradva kíván tenni-venni, ahol ugyancsak van bőven feladat.]

Szőcs Károly dr.

Olvasói levelek homeopátia ügyében: A *Deutsches Ärzteblatt* 1997. november 45. számában levelek jelentek meg *Krämer, H-J.* és *Habermann, E-nek* a júniusi 26. számban megjelent, *„Próbálkozás előadásokra a homeopátiáról"* c. írásához. A levelek közül kettőt lenne érdemes ismertetni, a rájuk *Habermann* által adott válasszal együtt.

Egyik kolléga egy állatorvosnővel közösen üdvözölte a szóbanforgó Hahnemann-féle „kulcskísérlet" megismétlését, majd azzal folytatják, hogy az ún. *Simile*-elv tulajdonképpen nem is *Hahnemann* sajátja, t. i. már a 17. században Törökországban ismert lett volna egyféle oltás formájában, amit 1717-ben *Mary Wortlex-Montague* aztán ismertté tett Angliában, hogy végülis *Edward Jenner* azt 20 évi kitartó munkával mint himlőelleni védőoltás vigye diadalra.

Erre *Habermann* (aki a Giesseni Egyetemen farmakológia professzor) azt válaszolta, hogy 50 évvel *Hahnemann* „De curtione per similia"-ja előtt egy Halle-i disszertációban olvasható, hogy Hippokratész, mint Paracelsusnál felismerhetők a *similia*-ra utalható jelzett vonások, de ő, *Habermann* tehát, vonakodna *Jennert Hahnemannal* egy szuszra említeni, mert amíg *Jenner* megmaradt a valóság talaján, addig *Hahnemann* olyan elveken lovagolt, amelyekkel ma, kétszáz évvel azután is kínozzuk magunkat.

A legérdekesebbnek tartandó levél az volt, amelyikre *Habermann* igen elegáns választ adott. Egy általános orvos, aki homeopata címet is visel, azt írta, hogy „valamennyien tudjuk, hogy a H-szerek hatása látszólag ellentmond minden egészséges emberi értelemnek és szilárd tudománynak", de egyetlen homeopata sem gondolkozik el azon, amikor egy C 30-as potencálás esete áll fenn, akkor tulajdonképpen elhagyta az anyag, a matéria realitásnak nevezett dimenzióját. Mikor pedig pár hét múlva újból megjelenik páciense, akinek visszatért ereje, álmatlansága rendeződött, neurodermatitise javult, colitise remisszióba került, vagy bármi más is lehetett volna – akkor a homeopata számára az elmélet másodrendű, akárcsak a beteg számára is, akinek panaszai enyhültek.

Szeretné ő is, (a lévélíró tehát) megérteni, akárcsak a farmakológusok, hogy a szerek hogyan is hatnak, amelyeket maga is kezdetben hókuszpókusznak gondolt, mindaddig, amíg a gyakorlat láttán elállt a szava; de most mindezt magától értetődőnek veszi, s nem gondolkozik rajta.

Kifogásolta továbbá, hogy a viták nagyon felületesen folynak és csendben színpadi bohózatot (Kasperletheater) rendeznek. A homeopaták pedig úgy érzik magukat, mint Galilei az inkvizíció előtt, s szeretnék mondani: „nézzetek a távcsőbe, olvassátok a kazuisztikát, s foglalkozzatok az elmélettel". De hát mindez süket fülekre talál, mivel azok, akiknek ezt meg kellene hallani, jogot formáltak arra, hogy a klasszikus medicinát úgymond megszabadítsák a babonáktól.

Habermann válaszában azt mondotta, hogy nem volt szándékában a H körüli rejtély megoldása, csupán *Hahnemann* sokat idézett kísérletének nyilvános megismétlése. Ha pediglen a (levélíró) kolléga az előadási kísérletét (a H-ról) színpadi bohózatnak nevezi, akkor rendben, de nevezné meg az előadott darab címét is, ugyanis „A császárnak az új ruhája"-ról van szó: az uszályhordozó túlbecsüli magát, s az értetlen gyermek pedig ujjával mutogatva mondja „né, a császár teljesen meztelen". S a meztelenség azzal nem takarható el, ha a császár bőséges otthoni ruhatárára (értsd: a sikeres kazuisztikára) hivatkoznak. Ne lennének kétségbevonhatók a levélíró terápiás sikerei, csupán megkérdőjelezhető, mennyiben kapcsolhatók a H-val itt felvetett kérdésekhez. Ha ugyanis a kezelési eredményeket modern vizsgálati módszereknek vetik alá, akkor nem sok marad belőle.

Nem tiltom diákjaimnak, hogy valaha H-szereket írjanak fel, feltéve természetesen, hogy a betegnek sem anyagi, sem testi kára abból nem származik – de kell, hogy tudják, hogy mit cselekednek, hiszen a mai időkben az ésszerű gondolkodási módnak morális dimenziói is vannak – fejezi be válaszait *Habermann* (Intellektuális eleganciával adott válasz).

Ugyancsak a Deutsches Ärzteblattnak 1997. évi, decemberi 51–52-ik kettős számában további levelek jelentek meg a beindult vita folytatásaként, amelyek közül egy feltétlenül ismertetést érdemel: egy gyermek-

gyógyász és gyakorló homeopata „több tolerancia" ügyében érvel, a következőképpen, s felteszi a retorikus kérdést, így, szószerint: „egy torokváladékból bizonyított skarlát homeopátiás szerrel való kezelése után a kenet negatívvá válik. Placebo, vagy spontán gyógyulás?"

[Ref.: Az azóta eltelt időben senki nem is méltatta egyetlen egy válaszszóra sem. Nyilvánvaló, aki így kezeli ma a skarlátot, s utána még ezt a kérdést is felteszi, azon már tulajdonképpen nem lehet segíteni. Emlékezetes marad számomra egy indiai kollegával folytatott beszélgetés, amikor elmondotta, hogy Indiában a szegények nem tudják megfizetni az orvost, csak a homeopatát, akik nem orvosok. Ennek eredményeképpen, éppen a skarláttal kapcsolatosan, sehol talán a világon annyi klasszikus rheumás lázat és carditist látni nem lehet. Ez hát a helyzet Indiában. De a fenti kérdés elhangzott Németországban, 1997-ben. S még mondaná valaki, hogy milyen nagy a világ. Hogy aztán szabad-e szótlanul nézni, hogy valaki a skarlatinát homeopatikus szerrel kezeli, arról külön lehetne értekezni. Ez nem volt célom.]

Szőcs Károly dr.

BESZÁMOLÓK

Nemzetközi szakkiállítások a Budapest Sportcsarnokban

1999. február 16–19. között rendezték meg a Magyar Regula, -Energia-Therm, -Ecologia, -Medica-Optik, -Labor '99 szakkiállításokat a Budapest Sportcsarnokban.

A kiállítás szervezői a CONGRESS Kft. és az IEG-Solingen GmbH, szakmai védnökei többek között a Magyar Orvosi Kamara és a Magyar Radiológusok Társasága.

Az elmúlt 15 év tapasztalatai bizonyítják, hogy ezek a kiállítások mind a hazai, mind a külföldi szakemberek körében igen kedveltek.

A kiállítások tematikája az évek során egyre bővült és az egyes részterületek önálló területekké nőtték ki magukat. A kiállítás színvonalát emelték az egyidejűleg rendezett szakmai szimpóziumok.

Az idén 20 országból mintegy 396 cég, ebből 130 magyarországi bejegyzésű németországi és USA székhelyű cég mutatta be termékeit.

A kiállításon számos, az orvosi diagnosztikai feladatok ellátására alkalmas eszközt mutattak be az egészen egyszerű segédanyagoktól a korszerű rétegfelvételeket készítő berendezésekig.

A szervezők felhívták a figyelmet néhány cég újdonságaira, így a fogamzásgátló eszközökre (RADELKISZ), orvosi képfeldolgozó műszerekre (MEDIREX), valamint a klinikai-kémiai automatákra (AVL Medical Instruments).

Blázovics Anna dr.

Az új központi gyakornoki rendszerről

A tájékoztató főtémája a szakorvosképzés és -továbbképzés új rendszerének ismertetése volt. E cél érdekében alakult meg a sajtótájékoztató előtt az Egészségügyi Szakképzési és Továbbképzési Tanács (ESZTT) is, amely ebben a tárgykörben a legfelsőbb döntéselőkészítő fórum. 23 tagját az illetékes egyetemek, az egészségügyi dolgozók szakképzését koordináló intézmény, a szakmai kamarák, a szakmai kollégiumok, valamint a hallgatói önkormányzatok és az ÁNTSZ képviselői adják.

A legfontosabb cél az, hogy a magyar képzést, ill. továbbképzést az Európai Unió követelményrendszeréhez igazítsuk. Ennek érdekében néhány új alapszakvizsga feltételeinek kidolgozása folyamatban van, de legalább ilyen fontos, hogy a jelen alap- és ráépített szakvizsgák törzsanyaga és tematikája új, szükség esetén módosított formában kerüljön kidolgozásra.

A szakképzési rendszer fontos eleme, hogy a szakképzendők központi finanszírozású és egyetemi irányítású rendszerben kezdik meg tevékenységüket (központi gyakornokok, ill. rezidensek). A képzés új eleme – a speciális szakmai ismeretek elsajátítása mellett – a kötelező törzsanyag és a sürgősségi betegellátási elvek ismerete. A törzsanyag tartalma: egészségügyi adminisztráció, statisztika; minőségbiztosítás az egészségügyben; egészségügyi gazdasági ismeretek; egészségügyi menedzsment; etikai, jogi és kommunikációs ismeretek. Lehetőséget kell a rendszeren belül biztosítani az esélyegyenlőség európai elvének érvényesítésére, és az esetleges pályamódosításra, a szakok közötti átjárhatóságra.

A képzésre 1999 őszére 270 millió forint áll rendelkezésre, ami elegendő a központi gyakornokok tisztességes munkabére mellett az oktatást végző intézmények, ill. az oktatásban részt vevő orvosok külön dotálására is. Az oktatásért egy-egy egyetem kijelölt tanszéke a felelős, az egyes tárgyak egységes oktatásának biztosítása pedig a későbbiekben szintén kijelölésre kerülő koordináló tanszék feladata lesz.

Mindezen új intézkedések azt a célt szolgálják, hogy – a képzés és továbbképzés korszerűsítése mellett – a hazai rendszer kompatibilissé váljon és befogadtassék az Európai Unió egységes elveken felépülő rendszerébe.

Kiss Róbert dr.

A National Breast Cancer Coalition (Amerikai Emlőrák Szövetség) második világtalálkozója

(Brüsszel, 1999. március 11–14.)

A National Breast Cancer Coalition (Amerikai Emlőrák Szövetség, NBCC) 1991-ben történt megalakulása óta jelentős mértékben ráirányította a laikusok és a politikai döntéshozók figyelmét az emlőrákbetegség mint epidemia jelentőségére. A szervezet vezető tanácsa, feladatorientált munkacsoportjai, tagszervezetei és mintegy 500 helyi szervezetből álló országos betegsegítő hálózata intenzív, példásan szervezett munkája megváltoztatta az emlőrák mint társadalmi, egészségügyi probléma, ipari, tudományos feladat, és ezáltal az emlőrákos beteg helyzetét is. Az NBCC hatására az elmúlt 7 év alatt több mint hatszorosára (mintegy 600 millió USA dollárra) emelkedett az Egyesült Államokban emlőrákkutatásra fordított pénzösszeg, és 2,6 millió aláírást összegyűjtve 2,6 milliárd dollárt követelnek a 2000. évre. Összefogást sürgetve egy nemzeti méretű stratégia (Action Plan) létrehozását kezdeményezte, és aktívan részt vett annak kidolgozásában, a kormány, a kutatói szféra, az ipar és a felhasználók (betegek) képviselői mellett. Az NBCC tagjai folyamatos képzésben részesülnek, hogy hatékonyan közreműködhessenek az emlőrákkutatással kapcsolatos döntésekben. A képzésben hangsúlyt kap a klinikai vizsgálatok fontossága, és az aktivisták lehetséges befolyása a klinikai vizsgálatok megtervezésének szakaszában. Fontosnak tartja a médiákkal való jó kapcsolatot, ezért mind saját, mind a médiák tagjait képzi a minél hatékonyabb együttműködés érdekében.

Francis M. Visco asszony, a társaság elnöke a világtalálkozó céljai közé sorolta a hatékony emlőrákkutatás elősegítését, a megelőzés és korszerű ellátás elterjesztését, klinikai vizsgálatok propagálását, a laikus szervezetként a betegséggel kapcsolatos bármilyen döntéshozatal befolyásolását. A megnyitón hangsúlyozták az 5 kontinens összefogásának, együttműködésének fontosságát, hiszen csak így lehet sikeres a soktagú emlőrák „puzzle" megoldása. *Dr. Susan Love* (több laikusoknak írt emlőrákról szóló könyv szerzője) vallott az orvos szerepéről a civil szervezetben, mely pillanatonként változó: hol vezető, hol a háttérből segít, hol tanít, hol tanul, és legfőbb erénye képzettsége, mely hitelessé teszi, és alkalmassá akár a politikai szereplésre is.

Ezután a világ különböző, eltérő tradíciójú, kultúrájú országaiban önerőből, adományokból létrejött emlőrákos betegszervezetek ismertették tevékenységüket, azokat a sajátos gondokat, mellyel munkájuk során találkoznak, sikereiket, eredményeiket.

A második nap témája az volt, hogy hogyan befolyásolhatók a politikai élet, az ipar és a tudományos világ döntéshozói. Külön kerekasztal foglalkozott azzal, hogy az emlőrák aktivisták hogyan ismerkedhetnek meg a tudományos eredményekkel, hogy aztán azokat értékelő, következtetéseket megfogalmazó bizottságokban mint „fogyasztók" aktívan részt vegyenek

Ezután a tudományos eredményekre alapozott orvosi ellátás („evidence-based medicine") elősegítése érdekében létrehozott „Cochrane Collaboration" szervezeti felépítését, munkamódszereit ismertető kerekasztal következett. Tizenöt Cochrane Centrumban az orvostudomány különféle szakterületein lefolytatott hozzáférhető randomizált kontrollált vizsgálatok eredményeit szisztematikusan tanulmányozzák, vizsgálják az alkalmazott vizsgálómódszereket, és a levont következtetések megalapozottságát. Az értékelés során a „fogyasztó" (a beteg) szempontjait is felhasználják. A Cochrane Könyvtár előfizetői számára az értékelések teljes anyagát rendelkezésre bocsátja CD-n, interneten, míg mások számára csupán a vizsgálatok rövid kivonata hozzáférhető.

Hogyan lehet a betegellátás színvonalát standardizálni, és azt mindenki számára egyformán hozzáférhetővé tenni? Egyes országokban a megfelelő szakmai fórum által megfogalmazott ajánlás áll rendelkezésre a gyakoribb daganatok – így az emlőrák – ellátására vonatkozóan. A specialista által nyújtott ellátás színvonala magasabb, és a nem specialista által kezelt beteg életkilátásai kedvezőtlenebbek. Hasonlóan, a klinikai vizsgálat keretében nyújtott ellátás jobb. Az Angliában 1990 óta észlelhető emlőrákos mortalitáscsökkenés nagyrészt a multidiszciplináris teamek létrejöttének, működésének köszönhető. A kongresszus szellemének megfelelően a team *McVie* professzor által sorrendben elsőként említett tagja maga a megfelelően tájékoztatott beteg. A konferencia programjából az aktivisták (tovább)képzése érdekében természetesen nem maradhatott ki a legújabb tudományos eredmények ismertetése sem.

Naponta több kiscsoportos „workshop" között lehetett választani, ahol a témában jártas szakemberek irányításával lehetett elmélyülni az Interneten fellelhető emlőrákkal kapcsolatos adatbázisok böngészésében, a Cochrane Könyvtár adatbázisainak használatában. Az érdeklődők módszertani útmutatást kaptak az emlőrákra való figyelemfelhívás érdekében a médiákkal való hatékony együttműködéshez. Különösen a fejlődő országokban nagy gond, hogy a rákot, így az emlőrákot is tabunak tekintik, a megbélyegző betegségről nem beszélnek, titkolják, és a tudatlanság olyan fokú, hogy sokszor a beteg maga sem tudja, hogy előrehaladott betegsége rák. A férj az asszony sorsáról, orvosi gyógykezeléséről pusztán a költség/haszon mérlegelésével dönt. Külön workshop foglalkozott az aktivista lehetőségeivel az emlőrák körüli „csend" megtörésére, amely valljuk be, kisebb-nagyobb mértékben még sok fejlett, közepesen fejlett országban is gondot jelent. Műhelymunkámban folyt az aktivisták szakmai továbbképzése, illetve mód nyílt az aktivistacsoportok helyi gondjainak megbeszélésére.

A konferencián részt vett az NBCC európai testvérszervezete, az Európa Donna is, mely 21 európai és nem európai országban, így Magyarországon is képviselteti magát. Záróakkordként mód nyílt az aktivista csoportok helyi gondjainak megbeszélésére régiók szerint. Bár a magyarországi Rákbetegek Országos Szövetsége képviselői a „kelet-európai" munkacsoportban vettek részt, egyetértettek az európai küldöttekkel abban, hogy összeurópai összefogásra van szükség. Ennek szellemében terveznek egy nemzetközi konferenciát 2000-ben melynek helyszíne Varsó vagy Budapest lesz.

Kahán Zsuzsanna dr.
Gerzsenyi Istvánné

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

HÍREK

Onkológiai Sebészeti Továbbképzés

1. Lymphadenectomia a gasztrointesztinalis tumorok kezelésében
2. Sentinel nyirokcsomó meghatározása az emlőrák és melanoma malignum esetében
3. Multivisceralis medencei reszekciók

Műtéti bemutatások két műtőből (telesurgery, interaktív telekonferencia) és előadások.

Sebész, nőgyógyász, urológus szakorvos jelöltek és szakorvosok részére 1–1 fő részvétele műtétenként.

Maximum: 40 fő

1. nap *1999. szeptember 20.*

Térítési díj: 5000 Ft, Ph. D. hallgatóknak ingyenes

Fővárosi Uzsoki utcai Kórház, Sebészeti-Érsebészeti Osztály, HIETE Oktató Kórháza, Budapest

---

Pályázati felhívás

A **Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Öregdiák Szövetsége** pályázatot hirdet a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen egyetemi vagy főiskolai diplomát szerzett kollégák számára.

A pályázat témakörei:

1. Szent-Györgyi Albert: Az ember és a tudós
2. 100 éve született Bugyi István professzor, a magyar sebészek zseniális nagymestere

A pályázatok benyújtási címe: Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Öregdiák Szövetsége 6720 Szeged, Korányi fasor 10–11.

A pályázat formai követelményei:

A pályázatokat 2 példányban kell beküldeni. Terjedelme maximum 50 oldal (ábrákkal, táblázatokkal, képekkel és irodalmi hivatkozásokkal együtt). A pályázatok formai követelménye: A/4-es ív egyik oldalán maximum 45 sor és soronként maximum 80 leütés (bővebb tájékoztatást telefonon is lehet kérni: 62/455-090). A pályázatokhoz mellékelni kell egy saját névre megcímzett válaszborítékot is.

A benyújtás határideje:

1999. szeptember 14.

Pályázati díjak (a makói Sanitas Bt. és a Kalocsa Város Önkormányzat Kórház-Rendelőintézete támogatásával):

I. díj: 50 000,– Ft

II. díj: 30 000,– Ft

A pályázatok elbírálásának eredményéről a pályázók 1999. szeptember 24-ig értesítést kapnak. A díjak átadása a SZOTE által 1999. szeptember 30-tól október 2-ig megrendezésre kerülő „Szent-Györgyi Napok" keretében történik.

Meghívó

Kedves Egykori Diáktársaink!

Immár hagyománnyá kezd válni, hogy a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen végzett hallgatók kerek évfordulóinak évfolyamtalálkozóin, az Öregdiák Hétvégén, az évfolyamok saját programjai mellett az Egyetem Öregdiák Szövetségének szervezésében lehetőség nyílik az Egyetem legutóbbi eredményeinek, jelenlegi helyzetének megismerésére; az Egyetem létesítményeinek megtekintésére; találkozásra volt tanáraikkal; megismerkedésre a jelenlegi oktatókkal és hallgatókkal; igény szerint sport- és kulturális programok lebonyolítására is. A jelenleg szervezés alatt álló IV. Öregdiák Hétvégére az 1949, 1955, 1959, 1969, 1979 és 1989 években végzett orvos és gyógyszerész évfolyamok hallgatóit hívtuk meg. A közös programok természetesen a közös szervezésben nem érintett volt diáktársaink számára is nyitottak.

A rendezvény időpontja az *1999. október 2–3-i hétvége*, mely az egyetem által 1999. szeptember 30-tól megrendezésre kerülő VI. Szent-Györgyi Napokhoz kapcsolódik.

További kérdésekben szívesen adunk tájékoztatást:

1. Levélben a SZOTE Öregdiák Szövetségének címén: 6720 Szeged, Korányi fasor 10–11. (Fax: 62/454-573, e-mail: vegh@opht.szote.u-szeged.hu).
2. Személyesen a 62/455-090 telefonszámon.

Bízva abban, hogy októberben személyesen is találkozni tudunk:

a SZOTE Öregdiák Szövetség nevében

Dr. Végh Mihály elnök
Dr. Sahin-Tóth István alelnök

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

XIII. ker. Csanády u. elején 40 m^2-es 1 szoba hall, teljesen felújított lakás, orvosi rendelőnek kiadó.
Tel.: 329-4433.

A **Magyar Gastroenterológiai Társaság Asszisztensi Szekciója** az Olympus Hungary Kft. támogatásával *1999. szeptember 9–11.* között rendezi meg asszisztensi továbbképző tanfolyamát Balatonaligán, a Volán Szállóban.

Négy kerekasztal megbeszélés keretében sor kerül az endoscopos vérzéscsillapítás, a gyomor- és vastagbél polypectomia, az ERCP-vel összefüggő operatív technikák, valamint a fertőtlenítés különböző módjainak bemutatására és lehetőség nyílik az eszközök gyakorlati alkalmazására is.

Információ: Dr. Popovics József osztályvezető főorvos, Albert Schweitzer Kórház, Sebészeti Osztály, Endoscopia, 3000 Hatvan, Balassi Bálint u. 16. Telefon: 06-37-341-033, fax: 06-37-341-320.

A **Magyar Gastroenterológiai Társaság Endoszkópos Szekciójának** *1999. évi vándorgyűlése október 8–9-én Szombathelyen.*

Programtervezet:

1. Az endoszkópos ellenőrzés és gondozás indikációi és tervezése (főtéma)
   – fokozottan rákveszélyeztetettek ellenőrzése és gondozása
   – ellenőrzés endoszkópos terápiás beavatkozások után
   – ellenőrzés konzervatív kezelés hatásosságának megítélésére
2. A krónikus pancreatitis kezelésének endoszkópos lehetőségei (főtéma)
3. Haladás az endoszkópos diagnosztikában és terápiában, az 1999. év újdonságai (referátum)
4. Endoszkópos terápiás beavatkozások élő bemutatója (MEDENDO)
5. Csatlakozó előadások és poszterek. Esetbemutatások

Információ: szervezési-technikai kérdésekben (jelentkezés):
INFORMED Alapítvány, dr. Farkas Péter, 9700 Szombathely, Széll Kálmán u. 34/A Tel./fax: 94-317-770,
Tel.: 06-309-697-271
Szakmai és egyéb kérdésekben (előadások bejelentése):
Dr. Döbrönte Zoltán, Vas megyei Markusovszky Kórház, II. sz. Belgyógyászati Osztály, 9700 Szombathely, Markusovszky u. 3. Tel.: 94/515-512,
Fax: 94/327-873
Az előadások bejelentésének, az absztraktok beküldésének határideje: *június 30.*

Konferencia felhívás

Az **Autizmus Kutatócsoport** megrendezi *3. Közép-Európai Szakmai Napját* elsősorban az iskoláskorú autista és autisztikus gyermekek speciális ellátásáról *1999. június 19-én, szombaton,* a SOTE NET-ben.
Jelentkezési lapok igényelhetők az Autizmus Kutatócsoport telefonszámon: 210-4364, 314-2859
Részvételi díj: 3000,– Ft, nappali tagozatos diákoknak: 1500,– Ft, május 31-i befizetés után: 4000,– Ft.
Meghívott előadók az autisztikus állapot szakértői: *Ina van Berekelaen Onnes* (Hollandia) pszichológus-gyógypedagógus, a leideni egyetemi klinika igazgatója, *Kathleen A. Quill* (USA) pszichológus-pedagógus, autizmus-specifikus tanácsadó; *Theo Peeters* (Belgium), pszichológus, az Antwerpen Oplerdingscentrum Autisme igazgatója; *Rutger Jan van der Gaag* (Hollandia) gyermek- és ifjúsági pszichiáter, az utrechti Egyetemi Kórház oktatója, kutatója.

Meghívó

A **Magyar Infektológiai Társaság tudományos ülésére** *1999. június 16. (szerda) 10 óra*
Helyszín: A Magyar Honvédség Központi Kórháza, Tanácsterem (1134 Budapest, Róbert Károly körút 44.)
1. 10.00: Megnyitó (Dr. Ternák Gábor – elnök)
Üléselnökök: *Dr. Mészner Zsófia, Dr. Rókusz László*
2. 10.10: A klinikai epidemiológia mint önálló tudományág
Prof. Dr. Losonczy György (az előadást felolvassa Dr. Szalka András)
3. 10.40: Diagnosztikai nehézségek varicella encephalitisben
Dr. Liptai Zoltán (Fővárosi Szt. László Kórház I. sz. Gyermekosztály)
Dr. Mészner Zsófia (Fővárosi Szt. László Kórház I. sz. Gyermekosztály)
Dr. Kulcsár Andrea (Fővárosi Szt. László Kórház I. sz. Gyermekosztály)
Dr. Rédey Edit (Fővárosi Szt. László Kórház Microbiológia)
Dr. Barsi Péter (OPNI-MR laboratórium)
4. 11.00: Két zoonosis egyidejű előfordulása ugyanabban a betegben
Dr. Péterfi Zoltán, Dr. Nemes Zsuzsanna (Baranya Megyei Kórház, Infektológiai Osztály, Pécs)
11.15–11.45-ig Szünet
Üléselnökök: *Dr. Kissik Imre, Dr. Schneider Ferenc*
5. 11.15: Streptococcus bovis haemocultura pozitivitás klinikai megítélése
Dr. Kovács Gábor, Dr. Petrovicz Edina (Fővárosi Szt. László Kórház)
6. 12.00: A hepatitis G, mint ritka hepatitis előfordulása osztályunkon
Dr. Szabó Júlia, Dr. Kerekes Kata (Baranya Megyei Kórház, Infektológiai Osztály, Pécs)
7. 12.15: Az utóbbi 1 évben előforduló Salmonella septicaemia osztályunk beteganyagában
Dr. Kiss Gabriella (Baranya Megyei Kórház, Infektológiai Osztály, Pécs)
12.45–13.30-ig Vezetőségi ülés

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

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 395-4922/183-as telefonszámon.

Belgyógyász, ált. orvostan, háziorvos szakorvosokat keres részmunkaidőbe az ország egész területéről, székesfehérvári magánügyeleti szolgálat. Exkluzív munkakör – teljesítményarányos bérezés. Szakmai önéletrajzzal mellékelt fényképes jelentkezéseket várunk az „Inspekcio" 6701 Szeged, Pf. 2422 címre.

Kisteleki Egészségügyi Közhasznú Társaság ügyvezető igazgatója (6760 Kistelek, Kossuth u. 19.) pályázatot hirdet az alábbi állásokra:
– *szülész-nőgyógyász szakorvos,*
– *fül-orr-gégész szakorvos.*
Pályázati feltétel:
– orvosi diploma
– szakorvosi oklevél
– önéletrajz
– erkölcsi bizonyítvány
– UH jártasság (szülész-nőgyógyász szako.)
Bérezés: megegyezés szerint
Pályázati határidő: megjelenést követő 28 napon belül.
Pályázat benyújtása: Dr. Vígh József ügyvezető igazgató úrhoz (6760 Kistelek, Kossuth u. 19.) Tel.: 62-259-611

A **Budapesti Mentőszervezet** *orvos munkatársat* keres *fő-*, illetve *részfoglalkozásban* is az ellátási területén működő felnőtt sürgősségi, háziorvosi ügyeletekbe.
Jelentkezés személyesen, Budapest V., Markó u. 22. II. emelet titkárságon.

A **Fővárosi Önkormányzat Visegrádi Rehabilitációs Szakkórháza** (2026 Visegrád, Gizella-telep) főigazgatója pályázatot hirdet a *mozgásszervi rehabilitációs osztályára reumatológus és/vagy neurológus szakvizsgával,* ill. egyéb mozgásszervi ellátással kapcsolatos képzettségű *szakorvos részére.*

Munkába járáshoz Budapestről intézeti mikrobuszjárat biztosított, de szükség esetén szolgálatilakás-lehetőség is számításba jöhet.
A pályázatokat az intézet címére, dr. Radnai Zoltán főigazgatóhoz lehet benyújtani, információt a 26-397-012 telefonszámon kaphatnak.

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet** (Budapest, II. Frankel Leó u. 25–27. 1027) 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.

Pályázatok benyújtásának határideje: a megjelenéstől számított 30 nap.
A pályázatokat a fenti címre kérjük benyújtani dr. Bálint Géza főigazgató főorvosnak.

Az **EuroCare Egészségügyi Szolgáltató Rt. 1. sz. Dialízisközpontja** (1115 Budapest, Tétényi út 12–16.) pályázatot hirdet a belgyógyászat és nephrologia iránt érdeklődő *kezdő orvos, valamint belgyógyász, illetve nephrologus szakorvosjelölt* vagy szakorvos részére, a Dialízisközpontban megüresedett orvosi állásra.
Pályázati feltétel az általános orvosi diploma.
A pályázathoz csatolandó szakmai önéletrajz, orvosi diploma másolat (esetleg szakvizsga bizonyítvány másolat). MOK tagsági igazolvány másolat, 1 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.
A pályázatokat a fenti címre kérjük benyújtani. Dr. Kiss István orvosigazgatónak.
Pályázati határidő: *1999. június 30.*

Magánklinika keres VEGA módszer (elektroakupunktúrás módszer) elsajátítására, illetve alkalmazására belgyógyászati vagy ált. orvosi szakvizsgával rendelkező orvost főállásba.
Részletes információ: Czugler Annamáriánál: 06-30-9310-7711-es vagy 275-1455-ös telefonon.

A **Szent Rókus Kórház és Intézményei** főigazgatója pályázatot hirdet *orvosi állásra Belgyógyászati Osztályra.*
Feltételek: Szakvizsgával rendelkező szakorvos vagy szakvizsga előtt álló belgyógyász orvos részére.
Illetmény: KJT szerint.
Az állás azonnal betölthető, a hirdetés megjelenésétől számítva 2 héten belül fogadjuk a pályázatokat.
Jelentkezés: Humánpolitikai osztály, Kajus Katalin, Humánpolitikai osztályvezető
1085 Budapest, Gyulai Pál u. 2.

Budapesti Kórház Gyermekosztálya ügyeleti szolgálat ellátásra orvost keres. Bérezés megegyezés szerint.
Tel.: 269-4263

Nógrád Megye Önkormányzatának **„Madzsar József" Kórház-rendelőintézete** (3100 Salgótarján, Füleki út 64.) pályázatot hirdet *Központi Laboratóriumába vegyész, vegyészmérnök biológus, gyógyszerész* részére.
Pályázati feltétel: szakirányú végzettség.
Illetmény és lakás megbeszélés tárgyát képezi.

Szabó Márta dr.
főigazgató

A **Fiatalkorúak Büntetés-végrehajtási Intézetének** igazgatója (Tököl, Rackevei út 6.) az egészségügyi osztályra *orvos* felvételét hirdeti, lakás biztosításával.
Érdeklődni Utasi Miklós mb. személyügyi osztályvezetőnél lehet az alábbi telefonszámon: 06-24-489-700

A **Büntetésvégrehajtás Központi Kórház** (Tököl) főigazgató főorvosa *sebészorvos munkatársat* keres.
A munkába járás az intézet saját autóbuszaival Budapestről és környékéről megoldott.
Érdeklődni dr. Brenkus Tamás osztályvezető főorvosnál lehet az alábbi telefonszámon: 06-24-489-702

A **Mátrai Állami Gyógyintézet** (3233 Mátraháza) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet a mátraházi egység *Pulmonológiai Osztályaira két fő orvosi állás* betöltésére.
Az állások szakképesítés nélkül is betölthetők.
Bérezés a jelenleg érvényben lévő KJT szerint történik, a gyakorlati idő és a képesítés figyelembevételével + 13 500,– Ft munkahelyi pótlék.
A lakás megbeszélés tárgyát képezi.
Az állások azonnal betölthetők.
Pályázatokat az alábbi címre kérjük megküldeni 30 napon belül: Mátrai Állami Gyógyintézet főigazgató főorvos 3233 Mátraháza

Megújult, kellemes környezetben kínáljuk a Springer Orvosi Kiadó (és jogelődje, a Springer Hungarica Kiadó) magyar nyelvű kiadványait, az Orvosi Hetilap egyes számait. Keressen fel bennünket a Budapest VIII., Múzeum utca 9. szám alatt.
Nyitva tartás: munkanapokon 9 és 17 óra, pénteken 9 és 14 óra között.

Springer Orvosi Kiadó munkatársai

MEGJELENT

BMJ
1999. évi 1. szám

Alain Gregoire: Zöld út a kék tablettának
Anne McFadyen, Julia Gledhill, Barry Whitlow, Demetrios Economides: Ultrahangszűrés az első trimeszterben
Munther I. Aldoom, Sakhawat H. Rahman: Dohányzás és stroke: ok-okozati összefüggés
Carl Eric Mogensen: Magas vérnyomás és vércukorszint II. típusú diabetesben: kettős veszély
Philip F. M. Smith: Serdülőkori epilepszia
Martin Othinga: Humán albumin alkalmazását követő többletmortalitás súlyos betegeknél
G. Evans, I. Greaves: A microalbuminuria mint az állapotalakulás jelzője
Tom Jefferson: A védőoltások mellékhatásai: vélt vagy valódi veszélyek?
Igyunk tejet! • Részeges egerek • Szűrni vagy nem szűrni? • Vancomycinrezisztens Staphylococcus bukkant fel
UK Prospective Diabetes Study Group: Az atenolol és a captopril hatékonysága a macro- és microvasclaris szövődmények kockázatának csökkentésében II. típusú diabetesben (UKPDS 39)
Enrico Bernardi, Paolo Prandoni, Anthonie W. A. Lensing, Giancarlo Agnelli, Giuliana Guazzaloca, Gianluigi Scanapieco, Franco Piovella, Fabio Verlato, Cristina Tomasi, Marco Moia, Luigi Scarano, Antonio Girolami (Multicentre Italian D-dimer Ultrasound Study Investigators Group): D-dimer-próba a ultrahangvizsgálat mellett mélyvénás thrombosis gyanúja esetén (prospektív kohorszvizsgálat)
Martin Burtscher, Rudolf Likar, Werner Nachbauer, Michael Philadelphy: Acetilszalicilsav-profilaxis nagy magasságban a fejfájás ellen: randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat
Karen Fairhurst, Guro Huby: A vizsgálati eredményektől a gyakorlati alkalmazásig: hogyan ismerkedtek meg a családorvosok a statinokra vonatkozó bizonyítékokkal és hogyan építették be ezeket saját gyakorlatukba a hypercholesterinaemia kezelésében (kvalitatív vizsgálat)
Catherine Baxter, Roger Jones, Laura Corr: A lipidszintet csökkentő gyógyszerek alapellátásbeli rendelésének eltérései és időbeli változásának elemzése
Morgan Feely: Rendszeres összefoglaló: Az epilepszia gyógyszeres kezelése
Alan E. H. Emery: Rendszeres összefoglaló: Izomdystrophiák
Robin A. Weiss: Az orvostudomány jövője, a jövő orvostudománya: Xenotranszplantáció
J. A. den Boer: A szociális fóbia epidemiológiája, felismerése és kezelése
Clare Moynihan: Mindennapi elméleteink: A férfiasság elméletei
Amir Zaidi, Peter Clough, Bruce Scheepers, Ádam Fitzpatrick: A hét tanulsága: Terápiarezisztens epilepszia vagy konvulzív syncope?
Sally M. Kerry, J., Martin Bland: Statisztikai alapok: Mintaelemszám véletlen csoportbesorolású vizsgálat esetén
Sally M. Kerry, J. Martin Bland: Statisztikai alapok: A csoporton belüli korrelációs együttható véletlen csoportbesorolás esetén

---

Diabetologia Hungarica
1999. évi 1. szám

Dr. Wittmann István, Dr. Wagner Zoltán, Dr. Wagner László, Dr. Mazák István, Dr. Nagy Judit: A nem-enzimatikus glikáció szerepe az öregedés, az atherosclerosis és a diabeteses nephropathia patofiziológiájában és klinikai képének kialakulásában
Dr. Winkler Gábor, Dr. Kerényi Zsuzsa, Dr. Tamás Gyula: A metformin helye a 2. típusú diabetes differenciálterápiájában
Dr. Huszka Marianna, Dr. Káplár Miklós, Dr. Rejtő László, Dr. Palatka Károly, Dr. Udvardy Miklós: Csökkent intravascularis endothel eredetű NO (nitrát/nitrit)-termelés összefüggése az endothelkárosodással és a fokozott thrombocyta-aktivációval diabetes mellitusos betegekben
Dr. Suba Ilona, Dr. Halmos Tamás, Dr. Kautzky László, Dr. Szilágyi Ruth, Jakab Ágnes: Proinzulin-vizsgálatok metabolikus X-szindrómában, elhízásban, kóros glukóztoleranciában és egészséges egyénekben
A diabetes mellitus kórismézése, kezelése és gondozása
Sebők Anita: Helyzetkép a hazai önkéntes diabetes klub mozgalomról
Wolffenbuttel, Bruce H.R., Landgraf, R.: A repaglinid- és a glyburid-kezelés egyéves összehasonlító multicentrikus randomizált kettős vak vizsgálata 2. típusú diabeteses betegekben
Parring, H., Tarnow, L., Nielsen, F., Rossing, P., Mandrup-Poulsen, T., Sterby, R., Nerup, J.: A cyclosporin nephrotoxicitasa 1. típusú cukorbetegségben szenvedőkben. 7 éves követéses tanulmány
Lindsay, R., Little, J., Jaap, A., Padfield, P., Walker, J., Hardy, K.: A diabeteses nephropathia összefüggést mutat a familiáris stroke fokozott kockázatával
Relimpio, F., Pumar, A., Losada, F., Mangas, M. A., Acosta, D., Astorga, R.: Több inzulin- vagy metforminkiegészítés? – Rossz anyagcsere-állapotú, inzulinnal kezelt 2. típusú cukorbetegségben szenvedők nyílt, randomizált vizsgálata
Kong, M-F., Horowitz, M., Jones, K. L., Wishart, J. M., Harding, P. E.: A diabeteses gastroparesis természetes kórlefolyása
Roper, N. A., Bilous, R. W.: A lipohypertrophia megszűnése rövid hatású inzulinról Lispro inzulinra való áttéréskor

---

Lege Artis Medicine
1999. évi 3. szám

dr. Keglevich Tibor, dr. Benedek Erika, dr. Gera István: A kalciumcsatorna-blokkolók okozta ínyhyperplasia
dr. Kiss János, dr. Gamal E. Mohamed, dr. Altorjay Áron, dr. Metzger Péter: Hol tart és merre halad a laparoszkópia? – A laparoszkópos sebészet térhódítása és dilemmái
dr. Lengyel Mária: Az echokardiográfia szerepe akut szívelégtelenségben
dr. Bender Tamás, dr. Bariska János, dr. Rojkovich Bernadette, dr. Bálint Géza: Az etofenamat iontoforézissel elérhető szintje a szérumban és a synovialis folyadékban
dr. Kerényi Zsuzsa, dr. Tamás Gyula: Áttörés a 2. típusú diabetes mellitus kezelésében – A United Kingdom Prospective Diabetes Study
Nicolas Roche: Tüdőgyógyászat
dr. Varró Vince: Kik lehetnek egy biomedicinális közlés szerzői? – Elvi egyetértés és gyakorlati nézetkülönbségek
dr. Hajtman Béla: A biostatisztika alapjai III.
Magyar szerzők külföldi szakfolyóiratokban publikált közleményeinek magyar nyelvű kivonatai
dr. Matos Lajos (szerk.): PEPI
dr. Nagy Júlia: Egy biztosító, több biztosító az egészségügyi alapszolgáltatásokra? – Közép-európai illúziók, elkerülhetetlen realitások I.
dr. Belizca Éva: Konszenzuskonferencia az eljárásleírások fogalmi rendszerének tisztázására
dr. Bálint Géza: Elfogadjon-e ajándékot a betegeitől az orvos?
Nagy András László: Gyógyszerár-támogatások és rendszertechnikák
dr. Jakab Tibor, dr. Martin Zoltán: Egyes egészségügyi ellátások visszautasításának jogszabályi feltételei I.
dr. Grabarits István: Gyógyszerészeti reformtörekvések 1848-ban
Szemethy Imre rajzai
dr. Végh János: Domborművek egy reneszánsz kórház homlokzatán
Malina János: Joseph Haydn robusztus egészsége

Gyógyszereink
1998. évi 6. szám

Nemesánszky Elemér dr.: Májbetegségek viszketésének terápiás lehetőségei
Rihmer Zoltán dr., Bartkó György dr.: Új antidepresszívumok és antipszichotikumok
Marianne Foldvari, PhD: A liposzómák alkalmazása az orvostudományban

Lombay Béla–Szabó László–Csízy István: **Képalkotó eljárások a gyermekkori húgyúti betegségek diagnosztikájában**

A szerzők húsz év tapasztalatait gyűjtötték össze ebben a kötetben. A kórképek rövid összefoglalásán és az esetismertetéseken kívül diagnosztikus és terápiás protokollokkal igyekeznek segíteni a mindennapi gyakorlati munkát. 160 esetük bemutatásával elemzik a hagyományos és legújabb képalkotó 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 megrendelhető és kapható a kiadónál, az orvosi könyvesboltokban, Budapesten már három helyen a Springer-hálózatban **(Kapás utca 22., Kútvölgyi út 4., a megújult kiadói boltban, a Múzeum utca 9. alatt),** *továbbá legújabb árusítóhelyünkön,* **Kecskeméten, a Könyv Shopban (Kőhíd utca 17. Tel/fax: 76/484-767).**

Springer Orvosi Kiadó
1088 Budapest, Múzeum utca 9.
Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.
Telefon: 266-0958, *fax:* 266-4775
E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu

Springer

Megrendelőlap
(OH 99/23.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem a *Lombay–Szabó–Csízy:* **Képalkotó eljárások a gyermekkori húgyúti betegségek diagnosztikájában** ..... példányban, 3500,– Ft/pld. áron.,

A megrendelő neve: .....

Szállítási cím: .....

A számla címzettje: .....

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

..... aláírás

OH-QUIZ

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

Indoklások:

LXXXVI/1. B. A felnőttkori respiratorikus distress szindroma (ARDS) a kapilláris integritás károsodásával kezdődik, és folyadék, fibrin, protein alveolusba történő extravasatiojához vezet. Az ún. „nedves tüdő" alakul ki, csökkent compliance. Súlyos hypoxia lesz a következménye az extrém ventillációs/perfúziós zavarnak. Tachypnoe, mellkas rtg-képen foltos, diffúz infiltratio látszik, csökkent tüdővolumen jellemző, rendszerint specifikus fizikális eltérés nélkül.

LXXXVI/2. C. Lezajlott asthma bronchiales roham után a residualis volumen megnő. A beteg bronchodilatatorra reagál, de kóros a csúcs kilégzési áramlás, fokozott a tüdő compliance, csökken a diffúziós kapacitás.

LXXXVI/3. B. Laringospasmus az anaphylaxiás roham kapcsán előfordul, azonban ez *nem* komponense az asthma bronchiales attacknak, ahol bronchusspasmus, nyákretentio, a légutak gyulladása és oedemája jellemző.

LXXXVI/4. C. Tüdőembóliában *nem* jellemző a hyperkapnia, a jelentős jobbszívfél-elégtelenség és hypoxia mellett hiperventilláció fordul elő.

LXXXVI/5. A A pulmonalis angiographia a legspecifikusabb eljárás a tüdőembólia igazolására. Ha normális a ventillációs- és perfúziós scintigraphia, normális az arteriás vérgáz lelet és az alveolaris-arterialis PO_2 érték is, nem valószínű a tüdőembólia.

LXXXVI/6. C. A krónikus obstructiv tüdőbetegség mindkét formájában jelentős a dyspnoe.

LXXXVI/7. B. A cystás fibrosis autosomalis recessiv öröklődést mutat, negatív családi anamnézis mellett még lehet a gyermek beteg. A leggyakoribb halálok a légzési elégtelenség.

LXXXVI/8. E. Bradycardia nem jellemző tüdőembóliára.

LXXXVI/9. D. Systemás lupus erythematosushoz társulhat fokozott vérlemezke szétesés következtében kialakuló thrombocytopenia.

LXXXVI/10. B. Willenbrand-betegségben nem fordul elő megnyúlt protrombinidő.

LXXXVII. sorozat

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

LXXXVII/1. Vashiányos anaemiára jellemző, *KIVÉVE:*
A. a csontvelői vasfestés negatív eredményt adhat
B. alacsony serum ferritin szint
C. hyprochromiás vörösvérsejtek
D. vasbevitelre jó válasz 1 hónapon belül
E. megaloblast szaporulat a csontvelőben

LXXXVII/2. Graft-versus-host betegségben gyakran érintett szervek, *KIVÉVE:*
A. bőr
B. gastrointestinalis tractus
C. máj
D. szív

LXXXVII/3. A thrombocyták funkciókárosodásához vezet, *KIVÉVE:*
A. urémia
B. haemophilia
C. aszpirin
D. von Willenbrand-betegség

LXXXVII/4. A polycytaemia vera, az essentialis thrombocytaemia, és a CML szövődménye egyaránt lehet, *KIVÉVE:*
A. köszvény
B. splenomegalia
C. vérzés, vagy thrombosis
D. akut leukaemiába való progressio
E. spontán súlyos infectio

LXXXVII/5. Immunthrombocytopeniára jellemző, *KIVÉVE:*
A. csontvelői megakaryocyta szaporulat
B. thrombocyta-asszociált antitest
C. igen jelentős splenomegalia
D. thrombocyta élettartam megrövidülés

LXXXVII/6. Disseminált intravascularis coagulopathia (DIC) hátterében előforduló kóros állapotok, *KIVÉVE:*
A. Gram-negatív bacteriaemia
B. amnionfolyadék embolia
C. többszörös trauma
D. promyelocytás leukaemia
E. thrombolyticus kezelés

LXXXVII/7. Haemolysisre utaló eltérések, *KIVÉVE:*
A. alacsony serum haptoglobin szint
B. reticulocytosis
C. LDH emelkedés
D. microcytosis
E. rövidült vvt-élettartam

LXXXVII/8. Hodgkin-kór kezelésének komplikációja lehet, *KIVÉVE:*
A. hányás
B. alopecia
C. sterilitás
D. microangiopathiás haemolysis
E. akut leukaemia kockázata megnőhet

LXXXVII/9. Hodgkin-kórban melyik esetben nem szükséges az exploratív laparotomia és splenectomia
A. I. stádium, mediastinalis érintettséggel
B. II. A stádium, nyaki és mediastinum lokalizációval
C. II. B stádium, mint fent
D. IV. A stádium, mint fent

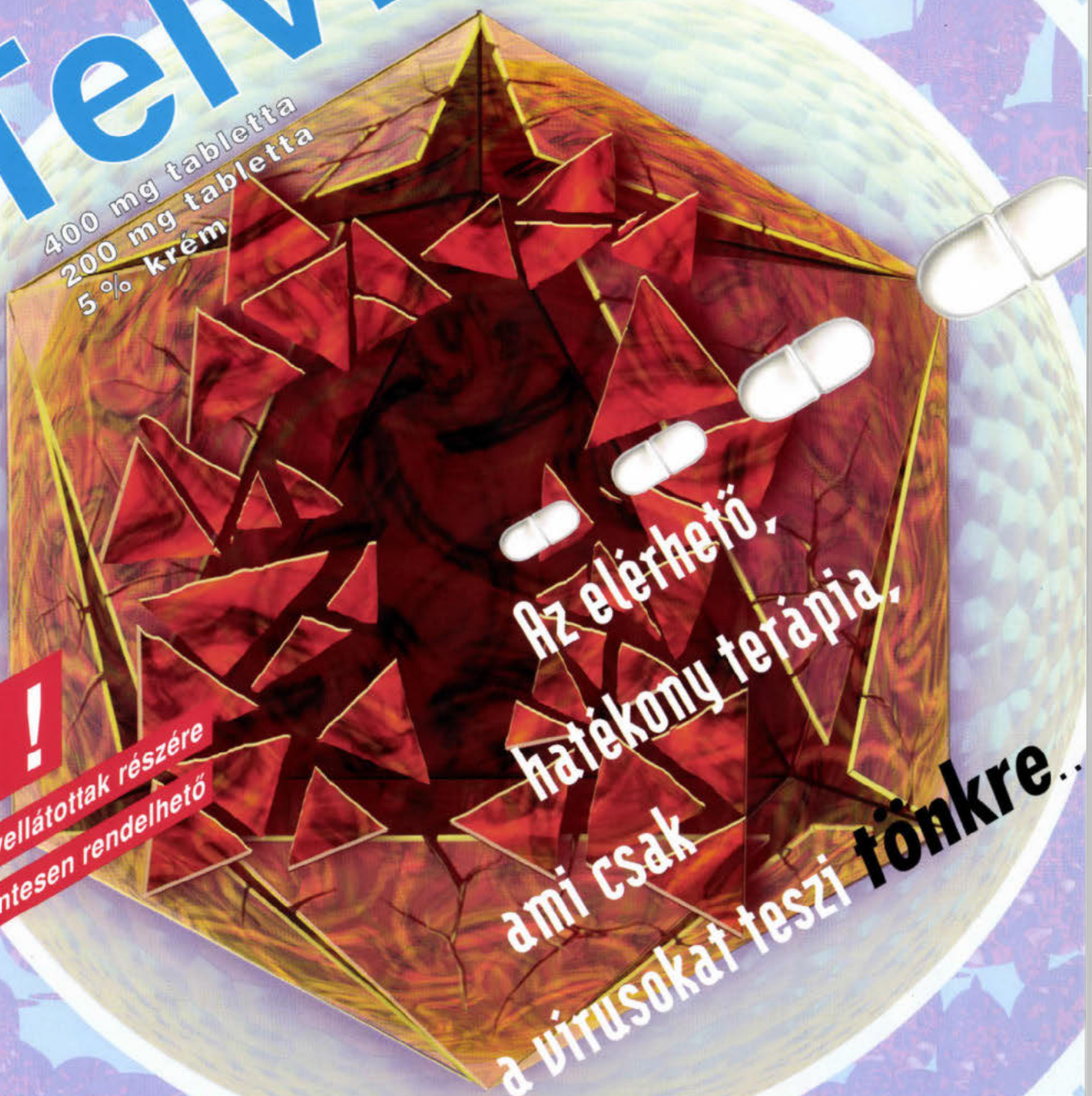
LXXXVII/10. A myeloma multiplex komplikációja lehet, *KIVÉVE:*
A. osteolyticus csontlaesiok
B. veseelégtelenség
C. hyperviscositas
D. recurraló bacterialis infekciók
E. szívelégtelenség

A megfejtések beküldési határideje *1999. június 15.*
(A megfejtések levelezőlapon küldhetők be a Hetilap szerkesztőségébe: Budapest, Pf.: 94. 1327)
A helyes választ beküldők között egy jutalomkönyvet sorsolunk ki.
A helyes megoldást (némi indoklással) a következő havi feladvánnyal együtt, a könyvet nyert kolléga nevét következő havi második számunkban közöljük.

Telviran®

aciklovir

400 mg tabletta
200 mg tabletta
5 % krém



ÚJ !

Közgyógyellátottak részére térítésmentesen rendelhető

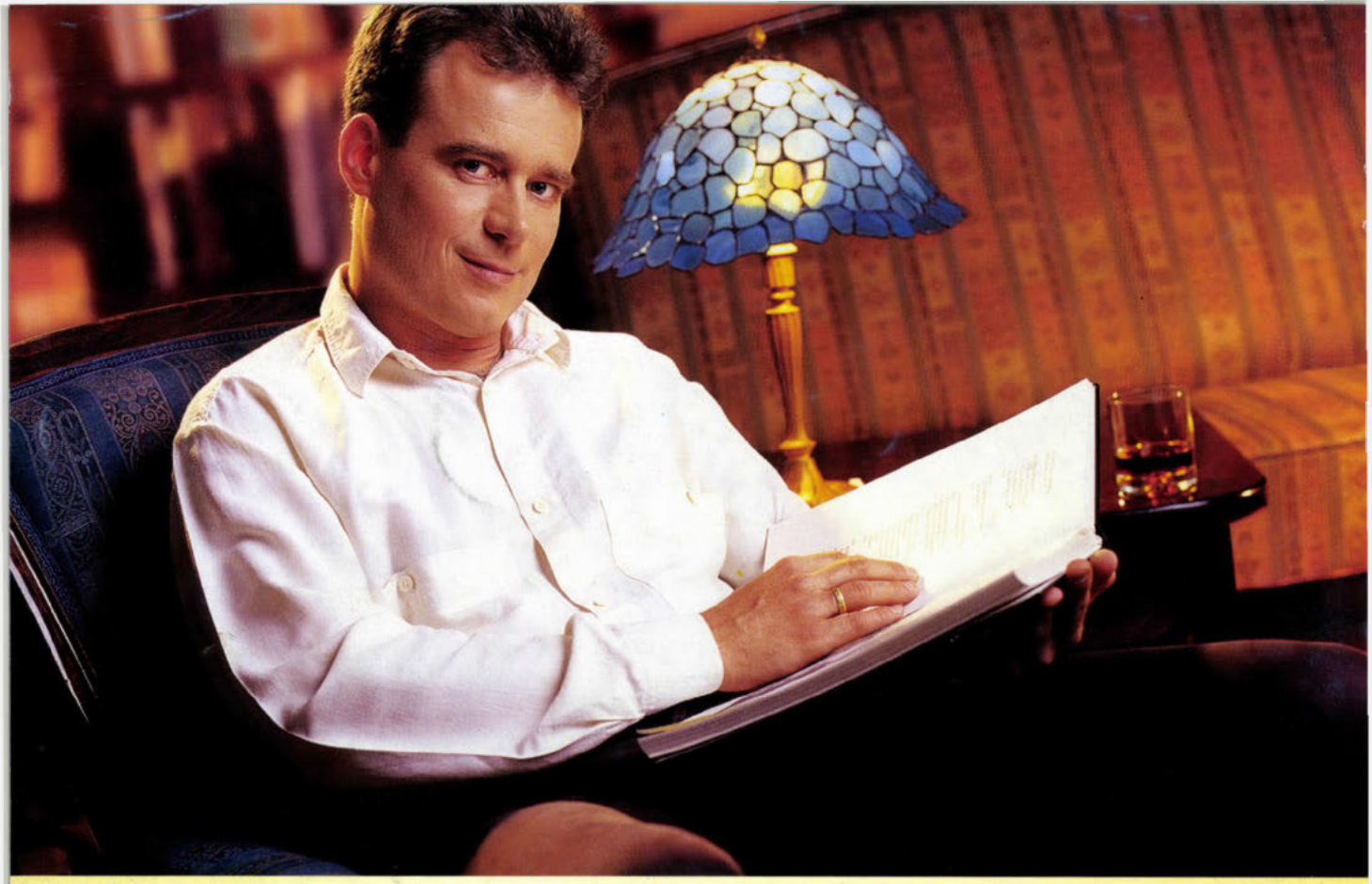
Az elérhető, hatékony terápia, ami csak a vírusokat teszi tönkre..

További információ

EGIS

EGIS Gyógyszergyár Rt.
Termék Osztály
tel :260-2282 fax: 265-2192

Kérjük olvassa el az alkalmazási előírást!



Mit tehet egy fogamzásgátló tabletta egy férfiért?

Sokat, ha az illető nőgyógyász!

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

SCHERING fogamzásgátlás

Biztonságban éjjel-nappal.

U 051H

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

1999. június 13.
140. évfolyam 24. szám

295 Ft

Orvosi Hetilap

24

99

A rosszindulatú daganatok gyógyszeres terápiájának irányelvei: A citosztatikumok hatékonyságának feltételei
Jeney András dr., Kralovánszky Judit dr. 1339

TERÁPIÁS ELJÁRÁSOK

Percutan endoscopos gastrostomia: 3 év tapasztalatai
Taller András dr., Horváth Emília dr., Harsányi László dr., Kótai Zsuzsa dr., Simig Mária dr., Iliás Lajos dr. 1347

TERÁPIÁS KÖZLEMÉNYEK

Zafirlukast alkalmazása enyhe-középsúlyos asthma bronchialéban szenvedő betegekben
Naményi Miklós dr., Puha Katalin dr., Pánczél Gyula dr., Mikó Péter dr., Fäller Károly dr., Dér Klára dr. 1353

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

A diabetes mellitusban szenvedő nők ischaemiás szívbetegségének epidemiológiai jellemzői
Orosz István dr. 1357

ÚJABB MŰTÉTI ELJÁRÁSOK

Truncus arteriosus communis primer rekonstrukciója csecsemőkorban, méretre alakított pulmonalis homograft felhasználásával
Hartyánszky István dr., Kádár Krisztina dr., Prodán Zsolt dr., Székely Andrea dr., Tamás Csaba dr. 1361

HORUS

Gróf dr. Klebelsberg Kuno (1875–1932)
Hencz Péter dr. 1365

Id. Prof. Dr. Veress Ferenc, a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Bőrklinikájának első igazgatója
Simon Miklós dr. 1369

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA 1373

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1377

KÖNYVISMERTETÉSEK 1387

MEGJELENT 1389

GYÓGYSZER HÍRADÓ 1390

HÍREK 1391

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1392

Springer

Markusovszky Alapítvány

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORV. HETIL. HU ISSN 0030–6002 140 (1999) 24 • 1337–1392 • Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica

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 elkezdeni, 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

Hungarian Medical Journal

June 13, 1999. Volume 140. No. 24.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Principles of drug therapy in malignant tumours: Determinants of the efficacy of cytostatic agents
Jeney, A., Kralovánszky, J. 1339

NEWER THERAPEUTIC METHODS

Percutaneous endoscopic gastrostomia: 3 years experiences
Taller, A., Horváth, E., Harsányi, L., Kótai Zs., Simig, M., Iliás, L. 1347

THERAPEUTIC STUDIES

Zafirlukast therapy in patients with mild to moderate asthma bronchiale
Naményi, M., Puha, K., Pánczél, Gy., Mikó, P., Fäller, K., Dér, K. 1353

REVIEW OF LITERATURE

Epidemiological relations of female gender, diabetes mellitus and cardiovascular disease
Orosz, I. 1357

NEWER SURGICAL METHODS

Repair of truncus arteriosus in infancy used modified pulmonary homograft
Hartyánszky, I., Kádár, K., Prodán, Zs., Székely, A., Tamás, Cs. 1361

HORUS

Earl. dr. Kuno, Klebelsberg (1875–1932)
Hencz, P. 1365

Sr. Prof. Ferenc Veress, the first director of Department of Dermatology of Szent-Györgyi Albert Medical University
Simon, M. 1369

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL AT ONE TIME AND TODAY 1373

FROM THE LITERATURE 1377

BOOK REVIEWS 1387

PUBLISHED PAPERS 1389

DRUG NEWS 1390

NEWS 1391

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 24. szám – 1999. június 13.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board
Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

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

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

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

Elnök – President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.
A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: http: // www. pro-patiente. hu
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 99. 5625
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 – ISSN 0030–6002

ELMÉLETI TOMB KÖZOS KÖNYVTÁRA

Dynalgic

Ha nagyon fáj...

Amikor a minor analgetikum kevés

Fejfájás, fogfájás, menstruációs és egyéb fájdalmak. Influenzát, megfázást kísérő rossz közérzet, láz. Felnőtteknek naponta 1-4 (legfeljebb 6 tabl.-ig). Gyermekeknek 12-15 év között naponta egy vagy két tabletta. 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.**

Bride

Laboratoire BRIDE - France

Bővebb információk:
PDP Pharma Kft. Tel./Fax: 213-2072, 212-9640

A rosszindulatú daganatok gyógyszeres terápiájának irányelvei: A citosztatikumok hatékonyságának feltételei

Jeney András dr.[1] **és Kralovánszky Judit dr.**[2]

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, I. sz. Pathologiai és Kísérleti Rákkutató Intézet (igazgató: Szende Béla dr.)[1]
Országos Onkológiai Intézet, Budapest, (főigazgató: Kásler Miklós dr.)[2]

A daganat elleni gyógyszeres terápia sikerét jelentősen befolyásolja a citosztatikumok megfelelő adagolásban és ütemben történő alkalmazása. Ehhez azonban ismerni kell az egyes citosztatikumok hatékonyságát meghatározó tumorbiológiai, farmakokinetikai, farmakobiokémiai és molekuláris biológiai tényezőket. Jelen közlemény áttekintő tájékoztatást kíván nyújtani a daganatos beteget kezelő orvosoknak a közismerten alkilező, antimetabolit, topoizomeráz gátló, és antimitotikus csoportokba sorolt citosztatikumok hatásmechanizmusáról. Hangsúlyozást nyer az a körülmény, hogy a jelenleg rendelkezésre álló citosztatikumok a sejtproliferáció gátlói és nem rendelkeznek specifikusan a tumorsejtre irányuló hatással, támadási pontjuk a sejt-életciklus molekuláris mechanizmusának valamelyik pontja, amely nem mutat qualitativ eltérést a normál és a tumorsejtek között. A szelektív daganatgátló hatás feltételei igen változatosak lehetnek a különböző citosztatikumok esetében, a DNS támadási pontú és az antimetabolitok hatásának a kialakulásához elengedhetetlen nagyobb mértékű aktiválódásuk és a helyreállító folyamatok (repair) elmaradása a tumorsejtekben. A hatásmechanizmus ismeretében megérthetjük a citosztatikumok hatásának elmaradását és felvilágosítást kaphatunk azokról a tumorbiológiai sajátosságokról, amelyek szükségesek a citosztatikumok optimális terápiás hatásához. Az elmúlt években beigazolódott, hogy a farmakokinetikai és a farmakobiokémiai ismeretek birtokában jelentősen lehet fokozni a citosztatikumok hatékonyságát anélkül, hogy az a beteget megterhelné.

Kulcsszavak: citosztatikumok osztályozása, hatásmódjuk, hatékonyságuk feltételei

Principles of drug therapy in malignant tumours: Determinants of the efficacy of cytostatic agents. Successful therapy with the anticancer cytostatic agents are remarkably dependent on the appropriate dosage and schedules of the treatment. To this end however it is highly important to have insights into the tumorbiological, pharmacokinetics, pharmacobiochemical and molecular-biological factors which underline the efficacy of the cytostatic agents. The present communication intend to provide a comprehensive survey for the medical doctors attending cancer patients concerning the mode of action of those anti tumour agents traditionaly classified as alkylating agents, antimetabolites, topoisomerase inhibitors, and antimitotic agents. It will be emphasized that the currently available agents show no specific action on the malignant cells because they are inhibitors of cell proliferation and target certain molecular mechanism implicated in the cell cycle. The basis for the relatively selective antitumour action are rather different for the various cytostatic agents, nevertheless the differential activation and also the repair capacity in the tumour and in the normal organs offer an explanation for the agents acting directly or indirectly on DNA. Knowledge of the mode of action of the cytostatic agents offer not only a better understanding for their therapeutic failure but gives guidelines for those tumorbiological features which are necessary for their efficacy. In the last years substantial data have accumulated which indicate the possibility to improve the therapeutic action by modulating the pharmacokinetic or the pharmacobiochemical determinants of the antitumour drug action.

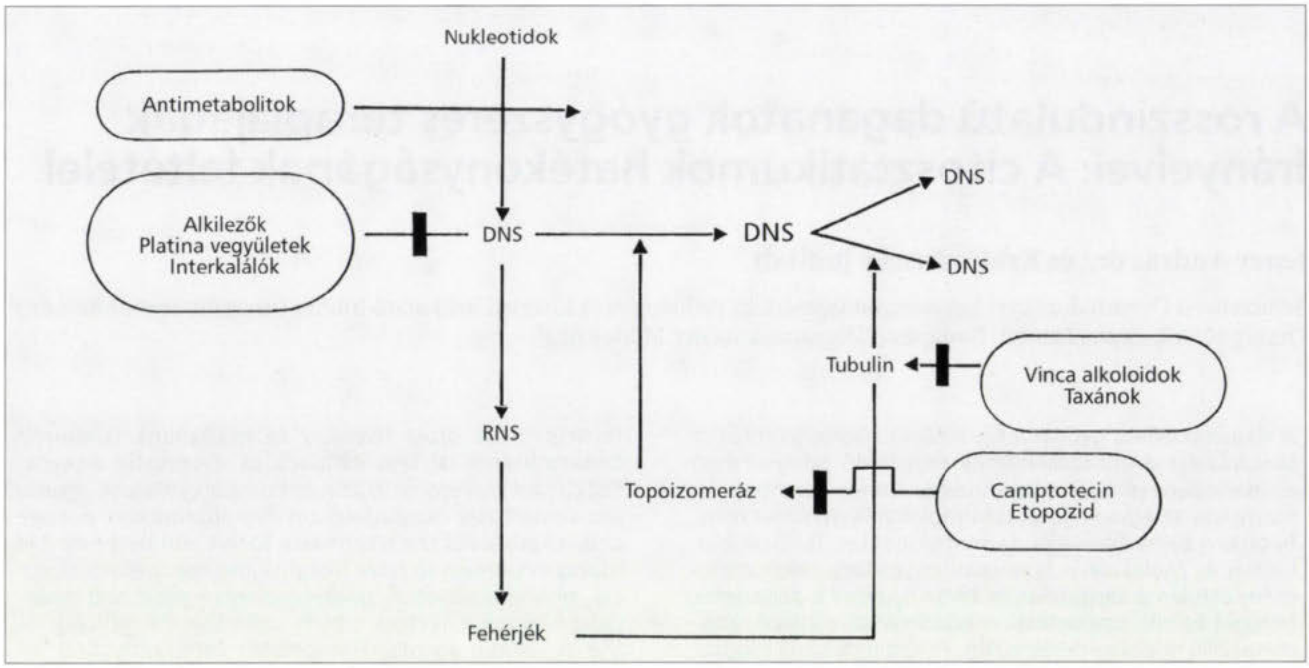
Key words: cytostatic drugs: classification, mode of action, determinants of efficacy

1. A sejtproliferációra irányuló daganatterápia

Citosztatikumoknak nevezzük azokat a gyógyszereket, melyek alacsonyabb koncentrációban gátolják a sejtproliferációt a tumorban, mint a szervezet állandóan osztódó, megújuló, egészséges szöveteiben. A daganatos megbetegedések etiopathogenesiséről kialakított felfogás meghatározó szerepet játszott a ma már 55–60 tagból álló gyógyszercsalád kifejlesztésében, mivel a pathologiai ismeretek útmutatást adnak a gyógyszerkutatás irányára és támpontot nyújtanak a farmakológiai értékmérő módszerek fejlesztésére is. „A daganatok mibenléte, lényeges tulajdonságaik" ismertetésekor Buday Kálmán 1928-ban megjelent tankönyvében igen pontosan és szakszerűen tükrözi a korabeli és egészen a közelmúltig elfogadott felfogást, miszerint „Daganatnak nevezzük azt a szövet-, vagy sejtburjánzást, amely határtalan növekedési hajlammal bír" (5).

A malignus megbetegedéseknek ez a pathologiai értelmezése a gyógyszerfejlesztés számára azt jelentette, hogy a sejtproliferációt gátló vegyületeket kell kifejleszteni, mert azoktól várható a malignus kórképek progressziójának korlátozása. Így érthető, hogy a jelenleg használatos daganatelleni hatóanyagok családjának többségét alkotó citosztatikumoknak a hatása a sejtproliferáció mechanizmusának valamelyik molekuláris

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



1. ábra: A citosztatikumok hatásmódjának szakaszai

pontjára irányul (10). Erre az elképzelésre épített daganatkemoterápiai kutatások lendülete az 1970-es években érte el a csúcspontját, amikor a klinikai onkológus a malignus megbetegedések gyógyszeres kezelésére a sejtproliferáció mechanizmusát több oldalról gátolni képes citosztatikumok széles eszköztárából választhatott (50) (*1. ábra*).

Bár a citosztatikumok daganatterápiai hatékonyságát jelentősen korlátozza az egészséges szövetek károsodása és a rezisztencia kifejlődése, a két tényező szerepe a klinikai onkológiában eltérően változott az elmúlt évtizedekben. Míg a múltban a toxikus mellékhatások, elsősorban a súlyos csontvelőkárosodás, jelentette a kezelés felfüggesztésének az okát, addig ma már sokkal inkább a gyógyszer-rezisztencia jelenti a sikeres terápia akadályát. A citoprotektív (mesna, amifostin, dexrazoxanum), a csontvelő-regenerációt fokozó (filgrastim, molgramostim), antiallergiás (dexamethason, diphenhydramin) továbbá a hányáscsillapító (ondansetron, granisetron, tropisetron) gyógyszerek szakszerű alkalmazásával ma már jelentősen csökkenthetők a citosztatikumoknak az egészséges szöveteket károsító tulajdonsága (7, 12).

Az új hatóanyagok kutatásával egyidőben megkezdődtek a citosztatikumok hatásmechanizmusára vonatkozó vizsgálatok, amelyek célkitűzéseit klinikai szempontból az alábbi három irányelvből érdemes hangsúlyozni: a) a rezisztencia okának megállapítása; b) a terápia sikerének előrejelzése; c) a hatékonyság fokozását szolgáló módszerek kidolgozása. Ma már mindegyik citosztatikus gyógyszer hatásmódjáról jelentős vizsgálati anyag áll rendelkezésre, ezért meg lehet ítélni, hogy a kezelendő tumorban milyen biológiai, farmakokinetikai, farmakokinetikai és molekuláris-biológiai tényezők jelenléte szükséges a terápiai hatékonysághoz. Ennek az ismeretanyagnak a hasznosíthatósága a klinikai daganatkemoterápiában indított jelen közlemény összeállítására abban a reményben, hogy azok bemutatása elősegíti a malignus kórképek gyógyszeres kezelésének eredményességét.

2. A citosztatikumok hatékonyságának feltételei

A citosztatikumok optimális terápiás hatására akkor lehet számítani, ha annak tumorbiológiai, farmakokinetikai, farmakobiokémiai és molekuláris biológiai feltételei a tumort hordozó szervezetben adottak.

2.1. A citosztatikumok hatása és a tumorok biológiai sajátossága közötti kapcsolat

A citosztatikus kezelés létjogosultságát megalapozta az a felfogás, miszerint egyetlen klonogén (szaporodásra és klón kialakításra képes) malignus sejt alkalmas lehet a szervezet életképességét veszélyeztető nagyságú tumor kialakítására, ezért a daganat terápiájának közelebbi feladata a szervezetben lévő összes tumorsejt elpusztítása (34, 47). A citoreduktív kezelés jelentőségét erősíti a kísérleti modelleken megállapított fordított összefüggés a tumor tömege és a gazdaszervezet várható élettartama között van, amelyet *Skipper* a citosztatikus kezelés első szabályaként fogalmazott meg (47). Ez az elv érvényesül a klinikai onkológiában, amikor a gyógyulás vagy az élettartam meghosszabbítása érdekében a terápia célja a tumor tömegének a csökkentése. Skipper második szabálya a tumor tömege és a citosztatikus hatás közötti összefüggésére vonatkozik és a citosztatikumok elsőrendű kinetikai törvényszerűség szerinti hatásmódját foglalja magába. Ez azt jelenti, hogy a különböző nagyságú tumorokban a citosztatikus hatás a sejtpopulációnak mindig azonos hányadát és nem azonos nagyságát csökkenti. Tehát adott hatóanyag koncentráció mellett eltérő számú tumorsejt pusztul el a tumor tömegétől függően, a nagyobb tumorban több, mint a kisebb tömegűben, de mindig azonos hányada az összpopulációnak. A leukaemiák kezelésekor számszerűen kimutatható, hogy egy adott citosztatikus kezelés ha a 10^9 sejtpopulá-

ciót 10^6-ra képes csökkenteni, akkor az ugyanolyan érzékenységű 10^7 sejtpopulációt 10^4-re, tehát azonos mértékben csökkenti.

A citosztatikumok a sejtproliferáció gátlása útján csökkentik a sejtpopuláció nagyságát, ezért hatásuk csak egy-két sejtciklus végbemenetele után figyelhető meg. Szoros kapcsolatot lehetett megállapítani a tumorok tömegének megkettőződéséhez szükséges idő, növekedési frakciójuk nagysága és DNS szintézisük mértéke, valamint a radio- és kemoterápiával szembeni érzékenységük között. Ez lehet az egyik magyarázata annak, hogy a citoreduktív terápia sokkal hatásosabb az átlagban 25–30 naponként osztódó lymphoma vagy embrionális tumorsejtek, mint a 80–100 naponként kétszeresére növő adenocarcinomák esetében (10). A tumor tömegének egy bizonyos (emberi szolid daganatoknál megközelítőleg 100–200 mg) szintjének az elérése után a tumorsejtek osztódási üteme egyre lelassul és ezzel összefüggésben csökken a citosztatikumokkal szembeni érzékenységük (27).

Az elméleti számítások szerint a szolid daganatok a klinikai tünetek idején mintegy 2×10^8–10^9 sejtet tartalmaznak, amely már jelentősen megnehezíti a gyógyszeres kezelés hatékonyságát. A daganatok monoklonális eredetét alapul véve ez azt jelenti, hogy ha a terápia a diagnózis felállításakor azonnal el is kezdődik, a tumor már 30 osztódási cikluson túljutott és sejtbiológiailag már öregnek tartható. Ugyanis az 1 g tömegű tumornak csak további 10 sejtosztódási ciklusra van szüksége ahhoz, hogy elérje a 10^{12} sejtszámot (1 kg), amelyet a szervezet adaptációs mechanizmusa nem tud elviselni (35, 47).

A tumor tömegének növekedésével azért is romlanak a terápia kilátásai, mert ahogy *Goldie és Coldman* (16) a citosztatikus kezelések harmadik szabályaként kifejtették a rezisztens sejtek száma, ugyanazon mutációs ráta mellett is folyamatosan emelkedik.

Feltételezve, hogy a tumorban a mutációk 10^6 gyakorisággal fordulnak elő, akkor az 1 g tömegű (10^9 sejtszámú) tumorban 10^3 míg a 10^{10} tumorsejtet tartalmazó tumorban (10 g) már 10^4 rezisztens sejttel kell számolni. A rezisztens tumorsejtek számát tovább növelheti az, hogy különböző mikrokörnyezetbeli változásokra (hypoxia stb.) a mutációs ráta emelkedhet.

A citosztatikumoknak a tumorok biológiájától függő hatástani sajátosságai azonban módosulnak az ún. szolid daganatok esetében, mivel növekedésük kinetikáját jobban tükrözi a kettőződési idő folyamatos meghosszabbodását magába foglaló Gomperzian, mint a *Skipper–Schabel* (47) által kidolgozott exponenciális növekedésre épülő modell. A Gomperzian modell szerint a malignus tumor növekedési üteme gyorsabb a preklinikai szakban, majd egyre lelassul mire a klinikailag kimutatható nagyságot eléri. Ebben az állapotban a citosztatikumok a radioterápiához hasonlóan legkifejezettebben a gyorsan proliferáló tumorsejteket pusztítják el és a lassan vagy időlegesen nem szaporodó sejteket életben hagyják (10, 34, 48). Az így lecsökkentett nagyságú tumorban azonban a túlélő sejteknek megjavulnak a szaporodási feltételei, a nyugvó tumosejtek belépnek a szaporodó szubpopulációba és a tumor újra az exponenciális növekedés sajátosságát mutatja. A nyugvó, és ezért a terápiával szemben ellenálló tumorsejtek szaporodása a citoredukciós kezelés után a tumorok repopulációs mechanizmusára utal és az ismételt kezelések fontosságára hívja fel a figyelmet (39).

A citosztatikus kezelés sikeres kilátásait tovább nehezíti az a körülmény, hogy a tumor növekedése során változik a sejtpopuláció összetétele, a heterogenitás oka részben a klonális evolúció, részben az egyre romló vérellátás következtében eltérő metabolikus sajátosságú tumorsejtek jelenhetnek meg (24). Ez a tényező is közreműködhet abban, hogy az előző klinikai tapasztalatok szerint gyógyszerérzékenynek ítélhető dagnat elvesztheti a citosztatikumokkal szembeni érzékenységét.

2.2. A citosztatikus hatás farmakokinetikai feltétele

A citoredukció mértéke – természetszerűleg függ a hatóanyag koncentrációjától és a jelenlétének időtartamától, a kettő összefüggése azonban az egyes hatóanyagok esetében eltérő lehet; az antimetabolitok hatékonyságát elsősorban az expozíciós idő, míg az alkilezők esetében inkább a koncentráció határozza meg (1, 37). A citosztatikumok farmakokinetikai paramétereinek ismerete – egyéb gyógyszerekkel megegyezően – elősegíti az optimális hatékonyságot biztosító adagolásukat. Figyelembe kell venni azonban egyes citosztatikumok kémiai reaktivitásából adódó farmakokinetikai sajátosságát. A klasszikus farmakokinetikai modellek a hatóanyagok szabad mozgását tételezik fel a szervezetben, reverzíbilis tartózkodást az egyes kompartmentekben, ezzel szemben a biopolimerekkel kovalens kötést kialakító alkilező citosztatikumok tartózkodása irreverzíbilisnek tekinthető, ezért egyirányú áramlási tendenciát kellett a farmakokinetikai modellbe illeszteni. Közismert, hogy a gyógyszerhatás mértéke általában összefüggésbe hozható a szervezetbe bevitt hatóanyag mennyiségével, közelebbről a koncentráció és az expozíciós idő szorzatával ($C \times T$). Az antimetabolitok (5-fluorouracil, methotrexat) hatása jelentősen függ az expozíciós időtől, míg a DNS-t közvetlenül károsító alkilezők és az interkalálók hatása kevésbé fokozódik, ha a tumorsejtek hosszabb ideig vannak kitéve ugyanazon hatóanyag koncentrációnak (1, 14). Ennek a jelenségnek fontos kihatása van a klinikai kemoterápiában, megköveteli az egyes citosztatikumok terápiás dózisai mellett kialakuló plazmakoncentrációnak és a szervezetben történő tartózkodási idejének az ismeretét (15). A hatóanyag plazmában meghatározott koncentrációjának és tartózkodási idejének ($C \times T$) integrált értéke a citosztatikumok gyakran alkalmazott farmakokinetikai paramétere, amelyet a kromatográfiás technikára történő utalás miatt a nemzetközi irodalom AUC (area under the curve) rövidítéssel jelöl (1). A szűk terápiás indexszel rendelkező citosztatikumok biztonságos alkalmazását elősegíti annak a plazmakoncentrációnak az ismerete, amely mellett szöveti károsodások alakulnak ki (37, 40). A szervezetből történő elimináció útjára vonatkozó ismeretek igen fontos utalást nyújtanak a toxikus mellékhatások valószínűsíthető megjelenésére, mert amennyiben a kiválasztásban közreműködő szerv (a vese vagy máj) károsodott már az első kezelés előtt el lehet dönteni a szokványosnál alacsonyabb adagolást. A farmakokinetikai paraméterek (felszívódás ideje, plazmakoncentráció, elimináció) tekintetében a betegek között igen jelentős eltérést lehetett tapasztalni, ezért a korszerű onkológiai központokban a plasma szintet szabályozó tényezők vizsgálatának a feltételeit kialakították. Ennek

eredményeként a farmakokinetikailag irányított dózis korrekció lehetőséget nyújt a toxikus mellékhatások megelőzésére és a szelektív daganatgátló hatás biztosítására (6, 15, 25, 26). Természetesen a terápiás hatás további feltétele, hogy a citosztatikum bekerüljön a tumorsejtekbe és ott elegendő ideig tartózkodjon. Az egyes szövetekben (agy, here) szaporodó vagy a kötőszövettel határolt területeken gyakran igen hosszú ideig meghúzódó ún. nyugvó (dormant) tumorsejtek igen nehezen megközelíthetők citosztatikumokkal, ilyenkor lokális kezelést tanácsos számításba venni.

Igen fontos felismerésnek tartható az, hogy a citosztatikumok intracelluláris koncentrációját a felvétel (influx) mellett jelentősen meghatározza a változó mértékű kiáramlás (efflux). Ez utóbbi mechanizmus egyik tényezője a több citosztatikummal (pl. adriamycin, vinca-alkaloidok) szemben kialakult rezisztenciáért felelős mdr gén terméke, a gp-170 transzportfehérje. Az alapkutatások körébe tartozó többszörös gyógyszer-rezisztencia (multidrug resistance) vizsgálati eredményeinek klinikai jelentősége azonban ma még nem tekinthető egyértelműnek, mivel nem midegyik klinikai vizsgálatban lehetett kapcsolatot találni a gp-170 expresszió és az antraciklinekkel szembeni rezisztencia között (1, 3, 7, 10, 12).

2.3. Farmakobiokémiai tényezők

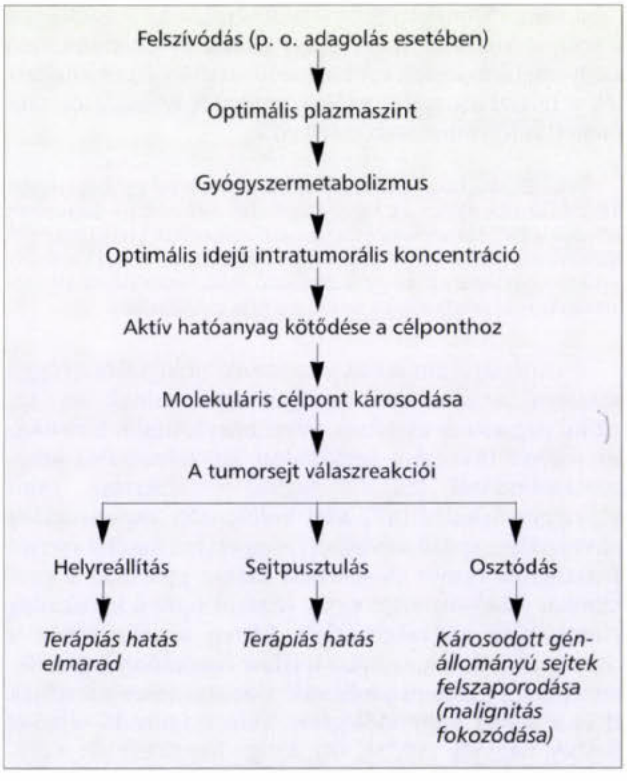
Az 1960-as évek közepétől több kutatócsoport azt a felfogást tette magáévá, miszerint a szelektív daganatgátló hatásért a citosztatikumoknak a tumorban és az egészséges sejtekben végbemenő eltérő aktiválása tehető felelőssé (8, 49). A citosztatikumok átalakulásában meg kell különböztetni a kémiai sajátosságokból adódó szolvolitikus, valamint enzimműködést igénylő ún. metabolikus átalakulást. Az előbb kémiai reakció az alkilező citosztatikus család jellemzője, amelyek vizes közegben hidrolizálódva elektrofil reaktánssá alakulnak és így azonnal kölcsönhatásba lépnek a páratlan elektron szolgáltatására képes nukleofil csoportokkal. A lebontást eredményező reakció kinetikája változatos, mert azt befolyásolja a jelenlévő nukleofil csoportok koncentrációja és az adott citosztatikus alkilező szerkezeti sajátossága. A cisplatinát kémiai szerkezetét tekintve ugyan nem sorolhatnánk az alkilezők közé, azonban vizes közegben pozitív töltésű reaktív gyökké alakul. A mustárnitrogénhez hasonlóan, miután a lehasadó klorid atomok hidroxilgyökre cserélődnek, a cisplatina reakcióba lép a különböző nukleofil csoportokkal. A reaktív hidratált platina komplex kialakulását a környezet kloridion koncentrációja jelentősen visszaszorítja. Ennek tulajdonítható, hogy a magas klorid tartalmú (100 mM) extracelluláris térben a kevésbé reaktív klórozott hidroxid-platina komplex, míg intracellulárisan, ahol relatíve alacsony a klorid ion koncentráció (4 mM), az igen reaktív protonizált víz-platina komplexek keletkeznek (7, 22). Az aromás gyűrűhöz kapcsolt mustárnitrogén származékok kémiai reaktivitása alcsony, így a terápiás kezelés után még bomlatlan állapotba eljuthatnak a tumorhoz, ezzel szemben a rövid lebontási idővel rendelkező alkilezőket (pl. mustár-nitrogén) ma már nem ajánlatos alkalmazni szisztémás kezelésre, ellenben lokálisan kötést alakítanak ki. Amennyiben ez a kötés a tumorsejtek biopolimerjeiben hosszabban tartó károsodást eredményez, mint az egészséges sejtekben úgy szelektív daganatgátló hatás alakulhat ki.

A lassú reakcióképességű alkilezőket és az egyéb hidrofób tulajdonságú citosztatikumokat a szervezet xenobiotikumnak tekinti és a citokróm P-450 rendszeren keresztül átalakítja. A cyclophosphamid alkilezési reaktivitással nem rendelkezik ezért lokális kezelésre alkalmatlan, mint „prodrugot", a máj citokróm P-450 aktiválja majd szolvolízis útján képződik a citosztatikus hatású foszforamid-mustár. A szelektív tumorgátló hatásért az aldehid-dehidrogenáz a felelős, amely az egészséges szövetekben inaktiválja a cyclophosphamid aktív metabolitját (18). A terápia megkezdésekor figyelembe kell venni, hogy a májat ért károsodások következtében jelentősen leromlik a citosztatikumoknak a citokróm P-450 rendszeren keresztül végbemenő aktiválása, ezekben az egyénekben (alkoholisták) a cyclophosphamid kevésbé hatásos, a vinca-alkaloidok pedig súlyosabb mellékhatásokat hoznak létre (1, 12).

A citokróm P-450 mellett nem kevésbé jelentősek azonban a sejtek egyéb enzimjeinek a közreműködése a citosztatikus hatásban, különösen az antimetabolitok inaktiválási és aktiválási folyamataiban. Az 5-fluorouracil szelektív tumorgátló hatásának alapvető feltétele, hogy aktív metabolitja (az 5-fluoro-2'dezoxi-uridilát) nagyobb koncentrációban legyen jelen a tumorban, mint a gyorsan szaporodó egészséges szövetekben (17). A fentiek ismeretében nyilvánvaló, hogy a citosztatikumok átalakulásában közreműködő enzimatikus és nem enzimatikus tényezők változásai jelentősen hozzájárulnak a citosztatikus hatás létrejöttéhez vagy elmaradásához (8, 32, 45).

3. A citosztatikumok molekuláris támadási pontjai

A génexpresszió károsodásának, illetve zavarának a jelentősége a daganatok etiopathogenesisében, ad magyarázatot arra, miért tekinthető a DNS a citosztatikumok legfontosabb támadási pontjának *(2. ábra)*. Ha csak a legfontosabb citosztatikumokat tekintjük látható, hogy az alkilezők (cyclophoshamid stb.) és az ún. daganatelleni antibiotikumok (antraciklinek stb.) közvetlenül kötődnek a DNS-hez és azt károsítják, az antimetabolitok (5-fluorouracil, methotrexat) pedig a pirimidin bioszintézis gátlása útján csökkentik a DNS szintézist (4, 13, 20, 22, 45).



2. ábra: A citosztatikumok csoportosítása molekuláris támadási pontjuk szerint

Az alkilező citosztatikumok a DNS bázisai különböző helyein alakíthatnak ki kovalens kötéseket, azonban a terápiás hatásért a guanin N-7 pontján történő alkilezés tehető felelőssé, mégpedig abban az esetben, ha ez a

dupla helix két polinukleotida lánca között keresztkötést eredményez (4). A sejtmag fehérjéihez történő kötődés (21) jelentőségét az utóbbi időben ismerhettük fel, mióta tudjuk, hogy szerepet játszanak a sejtkárosodást követő események eldöntésében, a sejthalál vagy a helyreállító mechanizmusok elindításában. Az alkilezők viszonylag szelektív daganatgátló hatásukat a tumorsejtekben bekövetkező fokozottabb aktiválódásukkal és a károsodott génállomány alacsonyabb szintű helyreállító folyamataival magyarázhatjuk (7, 12, 38).

A citosztatikumok DNS-hez történő kötődésének további formája a komplexképzés, amelynek legfontosabb mechanizmusa az interkaláció, amikor a planaris szerkezetű citosztatikum a DNS hossztengelyére merőlegesen beékelődik a bázisok közé (13). Bár a DNS szerkezete meghatározza a daganatterápiában jelenleg alkalmazott citosztatikumoknak kötődési helyét, ezáltal azonban nem befolyásolható szelektíven valamelyik gén működése. A DNS-hez kötődésnek a kovalens és az interkalációs formája egyaránt szerkezeti károsodást (egyedi, és kettős lánctörést) hoz létre, melynek következtében a génállomány transzkripciós és replikációs tevékenysége csökken.

A DNS károsodásának azonban nem feltétlenül a sejthalál (az apoptózis) a következménye, mert a sejt képes lehet a helyreállításra, amely a terápia elmaradását jelenti. Megfigyelhető volt, hogy a DNS replikációja a károsodott génszakaszokat kikerülheti és a sejtéletciklust ellenőrző mechanizmus hibája esetén a sejt belép a mitózisba. Ezek a károsodott génállományú leánysejtek vagy elpusztulnak (mitotikus katasztrófa) vagy potenciálisan malignusabb sejtpopulációt alakítanak ki (38).

A citosztatikumok újabban kifejlesztett csoportja a topoizomerázok közreműködését is igényli a DNS-t károsító hatásához. Ebben az esetben kovalens kötéseket magábafoglaló komplex molekula-aggregát alakul ki a citosztatikus vegyület, a DNS és a topoizomeráz között (ún. ternary covalent complex).

Ennek jelentősége abban áll, hogy a topoizomeráz I és II működése nélkülözhetetlen a DNS topográfiai átrendeződéséhez a transzkripció, a kromoszóma szegregáció és a replikáció során, mert a felcsavarodott polinukleotid láncok túlfeszített állapotának ideiglenes felfüggesztésével az adott génszakasz elérhetővé válik a DNS, ill. RNS polimeráz, valamint a transzkripciós faktorok számára. Ennek molekuláris szintű mechanizmusa a DNS-en egyes (topoizomeráz I), ill. kettős lánctörések (topoizomeráz II) létrejöttében, majd a tört láncok újra egyesítésében valósul meg. Az etopozid, doxorubicin, metilxantron, aktinomycin a topoizomeráz II-t gátolják, míg a camptotecin a topoizomeráz I-et (1, 7, 38, 45). A DNS replikáció befejeztével a sejt-élet ciklusának következő szakaszában (G2) a sejt mikrotubuláris rendszerére hárul az a feladat, hogy mitotikus orsóként működve a megkettőződött kromoszómaállományt két egyenlő részre elkülönítse a kialakulóban lévő két utódsejt között. Ezért a mikrotubuláris rendszert felépítő tubulinok újabb fontos támadási pontot jelentenek a citosztatikumok számára. A Vinca-alkaloidok (vincristin, vinblastin) gátolják a tubulinok polimerizációját, míg a taxánok a leépülés gátlásával annak újraképződését akadályozzák meg (7, 12, 45).

Az antimetabolitok legszélesebb körben alkalmazott tagjainak, a pirimidin antagonistáknak az alapvető támadási pontjai a timidilát szintézisben közreműködő timidilát szintetáz és a dehidrofolát-reduktáz. Sokáig úgy gondolták, hogy ezek az antimetabolitok génkárosodást nem okozhatnak, csak csökkentik a DNS szintézist. A négy nukleotid koncentrációi közötti egyenlőtlenség azonban önmagában is hibás szerkezetű DNS szintézisét teszi lehetővé, ezenkívül beépülésük a DNS-be és az RNS-be szintén hozzájárul a sejtkárosító hatásukhoz (7, 45). A szelektív daganatgátló hatásuk prodrug jellegüknél fogva elsősorban azzal magyarázható, hogy fokozottabban aktiválódnak a tumorsejtben, mint az egészséges sejtekben (45).

A citosztatikumok eltérő támadási pontjának ismerete alapozta meg a kombinált gyógyszeres terápia összeállítását (12, 22). Feltételezték, hogy a tumorsejtben a citosztatikumok sejtkárosító hatása legalább additive összegeződik, ha eltérő molekuláris támadási pontokra hatnak. A kombinált kezelések hatékonysága ugyan bebizonyosodott a klinikai gyakorlatban, azonban a felsorolt támadási pontok kizárólagos szerepe a terápiás hatásban nem volt elfogadható két ok miatt. Az a körülmény, hogy a különböző tumorok kezelésére azonos vagy közel hasonló összetételű gyógyszerkombinációkat lehet alkalmazni arra utalt, hogy a tumor válaszreakciói a sejtkárosító behatásokra jelentősen hozzájárul a terápiás hatáshoz. Ugyanakkor a támadási pont károsítása és a tumornövekedés-gátlás között nem lehetett összefüggést megállapítani, ha a vizsgálati rendszer eltérő tumor típusokat foglalt magába. Ezt követően igen nagy jelentőségű volt az a felismerés, amely szerint a sejteknek a génkárosodásra adott válaszreakciói határozzák meg a terápia hatékonyságát (11, 38). Régebbről ismert, hogy a szubletális károsodásokat a sejtek helyreállító enzimjei (az ún. repair-rendszer) ki tudják védeni, az új megfigyelés a sejtek genotoxicitását ellenőrző rendszerének ennél szélesebb körű szerepét tárta fel. A sejtéletciklus két pontján (G1/S és a G2) működő ellenőrzőrendszer biztosítja, hogy a károsodott DNS ne replikálódjon, illetve a károsodott génállományú sejt ne léphessen be a mitózisba. Ennek a komplex, ma még csak részleteiben ismert mechanizmusnak, amelynek legjobban jellemzett tagjai a p53 fehérje és a ciklinek, köszönhető a génállomány épségének és integritásának a megőrzése, így a károsító behatásokat követően beindulhat a helyreállító folyamat vagy ha erre már nincs lehetőség, a sejt apoptózis útján elpusztul. A malignus sejtben a gén épségét felügyelő rendszer általában hibásan működik, ez olykor kedvezhet a citosztatikumok szelektív tumorsejtkárosító hatásának, sok esetben azonban lehetővé teszi a károsodott génállományú sejt osztódását, amely a mutációs ráta fokozódásával a malignizáció fokozódásához vezethet (41).

4. A citosztatikumok hatékonyságát előrejelző módszerek

A citosztatikumok hatékonyságát meghatározó számos tényező áttekintése érthetővé teszi korlátozott mértékű és csak egyes tumorok kezelése során kifejlődő terápiai hasznosságukat. A jelenleg rendelkezésre álló citosztatikumok nem rendelkeznek specifikusan a malignus sejtre irányuló hatással, a szelektív hatásuk részben a tumor- és az egészséges sejtek közötti eltérő gyógyszermetabolizmussal részben a tumorsejtek válaszreakcióival magyarázhatók (43, 46) *(2. ábra)*. Kétségtelen, hogy a jelenlegi klinikai gyakorlatban a terápia eldöntésekor

a citosztatikumok kiválasztásakor az azonos típusú tumorokon szerzett előző terápiai tapasztalatok az irányadóak. Ennek tulajdonítható, hogy a hisztológiai vizsgálatok alapján a citosztatikus kezelés eredményességét előre megítélni csak általánosságban a nagy számú esettanulmányok statisztikai értékelése alapján lehetséges. A kezelendő tumor hisztológiai képének körültekintő leírása azonban nemcsak a malignitás dignitásáról, hanem olyan tumorbiológiai sajátosságokról (pl. mitózis és az apoptózis gyakorisága, invazivitás, vaszkularizáció) is felvilágosítást nyújthat, amelyek a terápia hatékonyságára utalhatnak. A klonogenitás in vitro vizsgálatát ugyan nagy várakozás vette körül azonban a tumorsejtek környezeti tényezőktől függő szaporodási tulajdonsága miatt ez a módszer nem terjedhetett el (46). A citosztatikumok hatékonyságának az előrejelzésére a legigéretesebbnek az adott gyógyszer hatásának a farmakokinetikai, farmakobiokémiai és molekuláris biológiai tényezőinek a kimutatása tekinthető. A daganatos betegekben a gyógyszerek felszívódása, átalakulása és kiürülése igen változatos lehet a szervi károsodások, esetleg életmódbeli és etnikai okok miatt. Ezért az egyes citosztatikumok esetében (platinavegyületek, methotrexat, 5-fluorouracil) kidolgozott módszerek állnak rendelkezésre az optimális dozírozás biztosítására (6, 25, 29, 30, 31, 43). A citosztatikumok aktiválásában közreműködő tényezők igen eltérőek az egyes malignus tumorokban, ezért azok vizsgálata a műtéti anyagban fontos felvilágosítást ad arról, milyen citosztatikumot érdemes az adjuváns kezelésnél számba venni. A citosztatikum által károsított támadási pont következményeinek a felderítése magábafoglalja a helyreállító (repair) enzimek mellett a génállomány integritását ellenőrző sejtmagi fehérjék (onkogének, szuppresszor gének, ciklinek stb.) a vizsgálatát (41). Mindezekből látható, hogy a citosztatikumok és a tumorsejtek közötti összetett kölcsönhatás vizsgálata többlépcsős feladat, amelynek csak a teljes áttekintése jelezheti nagy valószínűséggel a citosztatikus terápia hatékonyságát.

5. Törekvés a citosztatikumok hatékonyságának növelésére

A hatásmechanizmus vizsgálatának talán a legfontosabb eredményeként tarthatjuk számon azt, hogy ma már jelentősen növelhetők a citosztatikumok hatékonysága. A tumorbiológiai tanulmányok fontos támpontot nyújtanak a citosztatikus kezelések menetrendjére és dozírozására vonatkozóan (36).

A rezisztens tumorsejtek elpusztításának jelenleg a legígéretesebb eszköze a DNS támadási pontú citosztatikumok dózisemelése (dózis eszkaláció), mivel azok dózis hatás görbéje log-lineáris, azaz a dózis kétszeres emelésével már egy nagyságrendileg nő a sejtpusztító hatás (3, 42). Ezt a terápiás megközelítést szolgálja a dózisintenzitás fogalmának a bevezetése, amely az egy adott időtartam alatt alkalmazott dózist jelenti és elkülönítendő az összdózistól, amelynek alkalmazása időben elhúzódhat (19). A dózisintenzitás kismértékű növelésekor citoprotektív és csontvelő-regenerációt elősegítő hatóanyagokat kell alkalmazni, míg a dózisintenzitás jelentős növelését kísérő toxicitás már csak csontvelőtranszplantációval védhető ki.

Az antimetabolit típusú citosztatikumoknak a szervezet metabolitjaival kell versengeniük a közös átalakító enzimek és a támadási pont kötőhelyeiért, amelyeket azonban lehet célirányosan úgy befolyásolni, hogy az a szelektív daganatelleni hatás fokozását eredményezze. A citosztatikumok átalakulásának egyéb hatóanyaggal történő célirányos megváltoztatása, mint a gyógyszerhatás modulálása új kutatási irányt képvisel a daganatkemoterápiában. Az 5-fluorouracil hatásmódjának ismerete és a colon carcinomák kezelésében beigazolódott hasznosíthatósága ösztönzött szelektív daganatgátló hatásuk fokozására képes moduláns vegyületek fejlesztésére (44). Ez utóbbi célnak kiválóan megfelelnek az uridin egyes származékai, különösképpen az 5-etil-2'-dezoxiuridin (2, 9, 23, 28–31, 33).

IRODALOM: 1. *Ames, M. M., Powis, G., Kovach, J. S.:* Pharmacokinetics of Anticancer Agents in Humans. Elsevier Amsterdam, New York, Oxford, 1983. – 2. *Bagrij, T., Kralovánszky, J., Gyergyay, F. és mtsai:* Influence of uridine treatment in mice on the protecion of gastrointestinal toxicity caused by 5-Fluorouracil. Anticancer Res., 1993, *13*, 789–794. – 3. *Bezwoda, W. R.:* High dose chemotherapy with hematopoietic rescue in breast cancer: from theory to practice. Cancer Chemother. Pharmacol., 1997, *40* (Suppl.), S79–S87. – 4. *Brookes, P., Lawley, P. D.:* The action of mono- and difunctional alkylating agents with nucleic acids. Biochem J., 1961, *80*, 496. – 5. *Buday K.:* Kórbonctan. Universitás Könyvkiadó Részvénytársaság, Budapest, 1928, 164. – 6. *Calvert, A. H., Newell, D. R., Gumbrell, L. A. és mtsai:* Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J. Clin. Oncology, 1989, *7*, 1748. – 7. *Chabner, B. A., Collins, J. M. (eds.):* Cancer chemotherapy: Principles and practice. Lippincott, Philadelphia, 1990. – 8. *Connors, T. A.:* Bioactivation and cytotoxicity. In: Progress in Drug Metabolism Eds: I. W. Bridges and L. F. Chausseaud, Johns Wiley and Sons, London. 1976. – 9. *Codacci Pisanelli, G., Kralovánszky, J., Van der Wilt, C. L. és mtsai:* Modulation of 5-fluorouracil in mice using uridine diphosphoglucose. Clin. Cancer Res., 1997, *3*, 309–315. – 10. *Cvitkovic, E., Droz, J. P., Armand, J. P. és mtsa:* Handbook of Chemoteharpy in clinical oncology. Scientific Communication International Ltd. Channel Islands. 1993. – 11. *Dive, C., Hickman, J. A.:* Drug-target interactions: only the first step in the commitment to a programmed cell death? Br. J. Cancer, 1991, *64*, 192–196. – 12. *DeVita, V. T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. (eds.):* Cancer Principles and Practice of Oncology. 4th Lippincott, Philadelphia, 1993. – 13. *DiMarco, A., Arcamone, F., Zunino, F.:* Daunomycin (Daunorubicin) and Adriamycin and structural analogues: biological activity and mechanism of action Antibiotics 3. 1975, 101–128. – 14. *Donelli, M. G., D'Incalci, M., Garattini, S.:* Pharmacokinetic studies of anticancer drugs in tumour bearing animals. Cancer Treatment Rep., 1984, *68*, 381. – 15. *Fety, R., Rolland, F., Barberi-Heyob, M. és mtsai:* Clinical impact of pharmacokinetically – guided dose adaptation of 5-Fluorouracil. Results from a multicentric randomized trial in patients with locally advanced head and neck carcinomas. Clin. Cancer Res., 1998, *4*, 2039–2045. – 16. *Goldie, J. G., Coldman, A. S.:* A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat. Rep., 1979, *63*, 1727. – 17. *Heidelberger, C.:* Fluoropyrimidines and their nucleosides. Adv. Enzymology, 1983, *54*, 57–119. – 18. *Hilton, J.:* Role of aldehyde dehydrogenase in cyclophosphamide resistant L1210 leukaemia. Cancer Res., 1984, *44*, 5156–5160. – 19. *Hyrniuk, W., Lewine, M. N.:* Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. J. Clin. Oncol., 1986, *4*, 1162. – 20. *Institoris, E., Holczinger, L.:* The effect of dibromodulcitol on the template activity of DNA, chromatin and nuclei from Yoshida ascites cell. Chem-Biol. Interactions, 1976, *12*, 241–250. – 21. *Jeney, A., Dzurillay, É., Lapis, K. és mtsa:* Chromatin proteins as a possible target for antitumour agents: Alterations of

chromatin proteins in Dibromodulcitol treated Yoshida tumours. Chem. Biol. Interactions, 1979, *26,* 349–361. – 22. *Jeney, A., Kopper, L., Lapis, K.:* Mode of action of antitumour drugs. In: Regulation and Control of Cell Proliferation. Eds: Lapis, K., Jeney, A. MTA Publishing House, Budapest. 1984. – 23. *Jeney, A., Barrie, S. E., Taylor, G. A. és mtsai:* 2-ethyl-2'deoxyuridine: An explanation for its lack of cytotoxic action *in vivo.* Eur. J. Cancer, 1986, *22,* 557–562. – 24. *Jeney, A., Kovalszky, I., Rásó, E. és mtsai:* The biological activity of cisplatin and dibromodulcitol in combination therapy. Br. J. Cancer, 1995, *71* (2), 317–321. – 25. *Katona, Cs., Rosta, A., Tóth, K. és mtsai:* Significance of the determination of dihydropyrimidine dehydrogenase in the prediction of toxic side effects of 5-fluorouracil. Orv. Hetil., 1997, *138/29,* 1843–1847. – 26. *Katona, Cs., Kralovánszky, J., Rosta, A. és mtsai:* The putative role of dihydropyrimidine dehydrogenase in the toxic side effect of 5-Fluorouracil in colorectal cancer patients. Oncology, 1998, *55,* 468–475. – 27. *Kopper, L., Jeney, A., Lapis, K. és mtsa:* Studies on the growth of an ascites tumour II. A system to study the tumour age dependent effect of antitumour agents. Eur. J. Cancer, 1978, *14,* 75–82. – 28. *Kopper, L., Magyarossy, E., Jeney, A. és mtsai:* Potentiation of the antitumour action of 5-Fluorouracil with 5-ethyl-2'-deoxyuridine in human tumour xenografts. Oncology, 1984, *41,* 155–158. – 29. *Kovács, P., Megyeri, A., Benkő, I. és mtsai:* Effect of uridine, leucovorin on 5-Fluorouracil-induced damage and regeneration of murine bone-marrow. Stem Cells., 1995, *13,* 568–569. – 30. *Kovács, P., Benkő, I., Hernádi, F. és mtsai:* Effect of combination of Fluorouracil, uridine and leukovorin on murine bone marrow colony forming units in culture (CFUc). Pharmacological Res., 1992, *25,* suppl. 2, 308–311. – 31. *Kralovánszky, J., Prajda, N., Kerpel-Fronius, S. és mtsai:* Biochemical consequences of 5-Fluorouracil gastrointestinal toxicity in rats after the effect of high dose uridine. Cancer Chemother. Pharmacol., 1993, *32,* 243–248. – 32. *Kralovánszky, J., Besznyák, I., Köves, I. és mtsai:* The prognostic significance of the determination of pyrimidine biosynthetic enzymes in human colorectal tumors. Magyar Onkológia, 1997, *41,* 94–97. – 33. *Kralovánszky, J., Katona, Cs., Jeney, A. és mtsai:* 5-ethyl-2'deoxyuridine, a modulator of both antitumour action and pharmacokinetics of 5-fluorouracil. Br. J. Cancer, submitted to publication. – 34. *Lamerton, L. F.:* Tumor cell kientics. Brit. Med. Bull., 1973, *29,* 23. – 35. *Lapis, K., Jeney, A.:* Regulation and control of cell proliferation. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1984. – 36. *Mc Neil:* Chemotherapy benefits nearly all early breast cancer patients. J. Natl. Cancer Inst., 1997, *89,* 838. – 37. *Milano, G., Etierme, M. C., Renee, N., és mtsai:* Relationship between fluorouracil systematic exposure and tumor response and patient survival. J. Clin. Oncol., 1994, *12,* 1291. – 38. *Naegeli, H.:* Mechanism of DNA damage recognition in mammalian cells. Springer, New York. Berlin. Heidelberg. 1997. – 39. *Norton, L.:* Implications of kinetic heterogeneity in clinical oncology. Semin. Oncol., 1985, *12,* 231. – 40. *Pap, É., Erdélyi Tóth, V., Kralovánszky, J.:* High performance liquid chromatographic determination of Dibromomannitol in plasma. Chromatographia, 1998, *48,* 17–19. – 41. *Peeper, D. S., van der Eb, A. J., Zantema, A.:* The G1/S cell-cycle checkpoint in eukaryotic cells. Biochim. et Biophys. Acta, 1994, *1198,* 215–230. – 42. *Peters, W. P., Dansey, R.:* New conceps in the treatment of breast cancer using high dose chemotherapy. Cancer Chemother. Pharmacol., 1997, *40,* S88–S93. – 43. *Phillips, R. M., Bibby, M. C., Double, J. A.:* A critical appraisel of the predictive value of in vitro chemosensivity assays. J. Natl. Cancer Inst., 1990, *82,* 1457. – 44. *Poon, M. A.:* Biochemical modulation of fluorouracil. Evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J. Clin. Oncol., 1989, *7,* 1407–1417. – 45. *Powis, G., Prough, R. A.:* Metabolism and action of anticancer drugs. Taylor and Francis London, New York and Philadelphia. 1987. – 46. *Robert, J.:* Place of in vitro models in preclinical evaluation of anticancer drugs. Bull. Cancer, 1996, 83, 801–808. – 47. *Skipper, H. E., Schabel, F. M., Mellett, L. B. és mtsai:* Implication of biochemical, cytokinetic, pharmacologic and toxicologic relationships in the design of optimal therapeutic schedules. Cancer Chemother. Rep., 1970, *54,* 431. – 48. *Steel, G. G.:* The utility of cell kinetic data in the design of therapeutic schedules. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physiol., 1979, *5,* 145–146. – 49. *Whisson, M. E., Connors, T. A., Jeney, A.:* A mechanism of cure of large plasma cell tumours. Arch. Immunologia Therapiae Exp., 1966, *14,* 825–831. – 50. *Zubrod, C. G.:* Selective toxicity of anticancer drugs. Predestinal address. Cancer Res., 1978, *38,* 4347.

(Jeney András dr., *Budapest,* Üllői út 26. 1085)

MEGÚJULVA!

Springer

A **Springer Orvosi Kiadó** Budapesten – a korábban már megszokott orvosi szakkönyvesboltokon kívül – *három saját árusítóhelyen* is várja korábbi és leendő olvasóit, de készségesen vállalkozik arra is, hogy kívánság szerint, az egészségügyi intézményekbe elvigye kínálatát.
Szak- és ismeretterjesztő könyvein, az Orvosi Hetilap egyes számain kívül a jól bevált könyvvásárlási utalványait is árusítja és beváltja saját hálózatában. Ugyanitt megrendelhetők a kiadó készülő könyvei, a külföldi kiadók idegen nyelvű szakkönyvei és folyóiratai, valamint előfizethető az Orvosi Hetilap.

Megújult külsővel, a legnagyobb választékkal rendelkezésükre áll a
Springer Böngészde: Budapest VIII., Múzeum utca 9. *(nyitva hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 15 óráig),*
és várja Önöket a
Springer Kuckó: Budapest II., Kapás utca 22. *(nyitva hétfőtől péntekig 8.30-tól 17.30-ig),*
Springer Pavilon: Budapest XII., Kútvölgyi út 4. *(nyitva hétfőtől csütörtökig 10-től 15 óráig, pénteken 14 óráig).*

Bővebb felvilágosításért forduljon a kereskedelmi osztályhoz! Telefon: 266-0958, fax: 266-4775,
E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu

Ízelítő az utóbbi időben feldolgozott témakörökből: **immunológia – stroke – haemostaseologia – orvosi pszichológia – kardiológia – gyermekgyógyászat – hirtelen halál – intenzív terápia – antibiotikum-kezelés.**

VÉGRE!

MAGYARORSZÁGON IS KAPHATÓ!

ASPIRIN PROTECT 100 mg

MADE BY BAYER

TOVÁBBI RÉSZLETES INFORMÁCIÓKÉRT KÉRJÜK OLVASSA EL AZ ALKALMAZÁSI ELŐIRATOT, VAGY FORDULJON IRODÁNKHOZ:

BAYER HUNGARIA KFT. 1012 BUDAPEST, PÁLYA UTCA 4-6. TELEFON: 212-1540

Bayer

Percutan endoscopos gastrostomia: 3 év tapasztalatai

Taller András dr.[1], Horváth Emília dr.[2], Harsányi László dr.[3], Kótai Zsuzsa dr.[2], Simig Mária dr.[1] és Iliás Lajos dr.[1]

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Budapest, II. sz. Belgyógyászat (osztályvezető főorvos: Iliás Lajos dr.)[1]
Fül-Orr-Gégészet, Fej-Nyak Sebészet (osztályvezető főorvos: Élő János dr.)[2]
Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. sz. Sebészeti Klinika, Budapest (tanszékvezető: Flautner Lajos dr.)[3]

A per os táplálkozni nem tudó betegek szondatáplálásra szorulhatnak. A mesterséges enteralis táplálás ma legelfogadottabb módja a percutan endoscopos gastrostomán (PEG) át történő táplálás. A PEG-re szorulók megkülönböztetett csoportját képezik a fej-nyak régió tumoros betegei. Egyrészt a kórházi felvételkor már többnyire kifejezetten alultápláltak, másrészt ezen elváltozások esetén a leggyakoribbak a sikertelen endoscopos szondabehelyezési kísérletek. A perioperatív időszakban pedig a nasogastricus szonda mellett gyakoribbak a komplikációk. 1995 júliusától 1998 novemberéig 188 PEG-behelyezést végeztünk. 171 esetben a fej-nyak-nyelőcső régió tumoros folyamatai, 17 alkalommal pedig neurológiai indikáció miatt került sor a beavatkozásra. 76× intratrachealis narcosisban, 112× pedig helyi érzéstelenítést követően helyeztük be a szondákat. 39 esetben valamilyen hasi műtét szerepelt az anamnesisben. A pull, a push és a poke technikákat egyaránt alkalmaztuk. 163 alkalommal a szokásos orogastricus úton, 25 alkalommal pedig alternatív utakon: transnasalisan (n = 4), directoscopon át (n = 7), megnyitott garaton át (n = 14) tudtuk elvégezni a szondabehelyezéseket. A beavatkozással kapcsolatos szövődményt nem tapasztaltunk. A nyomon követés során 22 480 szondanap alatt 26 minor (dermatitis n = 24, ulcus n = 2), és 8 major komplikáció (abscessus n = 4, perforatio/peritonitis n = 3, gyomor és bélfalnecrosis n = 1) jelentkezett. Az alternatív endoscopos utak alkalmazásával a szondabehelyezések 98,9%-ban sikeresek voltak. Tapasztalataink alapján a fej-nyak régió tumoros folyamatai esetén az egy hetet meghaladó szondatáplálás szükségessége indokolttá teszi a PEG-képzést. Az ismertetett alternatív endoscopos utak alkalmazásával szinte minden esetben elvégezhető a PEG-képzés. A meg nem jósolható kimenetel miatt cachexia és vegetatív állapot esetén is javasolt a PEG-képzés.

Kulcsszavak: percutan endoscopos gastrostomia, mesterséges enteralis táplálás, szondatáplálás, fej-nyak tumor

Percutaneous endoscopic gastrostomia: 3 years experiences. Patients who are not able to eat do need tube feeding. The most preferred way of artificial enteral nutritional support is feeding via percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tubes. Head and neck cancer patients do represent a special group of patients needing a PEG. On the one hand at the time of admission to the hospital they are mainly undernourished. On the other hand the failure rate of placing a PEG is the highest among them. Furthermore in the perioperative period nasogastric tubes do cause a lot of complications in these settings. 188 PEG placements were carried out from July 1995 till November 1998. Indications: head and neck cancer (n = 171), neurologic disorders (n = 17). PEG tubes were placed 76 times during intratracheal narcosis and 112 times following local anaesthesia. 39 times there was a prior abdominal surgery in our patients medical history. The pull-through, the push-wire and the introducer techniques were used. Beside the usual oro-gastric way of endoscopying (n = 163), 25 times the following alternative ways of entering the upper gastrointestinal tract were used: transnasal route (n = 4), through a Kleinsasser type direct laryngoscope (n = 7) and via the opened pharynx (n = 14). No immediate or late onset procedure related complications occured. During a follow-up of 22 480 tubedays 26 minor (dermatitis n = 24, ulcer n = 2) and 8 major (abscess n = 4, perforation/peritonitis n = 3, stomach and bowel wall necrosis n = 1) complications occured. The success rate of placing a PEG was 98,9%. In head and neck cancer patients placing a PEG is suggested when there is a need for at least a 7 days time tube-feeding. Using the described alternative ways, a PEG tube can be placed almost always. Because of the uncertain outcome, nutritional support via PEG tubes is suggested also in cachectic patients and in vegetative state as well.

Key words: percutaneous endoscopic gastrostomy, artificial enteral nutrition, tube feeding, head and neck cancer

Nemzetközi és hazai irodalmi adatok szerint a kórházba került betegek 40–55%-ánál malnutritio áll fenn (12, 19, 33). Alultápláltság esetén részletes vagy teljes értékű mesterséges táplálást kell folytatni. Ép gastrointestinalis tractus esetén számos előnye (jobban ismert szükséglet, egyes tápanyagok csak így juttathatók a szervezetbe, jobb tolerálhatóság, olcsóbb, kevesebb szövődmény stb.) miatt az enteralis táplálási forma javasolt. A per os táplálkozni nem tudó, de ép gastrointestinalis tractussal bírók szondatáplálásra szorulnak. Ez történhet sebészeti úton képzett stomán, nasogastricus szondán, vagy egyéb segédlettel (rtg, endoscop, CT stb.) felhelyezett gastrostomán, ill. jejunostomán át (14, 18). Hosszú távú mesterséges enteralis táplálás ma világszerte leggyakrabban percutan endoscopos úton képzett gastrostomán (PEG) át történik. E minimálisan invazív eljárást amerikai endoscopos – gyermeksebész team dolgozta ki, 1980-ban (13). A szerzők, *Gauderer és Ponsky* ún. áthúzásos (pull-through) technikával dolgoztak és *Pezzett-*, ill. *Malekoth*-kathetert használtak. Néhány év alatt az eredeti szonda-

behelyezési módszernek további változatai, a *Sachs-Vine* szerinti ún. áttolásos (push-wire) (41) és a *Russel* által kidolgozott ún. átszúrásos (poke vagy introducer technika) (40) eljárások terjedtek el, és komplett gyári settek használata vált lehetővé. A legelterjedtebb a *Keymling* által módosított eredeti pull technika (26).

Bár a percutan endoscopos gastrostoma-képzés elsődleges indikációja a táplálás, számos egyéb ok miatt is sor kerülhet ezen szondá(k) behelyezésére (35, 38) *(1. táblázat)*. A táplálás céljából történő PEG-képzés leggyakoribb indikációja az oropharyngealis dysphagia (26, 34). A PEG-re szorulók speciális csoportját képezik a fejnyak régió tumoros megbetegedéseiben szenvedők. Ők a kezelés megkezdésekor általában kifejezetten alultápláltak. Ennek oka részben a tumoros folyamat, részben a gyakorta tapasztalható helytelen életviteli, dohányzási, alkoholfogyasztási stb. szokások. Ezen betegek a szájnyitási, a rágási és a nyelési fájdalmak, az ízérzés zavara miatt sem táplálkoznak kielégítően. A gége-garat bemeneti stenotisáló tumoros folyamat, a localis metastasisok, a rágóízület tumoros infiltráltsága pedig nyelési nehézségeket okozhat. Irodalmi adatok szerint a szájnyitási képtelenség és a tumoros stenosis miatt e betegekben a leggyakoribb a sikertelen PEG-képzés (24, 43, 46, 55). Pedig nemcsak a gyakorta extrém mértékű alultápláltság, hanem a perioperatív időszak szövődményei miatt is indokolt lenne a gastrostomán át történő táplálásuk. A hosszú távú mesterséges enteralis táplálásra alkalmatlan nasogastricus szonda a fej-nyak régió műtétei után, a perioperatív időszakban sem tanácsolt a gyakoribbá váló fistula-képződések, lebeny-necrosisok és más súlyos vagy kevésbé súlyos szövődmény miatt. E szövődmények PEG használatával jelentős mértékben csökkenthetők (22).

1. táblázat: A percutan endoscopos gastrostomaképzés indikációi

A) Táplálás
1. Cachexia
   - tumoros
   - senilis dementia
2. Aspiratio veszélye
   - Oropharyngealis dysphagia
     - neurogen
     - myogen
     - tumoros stenosis
   - Oesophagotrachealis fistula
3. Súlyos, hosszan tartó hiperkatabolikus állapot
   - égési sérülés
   - polytrauma
4. Egyéb (pl. irradiatiós mucositis stb.)

B) Decompressio
C) Decompressio + táplálás
D) (Epe)bypass + táplálás
E) Egyéb (pl.: volvulus therapiája stb.)

Beteganyag és módszer

A Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai kórházában 1995 júliusában történt az első PEG-képzés. Az elmúlt 40 hónapban (1995 júliusától 1998 novemberéig) 188 beavatkozást végeztünk *(2. táblázat)*.

Olympus, Pentax és Fujinon endoscopot egyaránt használtunk. 4 féle set (Flocare-PEG® Nutritia, Flexiflo® Abbott, FrekaPEG® Fresenius és Compat PEG® Sandoz-Wander) került behelyezésre. A tápszondák 14–22 Ch-esek voltak.

2. táblázat: Betegeink (1995. július 1. és 1998. november 1. között)

Indikációk	
1. Tumor	(171 eset)
- Fej-nyak régió („gége")	166
- Pajzsmirigy	1
- Nyelőcső	3
- Mediastinum	1
2. Neurológiai ok	(17 eset)
- Cerebrovascularis laesio	6
- Trauma	8
- Tumor	3

3. táblázat: Technikai adatok (előkészítés, időzítés, felhelyezés formái)

Premedicatio		
1. Helyi érzéstelenítés	112 eset	(59,6%)
2. Intratrachealis narcosis	76	(40,4%)
Időzítés (a 166 fej-nyak tumoros esetben)		
1. Preoperative	44 eset	(26,5%)
2. Intraoperative	69 eset	(41,5%)
- tumorresectio előtt:	55	
- tumorresectio után:	14	
3. Postoperative	53 eset	(32,0%)
4. Re-PEG	5 alkalommal	
A felhelyezés módja		
1. Áthúzással (pull-through)	175 eset	
2. Áttolással (push-wire)	11	
3. Átszúrással (poke/introducer)	2	
Alternatív utak		
1. Fej-nyak tumoros esetek	20/166	(12,05%)
- Transnasalisan	4	(2,4%)
- Directoscopon át	7	(4,2%)
- Garatmegnyitás után	9	(5,4%)
2. Neurológiai esetek	0/17	

Betegeink átlagéletkora 53,4 év (30–86 év). Férfi : nő = 153 : 35. Elsősorban a fej-nyak régió tumoros megbetegedése (171 tumoros, ebből 166 „gégerákos" eset) okozta oropharyngealis dysphagia miatt történtek a szonda behelyezések. Eseteink 9%-ában (17/188) pedig neurológiai elváltozás (vascularis, traumás vagy tumoros károsodás) képezte az indikációt. A szondabehelyezéseket minden esetben tájékoztatást (szükség esetén a hozzátartozót, – illetve aki a beteg ápolását és táplálását folytatni fogja – is felvilágosítva) és írásos beleegyezést (gastroscopiához és külön a szondabehelyezéshez is) követően végeztük el. Antibiotikum profilaxist rutinszerűen nem alkalmaztunk, viszont OpSite® (Smith & Nephew), áttetsző, öntapadó filmet minden esetben használtunk.

Helyi érzéstelenítést követően 112, intratrachealis narcosisban (ITN) pedig 76 esetben végeztük a beavatkozást *(3. táblázat)*. A helyi érzéstelenítést 1%-os Lidocain spray-vel (Lidocain érzékenység esetén Pantocain ecsetelést követően) végeztük. Nem altatott betegeink 0,5 mg 0,1%-os Atropinum sulfuricum injectiót is kaptak. A premedicatiót a dysphagia mértékétől függően Pipolphennel vagy Dolargannal egészítettük ki. Kontaktusképtelenség esetén (neurológiai eseteink egy része) rövid iv. narcosist alkalmaztunk. Nagyfokú stenoticus elváltozás esetén csúsztató gélt (Instillagél®) használtunk.

Harminckilenc betegünk (20,7%) anamnesisében szerepelt valamilyen hasi műtét (Stamm gastrostoma, ulcusperforatio miatti sutura, cholecystectomia, Wirsungo-, ill. cystoduodenostomia, splenectomia, oesophagus exstirpatio colon interpositióval, appendectomia, ventriculoperitonealis shunt, nephrectomia, császármetszés, uterus exstirpatio).

Öt alkalommal került sor ismételt gastrostoma képzésre (re-PEG).

175-ször alkalmaztuk az áthúzásos (pull-through), 11× az áttolásos (push-wire), 2 ízben pedig az átszúrásos (poke/introducer) technikákat *(3. táblázat)*.

A fej-nyak régió tumoros megbetegedései esetén 44 alkalommal a preoperatív időszakban, 69× a műtéttel együlésben, 53 betegen pedig postoperativ PEG-beültetés történt. A tumoros folyamat miatt 25 esetben nem a szokásos orogastricus úton endoscopizáltunk. 4 alkalommal az endoscopot helyi érzéstelenítést követően az orron át vezettük le, 7× pedig a nagyfokú tumoros stenosis miatt az endoscop csak a garat Kleinsasser-féle direct laryngoscopos feltárása után volt biztonsággal az oesophagusba vezethető. 14× a megnyitott garaton át vezettük az endoscopot a felső gastrointestinalis tractusba *(3. táblázat)*.

Két alkalommal 5 mm átmérőjű ún. „gyermek-endoscopot" (Olympus N30) használtunk; egy alkalommal a stenoticus oesophagus tumor miatt helyi érzéstelenítésben végzett beavatkozáshoz, egyszer pedig intratrachealis narcosisban, az inoperabilis, stenotisáló tumor dilatatióját követő szondabehelyezéshez.

Eredményeink

A szondabehelyezés 98,9%-ban (186/188) sikeres volt. A beavatkozás 13 perc (8–30 perc) alatt elvégezhető volt. Az eljárással kapcsolatos technikai szövődményt sem a hagyományos, sem az alternatív utakon végzett endoscopisálás során nem észleltünk.

A szondanapok száma 22 480 nap. Betegeink 29%-a (55/188) jelenleg is viseli és PEG-en át táplálkozik. 34% (65/188) működő szondával, alapbetegsége miatt exitált. 37% (70/188) csak átmenetileg, a kielégítő per os táplálkozás újrakezdéséig viselte a szondát.

Laparotomiás úton került eltávolításra 3, endoscopos úton pedig 14 szonda. 53 alkalommal a hasfal bőre előtt átvágott szonda per vias naturales távozott. Egyetlen alkalommal kellett a pyloruson át nem jutott szondát endoscoppal eltávolítani. Erre hónapokkal a szonda átvágását követően került sor a sikeres tumorkezelés után sem bekövetkező súlygyarapodás és étkezést követő epigastrialis dyscomfortérzések miatt végzett felső panendoscopos vizsgálat alkalmával.

Néhány esetben észleltünk teendőt nem igénylő, néhány nap alatt spontán szűnő pneumoperitoneumot. Tüneti kezelésre néhány óra, ill. 1–2 nap alatt szűnő kellemetlenségek (fájdalom, hányinger, hányás, subfebrilitas) ritkán fordultak elő. Egyetlen esetben döntöttünk a motilitaszavar (lassult gyomorürülés és jelentős reflux-oesophagitis) miatt a PEG jejunostomává (PEJ) alakítása, majd 1 hetes jejunalis táplálás után is fennálló tünetek miatt a tápszonda kivétele mellett. (A koponyatrauma miatt hosszú távú szondatáplálásra szoruló betegen a későbbiekben sebészeti jejunostoma képzés történt, de a PEG, ill. PEJ mellett észlelt tünetek ekkor is fennálltak, akárcsak korábban a nasogastricus szondán át történő táplálás esetén.)

Minor komplikációt 26 esetben tapasztaltunk, 24 ízben helyi kezelésre szűnő dermatitist, 2 alkalommal pedig PEG-cserét igénylő decubitus ulcust. Major komplikáció 8 esetben lépett fel. A 4 ízben észlelt hasfali tályog antibiotikus és helyi kezelésre szűnt. 3 betegen peritonitis alakult ki, de sebészi úton történő szondaeltávolítást igénylő perforatio csak 2 betegnél fordult elő. Egyetlen a szondabehelyezéssel kapcsolatba hozható exitus történt. Irradiatiót, cytostaticus és immunszupresszív kezelést követően behelyezett PEG mellett a 7. napon következett be az exitus. A sectio során mind a gyomron, mind egyebütt a belek mucosáján kiterjedt laesiókat észleltek *(4. táblázat)*.

4. táblázat: Eredményeink és nyomon követés

Sikeres felhelyezés		
1. Tumoros esetek	169/171	(98,83%)
2. Neurológiai esetek	17/17	(100%)
Nyomon követés (22 480 szondanap)		
Jelenleg is viseli	55 beteg	(7–1005 nap)
Csak átmenetileg viselte	70 beteg	(5–405 nap)
Működő szondával egyéb okok miatt exitált	65 beteg	(2–495 nap)
Komplikációk		
1. Minor		
– Dermatitis	24	(12,7%)
– Ulcus	2	(1%)
2. Major		
– Abscessus	4	(2,1%)
– Perforatio/peritonitis	3	(1,6%
– Gyomor és bélnecrosis	1	(0,5%)

Megbeszélés

Hosszú távú mesterséges enteralis táplálás ma legelfogadottabban PEG-en át történik. Bár az eljárás közel 20 éve ismert, hazánkban csak az elmúlt években kezdett elterjedni. Ez az endoscopos technika mérsékelten invazív, könnyen elsajátítható, biztonságos és olcsó módszer (14, 18, 32). A beteg és környezete is hamar elfogadja a szondatáplálásnak ezt a kozmetikailag előnyös, a szocializációt segítő formáját. A szondabehelyezés gyorsan elvégezhető (8, 17).

A PEG-képzés lényege, hogy az endoscoppal a gyomor corpus mellső fali részén kiválasztjuk azt a megfelelő helyet, ahol a diaphanoscopia maximális, és itt a hasfalat átszúrva a gyomor űrterébe mandrinon át bejuttatott fonalat vagy vezetődrótot polypectomiás hurokkal, vagy biopsiás fogóval megragadva, azt az endoscoppal együtt szájon át kihúzzuk. A szájon kilógó fonalvégre ráerősíthetjük a szondát és azt lehúzzuk a gyomorba, ill. át a hasfalon, amíg a szonda belső gallérja kielégítően fel nem fekszik a corpuson.

Az eljárásnak ma 3 változata, a pull, a push és az introducer technikák terjedtek el. A pull és a push technikákat közös megjelöléssel szokás oralis metodikáknak is nevezni, hiszen a szondabehelyezés módjában csak minimális a különbség. A pull-through technika esetén fonalat használunk a rövid szonda lehúzásához. A push methodikánál a hosszú, distalis felében merevebb, kónuszos végű, proximalis felén pedig puha szondát rácsúsztatjuk a flexibilis vezetődrótra és így toljuk azt le a gyomorba.

Vannak helyzetek, állapotok, amikor az oralis technikák relatíve kontraindikáltak és egyértelműen a poke módszer a javasolt. Ilyenek az oesophagotrachealis fistula, súlyos oesophagus varicositas, AIDS, oralis vagy oesophageális candidiasis, methicillin-rezisztens Staphylococcus aureus infectio, a dilatatio utáni levezetés és a csak gyermekendoscoppal átjárható szűkület (6, 35, 40). Az introducer technika további előnyei, hogy csökken a pathogen translocatio és a hasfali metastasis kialakulásának a valószínűsége is (35, 36, 52). Bár az oralis technikák esetén sem elengedhetetlen az endoscop második levezetése (35, 42) – az intragastricus gallér pozíciójának az ellenőrzése céljából – a poke módszer előnye, hogy mindig csakis egyszeri endoscop

levezetés szükséges. Hátránya viszont túl azon, hogy technikailag nehéz, a keletkező nagy hasfali defectus miatt gyakoribb a leakage és a következményes peritonitis. Az így felhelyezett PEG nehezen alakítható át jejunalis tápszondává.

Az ún. dilatációs módszer bármelyik eljárással kombinálható (56). Lényege, hogy a szonda behelyezése előtt a gyomor corpus mellső fali részét 4 db ún. rögzítővel (T-fastener) szorosan a hasfalhoz húzzuk. Ezáltal nagy kaliberű, akár 26 Ch-es szondák is biztonságosan, a gyomorfal sérülésének a veszélye nélkül felhelyezhetők.

Bár az egyes eljárásoknak megvannak a javallatai, előnyei és hátrányai; a metaanalysisek szerint érdemi különbség az egyes technikák használhatóságában nincs, bármely megszokott módszer biztonsággal alkalmazható (6, 10, 21, 27). Ma világszerte a pull-through technika a legelterjedtebb. Munkacsoportunk is ezt alkalmazta a leggyakrabban. A már említett előnyök mellett ez tűnt a kipróbálás, betanulás idején is a leggyorsabb módszernek. A legtöbb setnél igen egyszerűen és biztonságosan rögzíthető a fonalhoz a szondavég. Helyi érzéstelenítés esetén pedig az eljárást végigkövető páciens számára ez a szondabehelyezési módozat a legkevésbé ijesztő.

A komplikációk elkerülése céljából endoscopos szempontból javasolt az egyes rétegek fokozatos, de határozott mozdulatokkal való átszúrása, csúsztató zselé használata, a vezetődrótnak nem a legvégén történő megragadása, második levezetéssel való kontroll, puha medical grade polyurethan és savas közegben meg nem keményedő anyagok és nem endoscopos eltávolítást igénylő belső gallérral bíró settek használata (4). Előnyös lehet a könnyen észrevehető kék színű és hurokban végződő, a szondával egyszerűen és gyorsan összeköthető fonal használata.

A PEG-képzés előfeltétele egy teljes értékű felső panendoscopos vizsgálat, melynek során meggyőződünk arról, hogy sem kontraindikációt jelentő stenoticus vagy perisztaltikus passage akadály, sem a szúrás várható helyén nagykiterjedésű mucosa laesio nem áll fenn.

A módszer egyszerűségének és megbízhatóságának köszönhetően a sikertelen PEG-képzési kísérlet ritka. Sikertelen lehet az endoscopos szondafelhelyezés, ha az endoscop nem vezethető le a pars descendens duodeniig, ill. ha a tűt és a mandrint nem sikerül a gyomorba vezetni. Ez utóbbi obes betegeken, gyomorresectiót követően, esetleg cascade vagy upside-down stomach, Wirsungo- vagy cystogastrostomia, hepatomegalia, peritoneovenosus shuntök és nagyobb mértékű resectióval járó felhasi sebészeti beavatkozások után fordulhat elő. Megelőző hasi műtétek következtében kialakult adhaesiók és/vagy fix bél interpositiók okozhatnak nehézséget. Gyomorresectiót követő PEG-képzések esetén *Foutch* 30%-os szondabehelyezési sikertelenséget, míg cholecystectomiát követően 20%-os sikertelenséget tapasztalt. A biztonságosabb szondafelhelyezéshez ezért az ún. safe-tract módszert ajánlják (9). Fix bél interpositió esetén a PEG felhelyezést követően nagyobb valószínűséggel alakul ki gastrocolicus fistula (47). Eseteink 20,7%-ában (39/188) szerepelt megelőző hasi műtét, de mindegyik esetben elvégezhető volt a szondabehelyezés.

A PEG-képzés nem tumoros esetekben 97–99%-ban, míg tumoros esetekben 90,5–93%-ban sikeres (24, 43, 46, 55). Sikertelenséggel elsősorban a fej-nyak régió tumoros folyamatai esetén számolhatunk (46). A tumor elhelyezkedésénél és terjedésénél fogva (nyelvgyöki folyamat, rágóízületi tumoros érintettség, metastasis stb.) a szájnyitási képesség korlátozott. A szájnyitási elégtelenség és a nagykiterjedésű garat-gégebemeneti tumoros stenosis/obstructio miatt az endoscopot nem mindig sikerül az oesophagusba levezetni. *Saunders* közlése az egyetlen irodalmi adat, mely e betegcsoporton 97%-os sikerességről számol be (43). Ebben a szériában a szonda felhelyezésére többnyire a komplex kezelés megkezdésekor került sor. Speciális helyzetekben lehetséges ilyen esetekben egyedi megoldás is (16).

Az általunk kidolgozott alternatív endoscopos utakon történő endoscopisálással a nehézségek szinte minden esetben áthidalhatók (7, 50, 51).

Ha a páciens a száját nem tudja oly mértékben kinyitni, hogy az endoscopot befogadó csutorát be tudja kapni, megfelelő helyi érzéstelenítést követően az endoscop az orrnyíláson át vezethető be. Az endoscopot az alsó orrjárat mentén vezetve jutunk a nasopharynxba, majd tovább az oesophagusba. Javasolt, hogy az érzéstelenítést F-O-G végezze és ő tolja az endoscopot egészen az oesophagus bemenetig és az endoscopos mindkét kezével kormányozzon (50). A felső GIT transnasalis endoscopos vizsgálata gyakorta elvégezhető a napi gyakorlatban használt gastroscopokkal is, de erre a célra gyermekendoscop használata ajánlott. A gyermekek vizsgálatára használt 5 mm átm. endoscoppal ritka kivételektől eltekintve biztosan elvégezhető a beavatkozás, hiszen ez az endoscop átmérő megegyezik a leggyakrabban használt nasogastricus szondák átmérőjével.

A Kleinsasser-féle direkt laryngoscopos eljárás ezzel szemben intratrachealis narcosist igényel. Az endoscopizálásnak, ill. a PEG behelyezésnek erre az útjára jelentős mértékű – akár a laseres tumor-megkisebbítést, vagy tágítást követően is fennmaradó – garat/gége bemeneti, endoscoppal át nem járható szűkületek esetén kerülhet sor. Tumoros stenosis esetén azonban az intubált, hanyatt fekvő beteg endoscopisálása a szokottnál is nehezebbé válhat, de a garatbemenet directoscoppal való „kiegyenesítését" követően az endoscop a szem ellenőrzése mellett már biztonsággal levezethető az oesophagusba és tovább a duodenumba (51). Amennyiben ez a behatolási mód is sikertelen marad az endoscopot a tumor resectióját követően, a megnyitott garaton át vezethetjük a felső gastrointestinalis tractusba. Miután az endoscoppal az oesophagusba jutottunk a szondafelhelyezések bármelyik ismertetett formában elvégezhetők. A garatmegnyitást követő endoscopisálással elkerülhető az anekdotikus közlésekből ismert PEG-szonda körüli tumorsejtimplantáció és metastasis (tumour-seeding) kialakulása (20, 36, 52). Mi ilyet a 22480 szondanap alatt 166 „gégerákos" esetben egyszer sem tapasztaltunk. Garatmegnyitás utáni PEG-képzést 14 alkalommal végeztünk. Ezt 9 esetben a jelentős fokú stenosis, ill. occlusio tette szükségessé. Öt alkalommal pedig időegyeztetési nehézségek (azaz az endoscopos helyiség és a műtői tevékenység időbeni össze nem hangolhatósága) miatt kényszerültünk a tumorresectiót követő szondabehelyezésre. Az említett előnyök mellett azonban ilyenkor különös figyelmet kell fordítani az eszközök sterilitására, hogy a postoperativ sebgyógyulási zavarok és a pharyngocutan fistulák kialakulása elkerülhető legyen.

Az általunk bevezetett újításoknak köszönhetően a sikeres PEG-képzés közel 100%-os. Sikertelenséggel csak teljes (folyadékra és szilárd ételre egyaránt fennálló) dysphagia és feltágítás után gyermekendoscoppal sem átjárható, inoperabilis garat-gége bemeneti tumorok esetén számolhatunk.

Az antibiotikum profilaxist számos szerző javasolja (48). Gyakorlatunkban ezt sosem alkalmaztuk. Saját anyagunkban azt tapasztaltuk, hogy a műtőben, ITN-ben végzett beavatkozások esetén az OpSite rutinszerű használata mellett a hasfali dermatitisek ritkábban alakultak ki, ezért a későbbiekben minden PEG-képzési forma esetén használtuk ezt. A hasfal „műtéti előkészítése" és a szúrás helyének OpSite-tal való fedése esetén dermatitisek ritkán alakultak ki. Ez még tovább csökkent, amikor az OpSite-ot nem azonnal a szondabehelyezés után, hanem csak a táplálás megkezdését követő 2–3. napon távolítottuk el.

A PEG-képzés helyi érzéstelenítésben, rövid intravénás narcosisban és ITN-ben egyaránt elvégezhető. Kooperáció hiányában (csak neurológiai eseteknél tapasztaltuk ezt) rövid iv. narcosis alkalmazása ajánlott. Helyi érzéstelenítésben végezhető a beavatkozás: 1. darabos ételre időszakosan jelentkező dysphagia esetén, diazepam, atropinum sulfuricum, noramidazophen vagy midazolam premedicatio, ill. ezek valamilyen kombinációja mellett; 2. pépes étel fogyasztásakor fennálló dysphagia esetén promethazinum hydrochloricum, atropinum sulfuricum, pethidinum hydrochloricum premedicatióban, továbbá 3. transnasalis endoscop levezetést igénylő esetekben.

Folyadék fogyasztásakor is meglévő dysphagia esetén a PEG-szonda behelyezése ITN-ben javasolt. Ez történhet műtéttől függetlenül, vagy a műtéttel együlésben a resectiót megelőzően, vagy a tumorresectio közben, ill. azt követően. A műtéttel együlésben végzett PEG-képzés esetén csökken a beteget ért szomatikus és psychés trauma, a kórházban töltött idő és a gyógyszerfelhasználás. További előnye ennek, hogy a szondabehelyezések után időnként fellépő hasi fájdalmak, subfebrilitas vagy hányás miatt a tervezett műtétet nem kell elhalasztani.

Gastrostomát nemcsak hosszú távú, hanem átmeneti mesterséges enteralis táplálás céljából is felhelyezhetünk. A 80-as években 6 hetet (32, 37, 45), ma 3 hetet meghaladó szondatáplálás szükségessége esetén javasolják a PEG-képzést (18, 29). Tapasztalataink alapján dysphagia miatti opus esetén akár 7–10 napos perioperatív szondatáplálás szükségessége esetén is javasolt a PEG behelyezése.

Műtétre kerülő tumoros (vagy egyéb okok miatt mesterséges enteralis táplálásra szorulóknál) a preoperative megkezdett PEG-táplálás javítja a teherbíróképességet, pozitívan befolyásolja a sebgyógyulást és csökkenti a komplikációk számát és gyakoriságát (11, 23, 36, 45, 46). Bizonyos műtéti szövődmények esetén, akár decompressio, akár táplálás céljából a PEG-képzés a korai postoperativ szakban ajánlott (2, 5, 49, 53).

A PEG-képzés időzítése, azaz a mesterséges enteralis táplálás megkezdése mindig az általános terápiás stratégia része legyen. Műtét, chemo- és/vagy radioterápiát igénylő tumoros esetekben mielőbbi PEG-behelyezés indokolt. A szondatáplálás mihamarabbi megkezdése javítja a beteg kondícióját, általános állapotát, a műtéti teherbíróképességet és csökkenti a kezelésekkel járó komplikációk gyakoriságát. Neurológiai indikációk esetén pedig a korai PEG-táplálásnak köszönhetően hamarabb állhat helyre a nyelési képesség (28, 37).

A felhelyezett szondák eltávolításának is többféle módja ismert. A szondát eltávolíthatjuk endoscoppal, vagy az újabb fajtákat kihúzhatjuk kézzel, ill. más eszközös segítséggel, vagy egyszerűen átvághatjuk a hasfal bőre előtt és megvárhatjuk míg a passage-zsal távozik a rectumon át (26, 44).

Eredményeink a sikeres behelyezést illetően az irodalomban közölteknél – az alternatív endoscopos utaknak köszönhetően – jobbak (24, 43, 46, 55). A sikerességnek azonban része az összeszokott, tapasztalatokat együtt szerzett team és a videoendoscop, ill. a társnéző (lecture-scop) használata is. Major komplikációkat az irodalmi adatokkal megegyező gyakorisággal észleltünk. A dermatitisek gyakorisága az OpSite használatával csökkenthető volt és az antibiotikum profilaxist alkalmazókhoz képest is ritkán fordult elő. A kezelést nem igénylő tünetek, kellemetlenségek (hányás, hasi fájdalom, dyscomfort, subfebrilitas stb.) elvétve fordultak elő és néhány nap alatt tüneti kezelésre megszűntek. A szövődmények a sebészeti stoma-képzésekhez képest lényegesen ritkábbak és többnyire kevésbé súlyosak is (1, 15). Más endoscopos terápiákkal összehasonlítva pedig megállapítható, hogy a PEG-képzés az alacsony, ha nem a legkisebb rizikójú terápiás endoscopia (3, 54).

A PEG-táplálást eleinte a beavatkozást követő napon kezdtük, de hamar áttértünk a korai, még a beavatkozás napján megkezdett szondatáplálásra. Első alkalommal teát, majd egyre csökkenő hígítású, és a 48. órától hígítatlan szondatápszert használunk. Természetesen – akár az illúzió kedvéért – megengedhető bármilyen pépesített étel fogyasztása is, de a széles választékban rendelkezésre álló gyári készítmények használata a javasolt, optimális összetételük és higiéniai szempontok miatt is. A PEG ambulanter szondatáplálásra alkalmas (25, 29, 31). A betegek a tápanyag/kalória bevitelnek ezt a módját gyorsan elsajátítják.

Az abszolút kontraindikációk hiányában (a szondától aboralisan elhelyezkedő stenotizáló folyamat, súlyos haemostasis zavarok, acut pancreatitis, sepsis, peritonitis, peritonealis dialysis, máj vagy colon interpositio stb.) a mesterséges enteralis táplálásra szoruló betegeknél javasolt a PEG-szonda mihamarabbi felhelyezése (2, 25, 38).

Rabanek (39) javaslatával, hogy csak azok részesüljenek PEG-táplálásban, akiknek a tápláltsági állapota és az életminősége ezáltal javul, egyetértünk. A cachexia-syndroma, a vegetatív állapot és a komplikációkkal járó dysphagia esetén való PEG-képzéssel kapcsolatos elutasító megközelítését – mind a nagyszámú tumoros betegünk, mind a comatosus neurológiai esetekkel a hosszú távú nyomon követés során szerzett tapasztalatunk alapján – vitathatónak érezzük. Az utóbbiak vonatkozásában *Löser* (30) álláspontját valljuk, miszerint minden betegnek joga, és minden orvosnak kötelessége, nemcsak a fájdalomcsillapítás, hanem a folyadékveszteség pótlása és a táplálás biztosítása is. Azt pedig saját beteganyagunkon is tapasztaltuk, hogy cachexia és vegetatív állapot esetén a kimenetel az életminőséget és az általános

állapotot rontó testsúlyveszteség megindulásakor – azaz a mesterséges táplálás indikációjának megállapíthatósága idején – még nem jósolható meg.

A mesterséges táplálás nem látszatkezelés, hanem minden súlyos beteg komplex bázisterápiájának elengedhetetlen része!

IRODALOM: 1. *Chia-Sing Ho, Yee, A. C. N., Mc Pherson, R.:* Complications of surgical and percutaneous nonendoscopic gastrostomy: review of 233 patients. Gastroenterol., 1988, *95,* 1206–1210. – 2. *Choudhry, U., Barde, C. J., Markert, R. és mtsa:* Percutaneous endoscopic gastrostomy: a randomized prospective comparison of early and delayed feeding. Gastrointest. Endosc., 1996, *44,* 164–167. – 3. *Cotton, P. B., Williams, C. B.:* Practical gastrointestinal endoscopy. Third edition/Blackwell Scientific Publications, Oxford. 1990. – 4. *Beasley, S. W., Catto-Smith, A. G., Davidson, P. M.:* How to avoid complications during percutaneous endoscopic gastrostomy. J. Pediatr. Surg., 1995, *30,* 671–673. – 5. *DeBiasse, M. A., Wilmore, D. W.:* What is optimal nutritional support? New Horizons, 1994, *2,* 122–130. – 6. *Deitel, M., Bendago, M., Spratt, E. H. és mtsa:* Percutaneous endoscopic gastrostomy by the pull and introducer methods. Can. J. Surg., 1988, *31,* 102–104. – 7. *Dubecz, S., Bodoky, Gy., Harsányi, L.:* Pre- and postoperative supportive nutritional therapy via percutaneous endoscopic gastrostomy for patients with pharyngo-laryngeal tumors. Eur. J. Surg. Oncol., 1996, *22,* 447. – 8. *Foutch, P. G.:* Nonsurgical gastrostomy: X-Ray or endoscopy? Am. J. Surg., 1990, *85* (12), 1560–1562. – 9. *Foutch, P. G., Talbert, G. A., Waring, J. P. és mtsa:* Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with prior abdominal surgery. Virtues of the safe tract. Am. J. Gastroenterol., 1988, 83, 147–150. – 10. *Foutch, P. G., Woods, C. A., Talbert, G. A. és mtsai:* A critical analysis of the Sachs-Vine gastrostomy tube: A review of 120 consecutive procedures. Am. J. Gastroenterol., 1988, *83* (8), 812–815. – 11. *Frietkau, R., Iro, H., Sailer, D. és mtsa:* Percutaneous endoscopically guided gastrostomy in patients with head and neck cancer. Rec. Res. Canc. Res., 1991, *121,* 269–282. – 12. *Gallagher-Allred, C. R., Voss, A. C., Finn, S. C. és mtsa:* Malnutrition and clinical outcomes: the case for medical nutrition therapy. J. Am. Diet. Assoc., 1996, *96,* 361. – 13. *Gauderer, M. W. L., Ponsky, J. L., Izant, R. J.:* Gastrostomy without laparotomy: A percutaneous endoscopic technique. J. Pediatr. Surg., 1980, *15* (6), 872–875. – 14. *Gossner, J., Hahn, L. E. G., Ell, C.:* Risiken der percutanen endoskopischen Gastrostomie. DMW, 1995, *120,* 1768–1772. – 15. *Grant, J. P.:* Comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy with Stamm gastrostomy. Ann. Surg., 1988, *207,* 598–562. – 16. *Grier, J. F., Goldman, D. E., Gholson, C. F.:* Transmaxillary percutaneous endoscopic gastrostomy. Gastrointest. Endosc., 1994, *40,* 778–779. – 17. *Gutt, C. N., Held, S., Paolucci, V. és mtsa:* Experiences with percutaneous endoscopic gastrostomy. World J. Surg., 1996, *20,* 1006–1009. – 18. *Harsányi L.:* Mérsékelten („minimalisan") invazív enteralis táplálási technikák. TAD., 1997, *3,* 16–22. – 19. *Harsányi L., Bukovácz R., Molnár Zs. és mtsa:* A tápláltsági állapot jelentősége a sebészetben. Magyar Sebészet, 1998, *51,* 357–360. – 20. *Heinbokel, N., König, V., Nowak, A. és mtsa:* Eine seltene Komplikation der perkutanen endoskopischen Gastrostomie: Metatasierung eines Adenokarzinoms des Magens im Bereich des Gastrostoma. Z. Gastroenterol., 1993, *31,* 612–613. – 21. *Hogan, R. B., DeMarco, D. C., Hamilton, J. K. és mtsa:* Percutaneous endoscopic gastrostomy: To push or pull. Gastrointest. Endosc., 1986, *32,* 253–258. – 22. *Horváth E., Élő J., Taller A. és mtsa:* A mesterséges táplálás formái és időzítése a fej-nyaksebészetben. Fül-orr-gégegyógy., 1998, *43,* 274–280. – 23. *Horváth, E., Harsányi, L., Taller, A. és mtsa:* Long term percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in patients with head and neck malignancies. Monduzzi Editore, Reprinted from 3rd European Congress of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies, Bologna, 1996, 467–470. – 24. *Hunter, J. G., Lauretano, L., Shellito, P. C.:* Percutaneous endoscopic gastrostomy in head and neck cancer patients. Ann. Surg., 1989, *210,* 42–46. – 25. *Keith, M. E., Jeejeebhoy, K. N.:* Enteral nutrition. Current Opinion in Gastroent., 1998, *14,* 151–156. – 26. *Keymling, M.:* Perkutane endoskopisch kontollierte Gastrostomie. Z. Gastroenterol., (Suppl. 2), 1989, *27,* 65–68. – 27. *Kozarek, R. A., Ball, T. J., Ryan, J. A.:* When push comes to shove: A comparison between two methods of percutaneous endoscopic gastrostomy. Am. J. Gastroenterol., 1986, *81,* 642–646. – 28. *Larson, D. E., Burton, D. D., Schroeder, K. W. és mtsa:* Percutaneous endoscopic gastrostomy. Indications, success, complications and mortality in 314 consecutive patients. Gastroenterology., 1987, *93,* 48–52. – 29. *Löser, C.:* Enterale Langzeiternahrumg über eine perkutan-endoskopisch gelegte Gastrostomie-Sonde. DMW, 1997, *122,* 1149–1153. – 30. *Löser, C., Müller, M. J.:* Ethische Richtlinien zur Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG-Sonde). Z. Gastroenterol., 1998, *36,* 475–478. – 31. *Madhukar, Kaw, Gail, Sekas:* Long-term follow-up of consequences of percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tubes in nursing home patients. Dig. Dis. Sci., 1994, *39/4,* 738–743. – 32. *Mamel, J. J.:* Percutaneous endoscopic gastrostomy. Am. J. Gastroenterol., 1989, *84* (7), 703–710. – 33. *Mc Wirther, J. P., Pennington, C. R.:* Incidence and recognition of malnutrition in hospital. BMJ, 1994, *308,* 949. – 34. *Mellinger, J. D., Ponsky, J. L.:* Percutaneous endoscopic gastrostomy. An overview for 1996. Endoscopy, 1996, *28,* 66–70. – 35. *Moran, B. J., Taylor, M. B., Johnson, C. D.:* Percutaneous endoscopic gastrostomy. Br. J. Surg., 1990, *77,* 858–862. – 36. *Motsch, C., Hackelsberger, A., Nebelung, K.:* PEG-Anlage bei Patienten mit HNO-Tumoren. HNO, 1998, *46,* 925–931. – 37. *Norton, B., Homer-Ward, M., Donelly, M. T. és mtsai:* A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. BMJ, 1996, *312,* 13–16. – 38. *Payne-James, J.:* Enteral nutrition: Accessing patients. Nutrition, 1992, *8* (4), 223–229. – 39. *Rabeneck, L., Mc Cullough, L. B., Wray, N. P.:* Ethically justified, clinically comprehensive guidelines for percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement. Lancet, 1997, *349,* 496–498. – 40. *Russel, T. R., Brotman, M., Norris, F.:* Percutaneous gastrostomy. A new simplified and cost-effective technique. Am. J. Surg., 1984, *148,* 132–137. – 41. *Sachs, B. A., Vine, H. S., Palestrant, A. M. és mtsa:* A non-operative technique for establishment of gastrostomy in the dog. Invest. Radiol., 1983, *18,* 485–487. – 42. *Sartori, S., Trevisani, L., Nielsen, I. és mtsai:* Percutaneous endoscopic gastrostomy placement using the pull-through or push-through techniques: Is the second pass of the gastroscope necessary? Endoscopy., 1996, *28,* 686–688. – 43. *Saunders, J. R., Brown, M. S., Hirata, R. M. és mtsa:* Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with head and neck malignancies. Am. J. Surg., 1991, *162,* 381–383. – 44. *Seitz, H., Telfeyan, D., Vécsei, V.:* Eine einfache Methode zur Entfernung perkutan endoskopisch implantierter Gastrostomiesonden. Chirur., 1996, *67,* 552–555. – 45. *Selz, A., Santos, P. M.:* Percutaneous endoscopic gastrostomy. A useful tool for the Otolaryngologist-Head and Neck surgeon. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1995, *121,* 1249–1252. – 46. *Stellato, T. A., Gauderer, M. W. L.:* Percutaneous endoscopic gastrostomy in the cancer patient. Am. Surg., 1988, *54,* 419–422. – 47. *Stellato, T. A., Gauderer, M. W. L., Ponsky, J. L.:* Percutaneous endoscopic gastrostomy following previous abdominal surgery. Ann. Surg., 1984, *200,* 46–50. – 48. *Sturgis, T. M., Yancy, W., Cole, J. C. és mtsai:* Antibiotic prophylaxis in percutaneous endoscopic gastrostomy. Am. J. Gastroenterol., 1996, *91,* 2301–2304. – 49. *Szántó I., Vörös A., Nagy K. és mtsai:* A postoperatív szakban készített percutan endoscopos gastrostoma/jejunostoma. Orv. Hetil., 1997, *138* (18), 1133–1136. – 50. *Taller, A., Horváth, E., Harsányi, L. és mtsai:* Transnasal percutaneous endoscopic gastrostomy. Endoscopy, 1997, *29,* 337. – 51. *Taller, A., Horváth, E., Harsányi, L. és mtsai:* Percutaneous endoscopic gastrostomy using the Kleinsasser direct laryngoscope. Endoscopy, 1998, *30* S 85. – 52. *Thorburn, D., Karim, S. N., Soutar, D. S. és mtsa:* Tumour seeding following percutaneous endoscopic gastrostomy placement in head and neck cancer. Postgrad. Med. J., 1997, *73,* 430–432. – 53. *Townsend, M. C., Flancbaum, L., Cluotier, C. T. és mtsa:* Early post-laparotomy endoscopic gastrostomy. Surg. Gynec. Obstetrics., 1992, *174,* 46–48. – 54. *Waye, J. D., Geenen, J. E., Fleisher, D., Venu, R. P.:* Techniques in therapeutic endoscopy. J. B. Lippincott Philadelphia/Gower Medical Publishing New York, 1987. – 55. *Wenig, B. L., Gibson, S. E., Watkins, J. L.:* Complications of percutaneous endoscopic gastrostomy in the head and neck cancer patients. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1992, *101,* 46–50. – 56. *Wu, T. K., Welch, H. F.:* New method of percutaneous gastrostomy using anchoring devices. Am. J. Surg., 1987, *153,* 230–232.

(Taller András dr., *Budapest,* Uzsoki utca 29. 1145)

Zafirlukast alkalmazása enyhe-középsúlyos asthma bronchialéban szenvedő betegeken

Naményi Miklós dr., Puha Katalin dr.[1], Pánczél Gyula dr.[2], Mikó Péter dr.[3], Fäller Károly dr.[3] és Dér Klára dr.[3]*

Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Rendelőintézet, Veszprém, Tüdőgondozó (vezető főorvos: Naményi Miklós dr.)
Petz Aladár Megyei Kórház, Győr, Tüdőbeteggondozó Intézet (vezető főorvos: Puha Katalin dr.)[1]
Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Keskemét, Tüdőszűrő Állomás (vezető főorvos: Pánczél Gyula dr.)[2]
Zeneca Hungary Kft., Budapest, Orvosi Osztály[3]

Az elmúlt évek klinikai tapasztalatai megerősítették azt a korábbi feltételezést, hogy a cysteinil-leukotriének fontos szerepet játszanak az asthma bronchiale patomechanizmusában. A zafirlukast szelektív cysteinil-leukotrién receptor 1 antagonista, melynek hatására mérséklődnek az asthmás tünetek. A szerzők napi 2 × 20 mg zafirlukast hatását vizsgálták 31 enyhe-középsúlyos asthmában szenvedő betegen. A 6 hetes kezelési időszak során már az első zafirlukast dózisának alkalmazását követően néhány óra múlva jelentősen javult a légzésfunkció. Ez a javulás a vizsgálat során végig fennállt, enyhültek a betegek tünetei, szignifikánsan csökkent a béta-2 agonista használat. A zafirlukast alkalmazásával összefüggő mellékhatást nem észleltek. A vizsgálat eredményei alapján a zafirlukast terápiát hatékonynak tartják enyhe-középsúlyos asthma bronchialéban.

Kulcsszavak: asthma bronchiale, leukotrién-antagonista, légzésfunkció, zafirlukast

Zafirlukast therapy in patients with mild to moderate asthma bronchiale. The recently compiled clinical experiences support the previous theory, that the cysteinil-leukotriens have an important role in the pathomechanism of bronchial asthma. Zafirlukast is a selective antagonist of the receptor 1 of cysteinil-leukotriens, and its use reduces the severity of asthma symptoms. The effect of 20 mg zafirlukast b.i.d was studied in 31 patients with mild-moderate asthma bronchiale. During the 6 week treatment period, even several hours after the first zafirlukast dose the pulmonary function improved significantly. This effect sustained during the whole treatment period, the patients' symptoms lessened and there was a significant reduction in the frequency of beta-2 agonist's use. No adverse events causally related to zafirlukast's use were detected. Zafirlukast is an efficient therapy of mild to moderate asthma bronchiale.

Key words: asthma bronchiale, leukotrien-antagonist, respiratory function, zafirlukast

Az asthma bronchiale az egyik legelterjedtebb betegség, melynek prevalenciája folyamatosan nő. Egyes statisztikák szerint az asthma prevalenciája Európában és az Amerikai Egyesült Államokban 10% körül van, s a betegség körülbelül 100 millió embert érint világszerte. Magyarországon az asthma bronchialéban szenvedő nyilvántartott betegek száma 1997-ben csaknem százezer volt.

Általánosan elfogadottá vált, hogy az asthma bronchiale patofiziológiai alapja a krónikus, desquamativ légúti gyulladás, melyben számos sejttípus, így hízósejtek, eosinophilek és T-lymphocyták játszanak szerepet. A légúti gyulladás következtében leggyakrabban éjszaka és kora reggel visszatérő sípolás, légszomj, illetve köhögés lép fel. A tüneteket változó súlyosságú légúti obstrukció kíséri, mely legtöbbször reverzíbilis. A hörgők gyulladása következtében különböző ingerekkel kiváltható légúti hyperreaktivitás lép fel (9). A cysteinil-leukotriének (leukotrién C_4, D_4 és E_4) a légúti gyulladás fontos mediátorai. Régóta ismert, hogy az asthma kialakulásában fontos szerepet játszik a SRS-A (slow-reacting substance of anaphylaxis), mely cysteinil-leukotriének keveréke. A cysteinil-leukotriének akár több százszor is hatékonyabb bronchoconstrictorok, mint a provokációs tesztekben használt histamin vagy metacholin. A klinikai vizsgálatok alapján joggal feltételezhető, hogy a cysteinil-leukotriének hatásának gátlása kedvező hatást gyakorol az asthma bronchiale lefolyására (12). A leukotriénekkel kapcsolatban több hazai munka is megjelent az elmúlt évek során, melyek közül – a teljesség igénye nélkül – két összefoglaló közleményt idézünk (7, 11). A cysteinil-leukotriének (LTC_4, LTD_4, LTE_4) do novo keletkeznek a sejtmembránban lévő arachidonsavból főleg eosinophil sejtek és hízósejtek aktiválódása esetén (10). A thrombocyták, endothelsejtek, illetve a vörösvérsejtek LTC4-szintetáz enzimet tartalmaznak, ezáltal képesek más sejtek által termelt LTA_4-et LTC_4-gyé alakítani.

A leukotriének keletkezése rendkívül gyors folyamat. A szövetekből a LTE_4 a vérkeringéssel a májba és vesébe, onnan változatlan formában az epébe, illetve a vizeletbe kerül, illetve tovább metabolizálódik biológiai hatással nem rendelkező intermedierekké (10).

A cysteinil-leukotriének hatása két, szerkezetileg különböző, sejtmembránban lokalizálódó receptor (cysteinil-LT 1 és cysteinil-LT 2) közreműködésével jön létre. A bronchoconstrictio, nyákszekréció és oedema képződés a cysteinil-LT 1 receptor közvetítésével valósul meg, mely mindhárom cysteinil-leukotriénre, a LTC_4, LTD_4 és LTE_4-re egyaránt érzékeny (2, 5, 10).

* *Jelenlegi munkahely:* Pfizer Kft., Budapest

A zafirlukast a cysteinil-leukotrién 1 receptor antagonistája, s védelmet nyújt az inhalált LTD_4 által kiváltott bronchoconstrictioval szemben (13). Mérsékli a specifikus antigénekkel kiváltott bronchoconstrictio mértékét (3) és az asthma következtében kialakuló sejtes infiltráció intenzitását (1).

A közleményben ismertetésre kerülő klinikai tanulmány célja a zafirlukast hatékonyságának vizsgálata volt.

Betegek és módszer

A GCP szabályai szerint 1997 májusa és októbere között a győri, a kecskeméti és a veszprémi Megyei Tüdőbeteg Gondozó Intézetekben folytatott nyílt, nem összehasonlító vizsgálatba a betegeket 2 hetes megfigyelési szak után válogattuk be. A vizsgálat során a betegek otthonukban a tünetek súlyosságának pontozására szolgáló naplót vezettek és légúti csúcsáramlásmérőt használtak. A súlyossági pontokat négyes fokozatú skála alapján állapították meg 0 = nem volt asthmás tünet, 1 = enyhe asthmás tünet (tevékenységben nem zavarta), 2 = mérsékelt súlyosságú asthmás tünetek (egyes tevékenységekben zavarta), 3 = súlyos asthmás tünetek (sokféle tevékenységben zavarta).

A megfigyelési szakba a következő kritériumok szerint kellett betegeket beválogatni: 1. 18–70 év közötti életkor, 2. férfiak és nem terhes, valamely fogamzásgátló módszert alkalmazó nőbetegek, 3. a betegek nem dohányoztak, 4. inhalált rövid hatású béta-2 agonisták vagy ezek inhalált kis dózisú szteroiddal való kombinációja (beclomethason vagy budesonid max. 1000 µg/nap, fluticason max. 500 µg/nap) megengedett volt, 5. az inhalált kortikoszteroidok dózisát a megfigyelési szakba való belépést megelőző 4 héten belül nem lehetett változtatni.

A hathetes kezelési szakban a betegek a már meglévő kezelés mellett naponta 2×20 mg Accolate tablettát (zafirlukast, Zeneca) kaptak éhgyomorra. A kezelési szakba olyan betegek léphettek be, akiknél a megfigyelési szak során a következő kritériumok teljesültek: 1. a FEV_1 (erőltetett kilégzési térfogat 1 másodperc alatt) a referencia értékhez viszonyítva 60–80% volt, 2. legfeljebb 400 µg salbutamol hatására a FEV_1 vagy a PEF (kilégzési csúcsáramlás) legalább 15%-kal javult, 3. az asthmás tünetek súlyossága legalább 10 pont volt a megfigyelési időszak utolsó hetében, 4. a beteg a tünetek súlyosságának pontozására szolgáló naplót és a légúti csúcsáramlásmérőt képes volt az előírásoknak megfelelően használni.

A megfigyelési szakban a kizárási kritériumok a következők voltak: 1. májbetegség (kivéve a Gilbert-szindrómát), 2. gastrointestinalis felszívódási zavar, 3. az asthma exacerbációja miatti kórházi felvétel a megfigyelési szak kezdetét megelőző 3 hónapon belül, 4. szezonális asthma (évente 2 hónapnál rövidebb ideig tartó tünetek), 5. más légúti betegség megléte, 6. inhalált rövid hatású béta-2 agonisták vagy ezek inhalált maximált dózisú szteroiddal való kombinációja kivételével egyéb antiasztmatikumok használata a megfigyelési szakot megelőző 3 hónapban, 7. felső vagy alsó légúti infekció lezajlása a megfigyelési szakot megelőző 6 héten belül, 8. más klinikai vizsgálatban való részvétel a megfigyelési szakot megelőző 4 héten belül, 9. alkohol- vagy kábítószerfogyasztás, 10. májmetabolizációra ható gyógyszerek fogyasztása a megfigyelési szakot megelőző 1 hónapon belül, 10. fertőző betegség, 11. éjszakai munka, 12. szoptatás.

A kezelési időszakban a következő kizárási kritériumokat alkalmaztuk: 1. májfunkciós értékek kóros tartományba való emelkedése, 2. pozitív terhességi teszt, 3. asthma terápia változása a megfigyelési időszak alatt, 4. felső vagy alsó légúti fertőzés kialakulása a megfigyelési szakban.

A vizsgálat során a betegek 4 alkalommal jelentek meg a vizsgáló centrumban *(1. táblázat)*.

A vizsgálatokat a következő szempontok alapján értékeltük: 1. a zafirlukast PEF-ra vagy FEV_1-re gyakorolt korai hatásának mérése a gyógyszer első adagjának bevételét követő 3 óra múlva, 2. az Accolate tartós alkalmazásának hatása a FEV_1-re és a reggeli, illetve esti PEF-ra, az éjszakai felébredésekre, a béta-2 agonista használatra és a tünetek súlyosságát jelző pontszámra, 3. a zafirlukast okozta mellékhatások gyakoriságának előfordulása.

1. táblázat: Vizsgálati terv

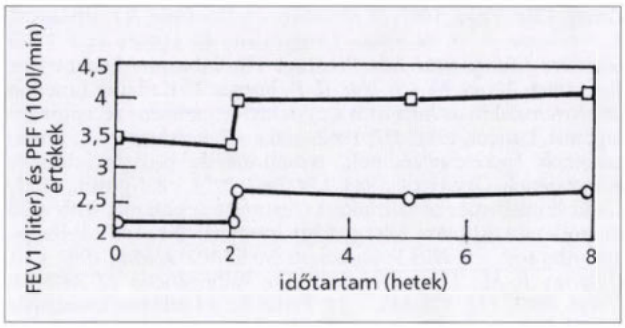
Megfigyelési szak (2 hét)	
megjelenés	elvégzett vizsgálatok
1. megjelenés (1. nap) belépés a megfigyelési szakba	– FEV_1 és PEF a referencia érték 60–80%-a között – FEV_1 és PEF reverzibilitása max. 400 µg salbutamolra (legalább 15% javulás) – laboratóriumi vizsgálatok – betegnapló kiosztása
Zafirlukast kezelés időszaka (6 hét)	
2. megjelenés (14. nap) megfigyelési szak lezárása és kezelés kezdete	– a tüneti pontszám összegzése (a megfigyelési szak 2. hetében legalább 10 volt) – a légzésfunkciós értékek az előírt határok között vannak – májfunkció normális – 20 mg zafirlukast bevétele után 3 órával a FEV_1 vagy a PEF mérése a vizsgáló centrumban
3. megjelenés (35. nap körül)	– FEV_1 és PEF mérése – betegnapló ellenőrzése – laboratóriumi vizsgálatok
4. megjelenés (56. nap körül) a vizsgálat lezárása	– FEV_1 és PEF mérése – betegnapló ellenőrzése – laboratóriumi vizsgálatok

A vizsgálati eredmények elemzése során leíró statisztikai elemzésen kívül a folyamatos változók összehasonlítására nem paraméteres Wilcoxon-próbát, a folytonossá tett, több héten át megfigyelt jellemzők (tüneti pontszám, béta-agonista használat) összehasonlítására nem paraméteres Friedman-próbát, diszkrét változók összehasonlítására long-rank statisztikát alkalmaztunk.

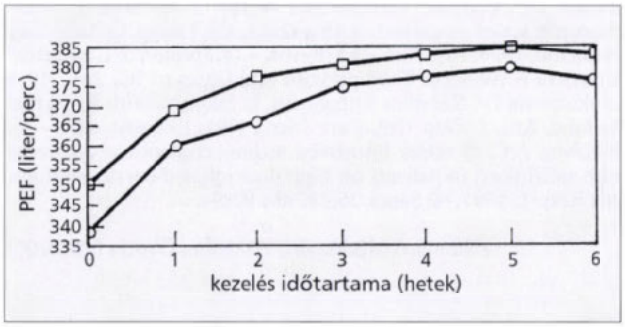
Eredmények

A vizsgálatba bevont betegek száma 33 volt, s közülük 31 teljesítette a kezelési időszakot. A betegek csaknem kétharmadát nők tették ki, az átlagos életkor 39,5 év (18–66 év közötti tartományban) volt. A betegek többségében az asthma a vizsgálatba való bevonást megelőzően több, mint egy évvel kezdődött.

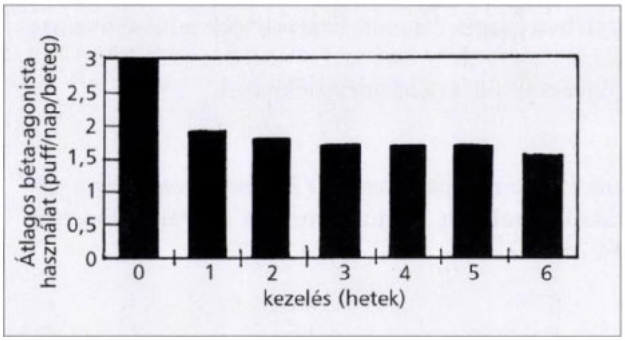
A beválasztott betegek több mint fele extrinsic asztmás, a leggyakoribb allergén a Dermatophagoides pteronyssinus volt. A betegek csaknem kétharmada inhalatív szteroidot és egy kivételével az összes rövid hatású béta-2 mimetikumot is kapott. A bronchoconstrictio reverzibilitása minden betegnél igazolódott. Az első dózis zafirlukast alkalmazása előtt végzett légzésfunkciós vizsgálatnál az átlagos FEV_1 2,22 (n = 33, SD = ±0,58) liter, az átlagos PEF 331 (n = 33, SD = ±107) liter/perc volt, mely értékek 2,67 (n = 33, SD ±0,75) literre, illetve 398,4 (n = 33, SD = ±127) liter/percre nőttek 20 mg zafirlukast alkalmazását követően 3 óra múlva. A növekedés 20% volt. Ezek az első zafirlukast dózis bevétele után észlelt légzésfunkciós változások mind a FEV_1, mind a PEF tekintetében statisztikailag szignifikánsak ($p < 0,0001$) voltak. A kezelési időszak során napi kétszer 20 mg Accolate rendszeres alkalmazásakor az átlagos FEV_1 2,60



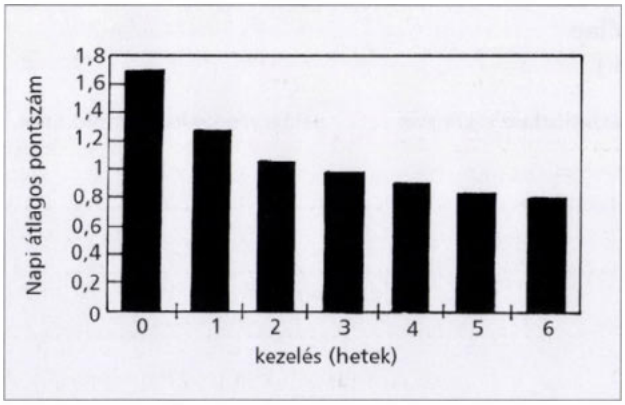
1. ábra: Zafirlukast hatása a légzésfunkcióra 6 hetes vizsgálatban



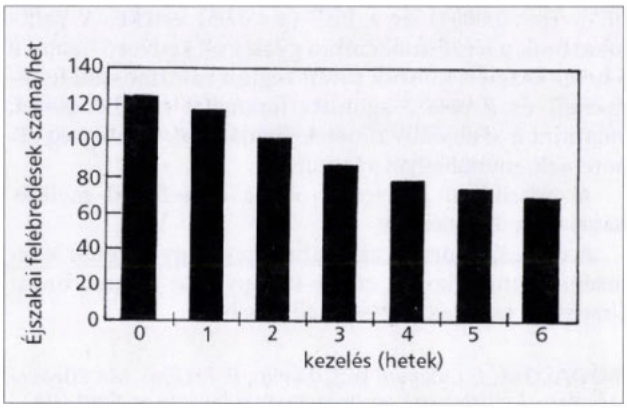
2. ábra: Reggeli és esti átlagos PEF-értékek változása 2 × 20 mg zafirlukast kezelés során



3. ábra: Átlagos béta-2 agonista használat csökkenése napi 2 × 20 mg zafirlukast hatására



4. ábra: Átlagos napi tüneti pontszám csökkenése 6 hetes 2 × 20 mg/nap zafirlukast kezelés során



5. ábra: 31 beteg hetenként összesített éjszakai felébredéseinek száma 6 hetes 2 × 20 mg zafirlukast kezelés alatt

(n = 32, SD= ± 0,75) liter, az átlagos PEF 401 (n = 32, SD = ± 146) liter/perc volt, mely értékek a 6 hetes kezelés végére 2,72 (n = 31, SD= ± 0,87) literre, illetve 410,81 (n = 31, SD = ± 135,7) liter/percre nőttek. Mindkét érték a kezelés kezdetén észleltekhez viszonyítva statisztikailag szignifikáns javulást ($p < 0,001$, illetve $p < 0,05$) jelent *(1. ábra)*. A reggeli és az esti átlagos PEF-értékek a kezelést megelőző értékekhez képest statisztikailag szignifikánsan javultak ($p < 0,05$) *(2. ábra)*.

A zafirlukast kezelés alatt az átlagos napi béta-2 agonista használat a kezelést megelőző időszakhoz képest csaknem felére csökkent ($p < 0,0001$) *(3. ábra)*.

A kezelés során a betegnaplók adatai szerint mind az asthma tüneteinek súlyosságát jelző pontszám ($p < 0,0001$) *(4. ábra)*, mind az éjszakai felébredések száma csökkent *(5. ábra)*. 31 beteg adatait összegezve a zafirlukast kezelés bevezetése előtti heti 100-ról a 6. hétre 147-re nőtt a zavartalanul átaludt éjszakák száma.

A vizsgálat során két alkalommal észleltünk mellékhatásokat, melyek nem álltak oki kapcsolatban az Accolate kezeléssel. Egyik esetben köhögés, a másik esetben az asthmás tünetek exacerbációja következett be.

A protokoll előírásainak nem megfelelő gyógyszerszedés miatt két vizsgált személyt zártunk ki. A gyógyszer-biztonságossági eredmények áttekintésekor azonban ezen betegek adatait is felhasználtuk.

Megbeszélés

A jelen klinikai vizsgálatunk során a zafirlukast kezelést a vizsgálat kezdete előtt bevezetett inhalatív rövid hatású béta-2 mimetikum és/vagy kortikoszteroid kezelés mellett alkalmaztuk. Mások korábbi vizsgálatok során úgy találták, hogy zafirlukast és salbutamol, illetve zafirlukast és beclomethason együttes alkalmazása esetén nagyobb FEV_1 javulás érhető el, mint csak salbutamol, illetve beclomethason használatakor (6, 15). A zafirlukast több placebo-kontrollált kettős-vak vizsgálatban jelentősen csökkentette a tünetek mértékét és a kiegészítő akut hatású béta-2 mimetikumok használatát (4, 8, 14).

A közleményünkben ismertetett vizsgálat eredményei is ezt a megfigyelést erősítik meg. Már a zafirlukast első dózisának bevétele után 3 órával 20%-kal javult a

FEV_1 ($p < 0{,}0001$) és a PEF ($p < 0{,}05$) értéke. A zafirlukastnak a légzésfunkciókra gyakorolt kedvező hatása a 6 hetes kezelési időszak során végig a változatlanul fennmaradt és a béta-2 agonista használat csökkenésével, valamint a szubjektív tünetek javulásával, a betegség tüneteinek enyhülésével párosult.

A zafirlukast kezeléssel okilag összefüggő mellékhatás nem jelentkezett.

A vizsgálat során a zafirlukast hatékony kezelési lehetőségnek mutatkozott enyhe-középsúlyos asthma bronchialéban szenvedő betegek ellátásában.

IRODALOM: 1. *Calhoun, W. J., Lavins, B. J., Glass, M.:* Effect of ‚Accolate' (zafirlukast) on bronchoalveolar lavage fluid (BAL) after segmental antigen bronchoprovocation (SBP) in patients with mild to moderate asthma. Am. J. Resp. Critical Care Medicine, 1995, *15,* A42. – 2. *Dahlen, S. E., Dahlen, B., Kumlin, M. és mtsai:* Clinical and Experimetnal Studies of Leukotrienes as mediators of Airway Obstruction in Humans. Adv Prostagl. Thromboxane Leukotriene Res., 1994, *22,* 155–166. – 3. *Findlay, S. R., Barden, J. M., Easley, C. B. és mtsai:* Effect of the oral leukotriene antagonist, ICI 204, 219, on antigen-induced bronchoconstriction in subjects with asthma. J. Allergy Clin. Immunology, 1992, *89,* 1040–1045. – 4. *Fish, J. E., Kemp, J. P., Lockey, R. F. és mtsai:* Zafirlukast for Symptomatic Mild-to-Moderate Asthma: A 13-Week Multicenter Study, the Zafirlucast Trialists Group. Clin. Ther., 1997, *19,* 675–690. – 5. *Gardiner, P. J., Abram, T. S., Tudhope, S. R. és mtsai:* Leukotriene Receptors and Their Selective Antagonists. Adv. Prostagl. Thromboxane Leukotriene Res., 1994, *22,* 49–61. – 6. *Hui, K. P., Barnes, N. C.:* Lung function improvement in asthma with a cysteinyl-leukotriene receptor antagonist. Lancet, 1991, *337,* 1062–1063. – 7. *Kecskeméti V.:* Prosztanoinok (prosztaglandinok, tromboxánok, prosztaciklin) és leukotriének. Orv. Hetil., 1983, *124,* 2967–2974. – 8. *Nguyen, M. H.:* Clinical outcomes of zafirlukast treatment in patients with mild to moderate asthama. Allergy Clin. Immunol. Int., 1997, *9,* Suppl. 4;48 Abs 169. – 9. *NIH Publications* No 97 4051A May, 1997 – 10. *O'Byrne, P. M.:* Leukotrienes in the Pathogenesis of Asthma. Chest, 1997, *111,* 27S-34S. – 11. *Pethő G.:* Az asthma bronchiale kezelésére használt gyógyszerek farmacologiája. Medicina Thoracalis, 1997, *50,* 455–474. – 12. *Sampson, A. P., Corne, J. M., Holgate, S. T.:* Will the advent of Antileukotriene Therapy Lead to Changes in Asthma Treatment Guidelines? Biodrugs, 1997, *7,* 167–174. – 13. *Smith, L. J., Glass, M., Minkwitz, M. C.:* Dose response for ‚Accolate' (zafirlukast) versus LTD4-induced bronchoconstriction in patients with asthma. Am. J. Resp. Critical Care Medicine, 1995, *151,* Part 2;A378 Abs. – 14. *Spector, S. L. és mtsai:* Effects of 6 Weeks of Therapy with oral Doses of ICI 204, 219, a Leukotriene D4 Receptor Antagonist, in Subjects with Bronchial Asthma. Am. J. Resp. Crit. Care Med., 1994, *150,* 618–623. – 15. *Wirchow, J. C. és mtsai:* Improved asthma control over 6 weeks with zafirlukast in patients on high dose inhaled corticosteroids. Eur. Resp. J., 1997, *10,* Suppl. 25;437 abs P2804.

(Naményi Miklós dr., *Veszprém,* Óvoda u. 2. 8200)

Levene–Calnan: **Bőrgyógyászati atlasz**

A könyv a Mosby sikeres *Color Atlas of Dermatology* kiadványának magyar változata. Könnyen áttekinthető, minden kórkép több változatban is megtalálható benne. A bőrgyógyászati betegségek diagnosztizálását több mint 450 színes fotó és rövid ábramagyarázó szöveg segíti.
A bőrgyógyászokon kívül jó szívvel ajánljuk a könyvet a belgyógyászoknak és a háziorvosoknak is.
Ár: 4900,– Ft

A kötet megrendelhető és kapható a kiadónál, az orvosi könyvesboltokban, Budapesten már három helyen a Springer-hálózatban **(Kapás utca 22., Kútvölgyi út 4., a megújult kiadói boltban, a Múzeum utca 9. alatt),** *továbbá* **Kecskeméten, a Könyv Shopban (Kőhíd utca 17. Tel./fax: 76/484-767).**

Springer Orvosi Kiadó
1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.
Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.
Telefon: 266-0958, *fax:* 266-4775
E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu

Springer

Megrendelőlap
(OH 99/24.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem a *Levene–Calnan:* **Bőrgyógyászati atlasz** c. könyvet ..... példányban, 4900,– 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

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

A diabetes mellitusban szenvedő nők ischaemiás szívbetegségének epidemiológiai jellemzői

Orosz István dr.

Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, Gyula, Kardiológiai Rehabilitációs Osztály
(osztályvezető: Orosz István dr.)

A szerző az ischaemiás szívbetegség, a diabetes mellitus és a női nem összefüggéseit vizsgálja a „WHO/Europe Health for All" statisztikai adatbázis, a MEDLINE által elérhető irodalmi adatok és a Framingham vizsgálat eredményei alapján. Az ischaemiás szívbetegség multifaktoriális betegség, fokozott prevalenciája és incidenciája kapcsolatban van a magasvérnyomás-betegséggel és az ezzel konkordanciát mutató diabetes mellitus előfordulásával. Az ischaemiás szívbetegség okozta halálozás diabetes mellitus egyidejű fennállása esetén háromötszörös növekedést mutat. A nők diabetes mellitusa megváltoztatja a meglévő nemi különbségek okozta eltéréseket az ischaemiás szívbetegség epidemiológiai jellemzőiben. Ebben lényeges szerepet játszanak azok a patomechanizmusok (lipidanyagcsere, hemosztazis, endothelfunkció-eltérések), amelyek az ösztrogén/progeszteron egyensúly változásaival vannak kapcsolatban. A diabetes mellitusnak továbbra is jelentős népegészségügyi jelentősége van a kardiovaszkuláris megbetegedések előfordulása szempontjából. A genetikai tényezők mellett a diabetes mellitus okozta micro- és macroangiopathiás szövődmények megelőzése a népegészségügyi stratégia egyik legfontosabb részét képezi.

Kulcsszavak: női nem, diabetes mellitus, ischaemiás szívbetegség, ösztrogén/progeszteron egyensúly, epidemiológia

Epidemiological relations of female gender, diabetes mellitus and cardiovascular disease. The author discusses the relation of female gender, diabetes mellitus and cardiovascular disease relying upon the „WHO/Europe Health For All" statistical database, data of MEDLINE and the results of Framingham Heart Study. Cardiovascular disease is multifactorial in origin, and it is in connection with increasing prevalence and incidence of diabetes mellitus and hypertension. The mortality caused by ischaemic heart disease is 3–5 times higher if the patients suffer from diabetes mellitus as well. Diabetes mellitus alters the existing difference between males and females in the epidemiological characteristics of ischaemic heart disease. Pathomechanismus (such as metabolic disorders of lipids, hemostasis, endothel function) are in connection with the changes of estrogen/progesteron balance, have a great role in this change. Diabetes mellitus still has been of significant epidemiological importance from the point of view of cardiovascular's incidence. The prevention of micro-, and macroangiopathy caused by diabetes mellitus beside the genetic factors is one of the most important parts of the epidemiological strategy.

Key words: female gender, diabetes mellitus, ischaemic heart disease, eostrogen/progesteron balance, epidemiology

A koszorúér-betegséget hosszú ideig mint a férfiak betegségét tartották számon, annak ellenére, hogy már a WHO 1990-es beszámolója szerint (33) is a szívbetegségek az Egyesült Államokban a nők vezető halálokává léptek elő, ami a női összhalálozás közel 30 százalékát jelentette. Az ischaemiás szívbetegség (továbbiakban ISZB) gyakorisága exponenciálisan növekszik az életkorral. Ötvenöt év alatt az ISZB előfordulása nők esetében a férfiak egyharmada, amely arány 75 éves koron túl csaknem kiegyenlítődik a két nem között (1, 17). Úgy tűnik, hogy az ISZB incidenciájának növekedése párhuzamos a hypertonia és a diabetes mellitus incidenciájának fokozódásával. Ismert tény, hogy az ISZB és a diabetes mellitus gyakran együtt fordul elő, és az európai országokban a diabetes mellitusban szenvedő betegek közel 66%-a ischaemiás szívbetegségben hal meg (16, 34). Előzetes vizsgálatok igazolták, hogy az ISZB eredetű mortalitás, és különösen a myocardium infarktus mortalitása nagyobb nők esetében mint férfiak körében, de lényeges hangsúlyozni azt a tényt is, hogy az utóbbi években jelentősen megnőttek ismereteink azokról a kóroki tényezőkről, amelyek fontos szerepet játszanak a fenti kórképek kialakulásában, de a diabetes mellitusban kialakuló atherosclerosis patomechanizmusáról is több ismerettel rendelkezünk (19, 20, 35). Az epidemiológiai jellemzők és az irodalmi adatok alapján a jelenlegi tanulmány tárgya, hogy rávilágítson arra, hogyan alakult az elmúlt évtizedekben a nők diabetes mellitus és ISZB okozta mortalitása Magyarországon és Európában. A továbbiakban a dolgozat a szekuláris trendek elemzése mellett foglalkozik az irodalmi adatok alapján a női nemi jelleg jelentőségével a kétféle betegség kialakulásában és lefolyásában.

Adatok és módszerek

A releváns irodalmi adatoknak a MEDLINE segítségével végzett áttekintése és a Framingham tanulmány eredményeinek elemzése mellett a WHO/Europe „Health for All" statisztikai adatbázisa alapján történt Magyarország mellett Ausztria, Finnország és Franciaország esetében a diabetes mellitus és ISZB miatti korai halálozás (65 évnél fiatalabbak) arányszámainak, és ezek időbeli változásának elemzése, 1970 és 1995 között (14). A „Health for All" adatbázis az európai

népesség 1976. évi népesség („old") korösszetételére standardizált epidemiológiai jellemzőket tartalmazza, így lehetővé vált a különböző országok halálozási adatainak és ezek időbeli változásának összehasonlítása. Az elemzés a 0–64 éves férfi és női népesség halálozási adatain alapul (100 000 lakosra számítva).

Az európai régióban a diabetes mellitus okozta halálozás az ISZB okozta halálozással összehasonlítva a következőképpen alakult: 1970-ben Finnországban volt a legmagasabb a nők diabetes mellitus okozta halálozása [5,01], majd Ausztria [3,86] és Franciaország következett [3,16] és a sort Magyarország zárta [2,97]. 1970 és 1980 között Magyarországon az életkor szerint standardizált halálozási arány emelkedett 1980-ig, majd lassú csökkenés következett be, ennek ellenére a többi vizsgált országgal szemben az első helyre kerül. Ez a megállapítás érvényes az össznépesség diabetes mellitus okozta halálozásának alakulására is *(1. táblázat).*

1. táblázat: A 0–64 éves női népesség diabetes mellitus okozta halálozásának* alakulása Magyarországon és néhány európai országban (1970–1995)

Ország	1970	1980	1990	1995
Magyarország	2,97 (2,70)#	6,41 (6,02)	5,21 (5,67)	4,75 (5,54)
Ausztria	3,86 (3,37)	3,22 (3,83)	2,34 (3,46)	3,30 (4,52)
Finnország	5,01 (4,61)	2,48 (3,37)	2,20 (3,02)	3,12 (4,26)
Franciaország	3,16 (3,50)	1,90 (2,37)	1,34 (1,77)	1,67 (2,18) (1994)
EU átlag	4,85 (4,81)	3,61 (3,98)	2,76 (3,33)	2,63 (3,30) (1993)

* *Standard:* „Standard populáció, Európa, 1976", 0–64 éves népességének kormegoszlása
# Zárójelben az össznépesség diabetes mellitus okozta halálozása (1970–1995)

Az ISZB okozta korai halálozást tekintve lényeges különbségeket találunk a nők és férfiak között a vizsgált országokban: a 0–64 éves népesség körében a férfiak esetében szignifikánsan nagyobb arányú az ISZB okozta halálozás a vizsgált időszakban, a női halálozáshoz képest; ez mindegyik vizsgált országra érvényes. A *nők ISZB okozta halálozási* sorrendje 1970-ben Finnország [38,23], Magyarország [31,32], Ausztria [18,47], majd Franciaország [8,99] volt. 1980-ban Magyarország került az első helyre [34,77], míg Finnországban, Ausztriában és Franciaországban csökkenés indult meg, amely 1995-re a legnagyobb mértékűvé Finnországban vált [12,22], ami több mint 60%-os csökkenésnek felel meg az 1970. évi adatokhoz képest *(2. táblázat). Férfiak* esetében 1970-ben a vizsgált országok adatainak elemzése alapján Finnország vezetett [222,70], majd Magyarország következett [92,02], míg 1995-re a sorrendben és a halálozási arányszámokban is lényeges változás következett be: Magyarország került az élre [133,15], míg Finnország a második helyen foglalt helyet [87,12], az 1970-es adatokhoz képest az EU-átlagot figyelembe véve több mint 30%-os csökkenés következett be 1995-re *(3. táblázat).* A diabetes mellitus epidemiológiai jellemőit figyelembe véve az európai népességben a diabetes mellitus prevalenciája 6–7% között van (30), míg a Framingham vizsgálatban a diabetes mellitus prevalencia értéke 2 eset/100 fő volt. 50 és 59 év között a Framingham tanulmány

2. táblázat: A 0–64 éves női népesség ischaemiás szívbetegség okozta halálozásának* alakulása Magyarországon és néhány európai országban (1970–1995)

Ország	1970	1980	1995
	Halálozás 100 000 nőre		
Magyarország	31,32	34,77	37,54
Finnország	38,23	31,35	12,22
Ausztria	18,47	19,61	13,81
Franciaország	8,99	6,13	3,89 (1994)
EU átlag	18,41	17,21	12,21

* *Standard:* „Standard populáció, Európa, 1976", 0–64 éves női népességének kormegoszlása

3. táblázat: A 0–64 éves férfi népesség ischaemiás szívbetegség okozta halálozásának* alakulása Magyarországon és néhány európai országban (1970–1995)

Ország	1970	1980	1995
	Halálozás 100 000 férfira		
Finnország	222,70	182,53	77,54
Magyarország	92,02	130,28	133,78
Ausztria	85,11	82,80	57,34
Franciaország	39,59	39,15	23,83 (1994)
EU átlag	79,22	79,12	51,98

* *Standard:* „Standard populáció, Európa, 1976", 0–64 éves férfi népességének kormegoszlása

alapján nők esetében a diabetes mellitus nagyobb veszélyeztető tényezőnek bizonyult, mint férfiak körében (17). A 2. típusú diabetes mellitus fokozott mortalitást jelenthet a nőknél: az esélyhányados 3,5; míg férfiak esetében ez a hányados csak 2,4. Irodalmi adatok szerint (10, 20) diabéteszes nők halálozási valószínűsége nagyobb akut myocardium infarktusban mint a nem cukorbeteg nők, vagy akár a cukorbeteg férfiak halálozási esélyei. Az 1. típusú diabetes mellitus incidenciája országonként jelentős változatosságokat mutat; 2,4 és 35,3 közötti 100 000 lakosra, ezzel szemben a 2. típusú diabetes mellitus prevalenciája 5–10 eset/100 fő között van a 30–64 éves populációban (16, 30, 34). Az ISZB incidenciája magasabb a diabéteszesek mint a nem diabéteszesek között, és a diabéteszes nők esetében az ISZB kialakulásának kockázata a férfiakéhoz képest lényegesen magasabb. Míg férfi diabeteszesek esetében az összes kockázat több mint kétszeres, a diabeteszes nők kockázata ISZB szempontjából ötszöröse, mint a nem diabeteszeseké. Hasonló tendencia mutatkozik myocardium infarktus esetén is, ahol a diabeteszes nőknél az infarktus megközelítőleg hatszor gyakoribb, mint a nem diabeteszes nők esetében (20, 27). A veszélyeztető tényezők szempontjából a magasvérnyomás-betegség prevalenciája a kamaszkor után a férfiak esetén lényegesen magasabb mint nők esetében, amely megállapítás érvényes az 50–60. életkorig, amikor ez a különbség kiegyenlítődik, sőt a hypertoniás nők abszolút száma is növekszik a várható hosszabb élettartamuk következtében (22). A hyperlipidaemia ugyanolyan veszélyeztető tényező, mint férfiak esetében, és a hemodinamikai vizsgálattal igazolt koszorúér-betegség esetén

a szérum összkoleszterin szintje is magasabb. A nők elhízása szintén független veszélyeztető tényező (15). Azokban a hosszú távú vizsgálatokban, amelyekben a magasvérnyomás-betegséget, mint veszélyeztető tényezőt elemezték, a nőbetegek száma csekély volt, de a „Systolic Hypertension is the Elderly Program" és a „Treatment of Mild Hypertension Study" nemek szerinti elemzése azt mutatta, hogy a magas vérnyomás megfelelő kezelése mindkét nemben kedvező hatású az ISZB okozta halálozás alakulására, ami érvényesnek bizonyult a kísérő hyperlipidaemia kezelésében is (22, 25).

Az irodalom adatai alapján diabetes mellitus esetén 3–5-szörös a rizikó fokozódása a kardiovaszkuláris betegségek kialakulása szempontjából (2, 10). A férfiak magasabb halálozási arányszámainak okait pontosan nem ismerjük, tekintettel azonban arra, hogy multifaktoriális betegségről van szó, valószínű, hogy ebben nemcsak a diabetes mellitus prevalencia különbségei játszanak szerepet. Ha a diabéteszes nők és nem diabéteszes férfiak ISZB okozta halálozását hasonlítjuk össze, igaz az a megállapítás, hogy a diabetes mellitus megváltoztatja, és jelentősen csökkenti a nemi különbségeket ISZB esetében. A WHO/Europe HFA statisztikai adatainak elemzése is megfelel ezen irodalmi megállapításnak. A diabetes mellitus a metabolikus X szindróma integráns része, amely az elhízást, az emelkedett szérum triglycerid szintet és a hypertonia mellett az inzulinrezisztenciát foglalja magába (19). A premenopauzában észlelhető nemek szerinti egyenlőtlenség az ISZB incidenciájában azt a hipotézist támogatja, hogy akár a nem, akár az endogén nemi hormonok (ösztrogén, progeszteron, és/vagy androgének) jelentősen befolyásolják az érrendszer állapotát. Nők esetében a rövid távú túlélési statisztikák myocardium infarktus után rosszabbak, de a hosszú távú eredmények már kedvezőbbek a férfiakhoz képest (20, 27). A nem szerepét igazolják azok a bizonyítékok, amelyek azt mutatták, hogy léteznek ösztrogén receptorok az endotheliumban és simaizomsejtekben. A női nemi hormonok génexpresszió vagy nem génexpresszió révén gyakorolhatnak hatást a kardiovaszkuláris rendszer sejtjeire, de indirekt módon, a lipoprotein metabolizmus befolyásolása révén is kifejtik hatásukat (7). Ösztrogén hormonpótlás emeli a szérum HDL-koleszterin szintet, és csökkenti az LDL-koleszterin szintet a lipidek oxidációjának fokozásával. Többtényezős regressziós analízisek alapján az ösztrogénpótlás kedvező hatása az ISZB-ben közel 50%-ban a lipoprotein metabolizmus befolyásolásának következménye (3, 7, 24, 31).

Az ösztrogén csökkenti a vazokonstrikciót a nitrogén monoxid és a prosztaciklin fokozott felszabadítása révén. A másik mechanizmus a sejt kalcium-anyagcseréjének a befolyásolása. Ha az érfal simaizomsejtjeinek kalciumtartalma növekszik, azok proliferációja is fokozódik. Az ösztrogén az L-típusú kalciumcsatornák stimulálása révén fokozza a kalciumnak a sejtbe történő beáramlását, ezáltal az angiogenezist, és gátolja a koszorúér atherosclerosis kialakulását is (13, 18, 23, 26, 29, 31).

A diabéteszes nők gyakoribb atherosclerosisának oka pontosan nem ismert, a fentiekben tárgyalt mechanizmusok mellett a fokozott thrombocytaaggregáció, a hypercoagulabilitás és a csökkent fibrinolyticus aktivitás, lipoprotein eltérések, endothel-diszfunkció, fokozott oxidatív stressz és az emelkedett növekedési faktorszint stimuláció szerepet játszhat a premenopauzás nők hormonális protekciójának diabetes mellitusban észlelt csökkent működésében (4, 5, 8, 11, 12, 21, 32). A hyperglycaemia és az ösztrogének interakciója ismert, amelynek révén az ösztradiol protektív hatása nem tud érvényesülni. A magasabb inzulinszint potenciálisan nagyobb atherosclerosissal jár, amit a Framingham-tanulmány 16 éves követés során megerősített; ami azt jelenti, hogy az inzulinkezelés a kardiovaszkuláris halálozást lényegesen nem befolyásolta nők esetében (2, 10).

A thrombocytaadhézió és -aggregáció számos ok miatt fokozott diabetes mellitusban. Diabéteszeseken a sejteken belüli kalciumszint magas, míg a magnéziumszint alacsony, ami fokozott aggregációs készséggel jár együtt (6), de csökkent mértékű a nitrogén monoxid képződése is, ami szintén a thrombocytaadhezió fokozódását idézi elő (12). A koagulációs-fibrinolyticus egyensúly is megváltozik, de a von-Willebrand-faktor, a VIII. faktor, a thrombin–antithrombinképződés is zavart szenved. Magas plazminogén aktivátor inhibitor-1 szintet észlelnek diabeteses betegek esetében, amely az emelkedett széruminzulin- és triglyceridszinttel állhat összefüggésben (5, 8).

Számos anatómiai és funkcionális eltérés észlelhető az endothelfunkcióban diabetes mellitusban. Többek között a lipoprotein lipáz aktivitás csökken, ezáltal a VLD-lipoprotein konverziója károsodik, ami a LDL-lipoproteinszint emelkedését eredményezi az endothelialis sejteken (6). Az alapbetegség kezelése mellett az antioxidáns terápia, az angiotenzin konvertáló enzimgátlók, az angiotenzin antagonisták és az L-arginin alkalmazásával szerzett kezdeti eredmények bizakodásra késztetnek, de további klinikai vizsgálatoknak kell tisztázniuk ezek szerepét a thrombocytafunkció javításában, és az érfal integritásának fenntartásában (4, 20, 28), ezáltal a nők diabetes mellitus és koszorúér-betegség okozta halálozásának csökkentésében. Úgy tűnik, hogy a diabetes mellitus az elkövekező években is a népegészségügy jelentős kihívása marad, és hatásos intervenciók hiányában eszkalációja világméretűvé válhat. Szakemberek véleménye szerint a diabetes mellitus és annak mikro- és makrovaszkuláris szövődményeinek a megelőzése az egyik legfontosabb népegészségügyi stratégiai tényező lesz az egész világon (16, 30, 34, 35).

IRODALOM: 1. *Barrett-Connor, E., Bush, T. L.:* Estrogen and coronary heart disease in women. JAMA, 1991, *265*, 1861–1867. – 2. *Barrett-Connor, E., Cohn, B. A., Wingard, D. L. és mtsa:* Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? JAMA, 1991, *265*, 627–631. – 3. *Bass, K. M., Newschaffer, C. J., Klag, M. J. és mtsa:* Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. Arch. Intern. Med., 1993, *153*, 2209–2216. – 4. *Capron, L., Jarnet, J., Kusandjian, S. és mtsa:* Growth promoting effects of diabetes and insulin on ateries. Diabetes, 1986, *35*, 973–978. – 5. *Carmassi, F., Morale, M., Puccetti, R. és mtsai:* Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. Thromb. Res., 1992, *67*, 643–654. – 6. *Clarkson, P., Celermajer, D. S., Yue, D. K. és mtsai:* Endothelial dysfunction in insulindependent diabetes mellitus relates to the duration of disease and LDL-cholesterol level. Circulation., 1995, *92*, I-1107. – 7. *Colburn, P., Buonassisi, V.:* Estrogen binding sites in endothelial cell cultures. Science, 1978, *210*, 817–819. – 8. *Darvi, G.,*

Catalons, I., Averna, M. és mtsai: Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. N. Engl. J. Med., 1990, *322,* 1769–1774. – 9. *Feener, E. P., King, G. L.:* Vascular dysfunction in diabetes mellitus. Lancet, 1997, *350* (Suppl. 1.), 9–13. – 10. *Garcia, M. J., McNamara, P. M., Gordon, T., és mtsa:* Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen-year follow-up study. Diabetes Care, 1991, *13,* 631–654. – 11. *Goodfellow, J., Ramsey, M. W., Luddington, L. A. és mtsai:* Flow-related endothelial function in impaired in non-insulin dependent diabetes. Circulation, 1994, *90,* I-513. – 12. *Guigliano, D., Ceriello, A., Paolisso, G.:* Oxidative stress and diabetic complications. Diabetes Care, 1996, *19,* 257–267. – 13. *Hayashi, T., Yamada, K., Esaki, T. és mtsai:* Estrogen increases endothelial nitric oxide by a receptormediated system. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1995, *214,* 847–855. – 14. *„Health for All"* Database, WHO Regional Office Copenhagen, version 1996. – 15. *Hubert, H. B., Feinleib, M., McNamara, P. M. és mtsai:* Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study. Circulation, 1983, *67,* 968–976. – 16. *Kelly West:* Epidemiology of diabetes and its vascular lesions. Ed.: Elsevier, New York, 1978. – 17. *Lerner, D. J., Kannel, W. B.:* Patterns od coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. Am. Heart J., 1986, *123,* 383–390. – 18. *Lieberman, E. H., Gerhard, M. D., Uehata, A. és mtsai:* Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. Ann. Intern. Med., 1994, *121,* 936–941. – 19. *Reaven, G. M.:* Banting lecture 1988. Diabetes, 1988, *37,* 1595–1607. – 20. *Sowers, J. R.:* Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. Arch. Intern. Med., 1998, *158,* 617–621. – 21. *Sowers, J. R.:* Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology. Hypertension, 1997, *29,* 691–699. – 22. *Sowers, J. R., Epstein, M.:* Diabetes mellitus and hypertension: an update. Hypertension, 1995, *26,* 869–879. – 23. *Sullivan, J. M., Vander Zwaag, R., Lemp, G. F. és mtsai:* Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. Ann. Intern. Med., 1988, *108,* 358–363. – 24. *Synaenne, M., Taskinen, M. R.:* Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet, 1997, *350* (Suppl. 2.), 20–23. – 25. *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. JAMA, 1991, *265,* 3255–3264. – 26. The *Writing Group for the PEPI Trial.* Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. JAMA, 1995, *273,* 199–208. – 27. *Vaccarino, V., Krumholz, H. M., Berkman, L. F. és mtsa:* Sex differences in mortality after myocardial infarction: is there evidence for an increase risk for women. Circulation, 1995, *91,* 1861–1871. – 28. *Walsh, J. M. E., Grady Bush, T. L.:* The treatment of hyperlipidaemia in women. JAMA, 1995, *274,* 1152–1158. – 29. *Walsh, B. W., Schiff, I., Rosner, B. és mtsai:* Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. N. Engl. J. Med., 1991, *325,* 1196–1204. – 30. *Wareham, N. J.:* The changing classification and diagnosis of diabetes. BMJ, 1998, *317,* 359–360. – 31. *Williams, J. K., Adams, M. R., Klopfenstein, H. S.:* Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. Circulation, 1990, *81,* 1680–1687. – 32. *Williams, S. B., Cusco, J. A., Roddy, M. A. és mtsai:* Impaired nitric oxide mediated vasodilatatio in non-insulin-dependent diabetes. Circulation, 1994, *90,* I-50–53. – 33. World Health Statistics Annual Report. Vital Statistics and Cause of Death. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1990. – 34. *Zimmet, P.:* Challenges in diabetes epidemiology-from West to the rest. Kelly West lecture 1991. Diabetes Care, 1992, 15, 232–252. – 35. *Zimmet, P., Z. Alberti, K. M.:* The changing face of macrovascular disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: an epidemic in progress. Lancet, 1997, *350* (Suppl. 1.), 1–4.

(Orosz István dr., *Gyula,* Pf. 46. 5701)

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 kötet megrendelhető és kapható a kiadónál, az orvosi könyvesboltokban, Budapesten már három helyen a Springer-hálózatban **(Kapás utca 22., Kútvölgyi út 4., a megújult kiadói boltban, a Múzeum utca 9. alatt),** *továbbá* **Kecskeméten, a Könyv Shopban (Kőhíd utca 17. Tel./fax: 76/484-767).**

Springer Orvosi Kiadó
1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.
Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.
Telefon: 266-0958, *fax:* 266-4775
E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu

Springer

Megrendelőlap
(OH 99/24.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem a *Pálóczi–Kelényi (szerk.):* **Non-Hodgkin lymphoma** c. könyvet . . . . . 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

Truncus arteriosus communis primer rekonstrukciója csecsemőkorban, méretre alakított pulmonalis homograft felhasználásával

Hartyánszky István dr., Kádár Krisztina dr., Prodán Zsolt dr., Székely Andrea dr. és Tamás Csaba dr.

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest (igazgató: Palik Imre dr.)

A truncus arteriosus communis (TAC) összetett szívhiba, a veleszületett szívfejlődési rendellenességek 1%-át képezi. A szerzők egy héthetes TAC miatt dekompenzált csecsemő szívhibáját korrigálták. 14 mm átmérőjű bicuspidizált (kisebbített átmérőjű) homograft conduittal korrigálták a jobb kamra kiáramlást (RVOT). A sternumot halasztottan zárták. A TAC sebészi kezelésének fontos szempontjai: 1. a pulmonalis hypertoniás krízis megelőzése, kezelése; 2. a beteg életkora; 3. a RVOT rekonstrukciója (lehetőségek: homograft, billentyűs graft, pericardium billentyűs conduit, direct anasztomózis a jobb kamra és az artéria pulmonalis törzs között). E három fontos tényező optimális egyeztetésével alakítható ki a sebészeti kezelés. Ez az eset a TAC miatt végzett első sikeres hazai csecsemőkori primer rekonstrukció módosított homograft alkalmazásával.

Kulcsszavak: truncus arteriosus communis, homograft

Repair of truncus arteriosus in infancy used modofied pulmonary homograft. Truncus arteriosus communis (TAC) is a complex heart disease, it presents 1% of the congenital heart defects. A 7 weeks old infant with cardiac failure was operated on with TAC. The bicuspidized (14 mm diameter) pulmonary homograft valved conduit was used to reconstruct the right ventricular outflow tract (RVOT). The sternum closure was delayed. The important points of the indications for the surgical management of TAC: 1. Management or prevention of the pulmonary hypertensive crisis. 2. Patient's age. 3. Reconstruction of the RVOT (choices: homograft, dacron valve conduit, autologous pericardial valve conduit, porcine aortic root, direct anastomosis of the pulmonary trunc to the right ventricle). The surgical management is based on the optimal combination of these three important points. This is the first successfully performed primary surgical repair of an infant with TAC using modified pulmonary homograft in Hungary.

Key words: truncus arteriosus, homograft

A veleszületett szívhibák 1%-ában fordul elő a truncus arteriosus communis (TAC), mely haemodynamicai okok miatt már újszülöttkorban olyan súlyos klinikai tüneteket okozhat, hogy többnyire sürgős műtéti beavatkozást igényel. A betegek műtét nélkül 75%-ban nem élik meg a gyermekkort (1). Sajnos a műtéti mortalitás napjainkban is magas, 7–43% (2, 3, 5, 7, 9).

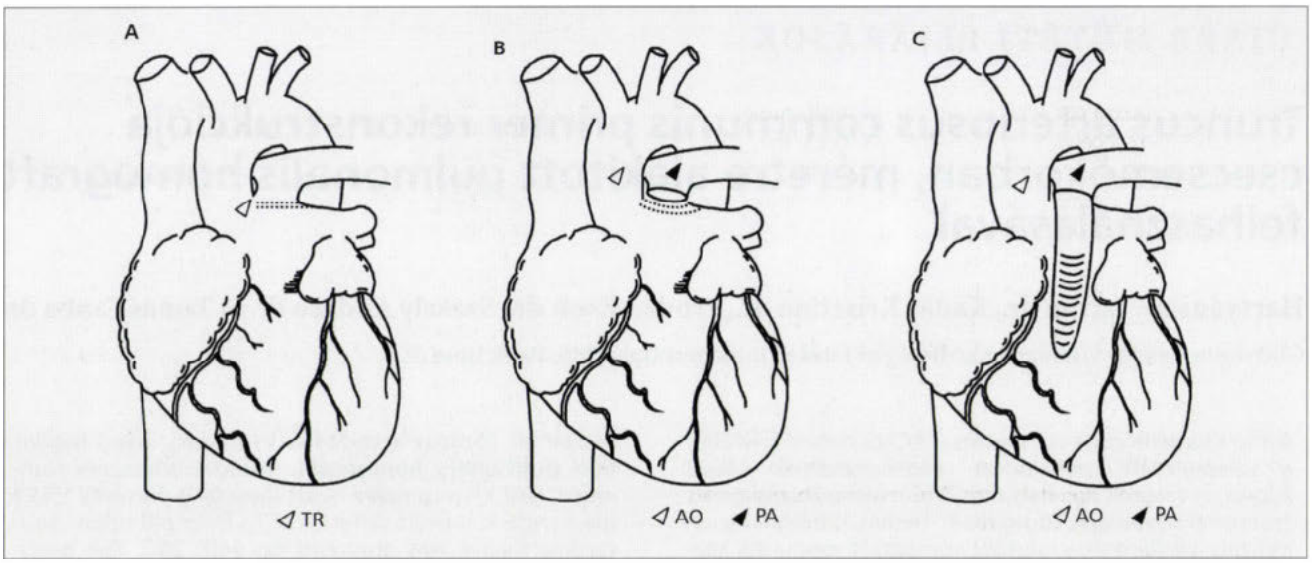
Esetismertetés

A 4500 g-os tachypnoes, dekompenzált csecsemő 7 hetes korában került felvételre intézetünk Gyermekkardiológiai Osztályára. Kétirányú mellkasfelvétel: harántban és volumenében jelentősen nagyobb szív. Az aktív vérbőség mellett enyhe balszívfél-elégtelenség is látható. Valamennyi szívüreg tágabb, nagyerek nem differenciálhatók EKG: 140/min, sinus ritmus. Jobbra deviáló elektromos főtengely. Jobb pitvari-, mellkasi elvezetésben jobbkamra-terhelés képe. V1-ben izoelektromos, V2–6-ig negatív-pozitív T hullámok.

Echocardiographia: jelentős subaorticus kamrai septum defectus, truncus arteriosus communisnak megfelelő anatómia (I. típus). Minimális truncalis insufficientia. Aorta isthmus normális tágasságú. Mindkét kamra kissé tágabb. Tricuspidalis insufficientia nincs, mitralis insufficientia jelzett. Truncus billentyű 4 tasakos, jobb oldali aortaív. Truncalis flow sebessége 1,2 m/s 6 mm-esperiovalis pitvari sövényhiány, rajta bal–jobb shunt. Tágabb sinus coronarius – bal vena cava superior persistens. Százalékos roströvidülés: 40% (normális). Vélemény: I. típusú TAC, jobb oldali aortaív, bal vena cava superior persistens, kifejezett hátsófal hypokinesis, mérsékelt bal kamrai dysfunctio. Az echocardiographiás vizsgálat és a klinikai kép alapján sürgős szívműtétet indikáltunk, amit 1998. 02. 24-én el is végeztünk.

A műtét rövid összefoglalása: a kamrai sövényhiány megnagyobbítása és elzárása műanyagfolttal, az artéria pulmonalis leválasztása a truncus arteriosusról, aortafal reconstructio tovafutó varratsorral, a jobb kamra – artéria pulmonalis folytonosság kialakítása pulmonalis homograft beültetéssel. A beavatkozás extracorporalis keringésben, moderat hypothermiában, cardioplegiával történt *(1. ábra)*. A sternumot a második posztoperatív napon zártuk. A pulmonalis hypertonia miatt elhúzódó ideig gépi lélegeztetést igényelt. Keringése kevés cardiotonicum (2 µg/kg/min Dopamin, 5 µg/kg/min Dobutrex) adása mellett kompenzált volt.

Posztoperatív echocardiographia: Bal kamra functio jó, normális falmozgás. Jelzett mitralis insufficientia. A folt mitralis-aorta kontinuitást biztosít, a felső részén tűszúrásnyi jet, melyen 4,2 m/s sebesség mérhető, ez



1. ábra: Truncus arteriosus communis primer rekonstrukciója A) Truncus arteriosus communis anatómiai képe; B) Pulmonalis artériák leválasztása, aorta rekonstrukció; C) jobb kamra–artéria pulmonalis folytonosság helyreállítása homograft beültetéssel.
TR = truncus arteriosus, AO = aorta ascendens, PA = pulmonalis arteria

normális jobb kamra nyomásra utal. A homograft jól ábrázolható, számottevő billentyű insufficientia nincs. Homograft anulus 14 mm, ágak felé 1,5 m/s áramlási sebesség mérhető. Homograft kompresszió nincs.

A csecsemő jó általános állapotban, kompenzált keringéssel (Digoxin, Furosemid, KCl, Tensiomin terápia mellett) távozik intézetünkből. Ellenőrző vizsgálaton (1998. 09. 03.): panaszmentes, jól fejlődik (8 kg), keringése kompenzált, p. os. Furosemidet kap másnaponként.

Megbeszélés

A TAC összetett szívfejlődési rendellenesség. A két kamrát elválasztó sövényen lévő defectus felett lovagolva egy nagyér hagyja el a szívet, mely felé a bal, illetve a jobb kamra is továbbítja a vért. A nagyérből erednek az: a) artéria coronariák, b) artéria pulmonalisok, c) az aorta arcus-descendens, és a nyaki nagyerek. A fenti hemodinamikai okokból következik, hogy az érben a szív felől artériás és vénás kevert vér áramlik, és (ha egyéb szűkületek nem társulnak) az artéria pulmonalis rendszerben is az aortáéval megegyező, azaz szisztémás nyomású keringés van. A truncus arteriosus septatiós zavarának eredményeként az artéria pulmonalis ágrendszer eredhet rövidebb-hosszabb közös törzzsel a truncus bal oldaláról (I. típus), közös szájadékkal a főér hátsó oldaláról (II. típus), vagy a bal és jobb ág separaltan a TAC bal és jobb oldalából (III. típus) (3, 4, 8). Ezen típusok hemodinamikailag nem különböznek egymástól, de a sebészi megoldásuk igen.

A szívhibához társulhat truncalis billentyűelégtelenség, különösen akkor, ha a billentyű, 4, 5 vagy 6 tasakos. A gyakran atípusos helyről eredő artéria coronariák a sebészi megoldást megnehezítik. 30–40%-ban társul jobboldali aortaívvel, 5–10%-ban aortaív interruptióval (3, 8).

A műtéti indikációt a pulmonalis hypertonia kialakulása és mértéke szabja meg. Enyhébb klinikai tünetek esetén javallt a műtét időpontjának halasztása, mivel 1. későbbi életkorban jobban tolerálják a betegek a műtéti megterhelést, 2. esetleg elkerülhető a jobb kamra – pulmonalis folytonosság kialakításához beültetett ér többszöri cseréje. Ha a pulmonalis hypertonia korai csecsemőkorban beavatkozást tesz szükségessé, akkor két választható megoldás van:

I. Korai palliatio (artéria pulmonalisok beszűkítése), majd kései (2–6 éves) korban rekonstrukció. Előnye: csecsemőkori kis rizikójú műtéti beavatkozás, kései gyermekkorban történő korrekció esetén a többszöri ércsere esetleges elkerülése. Hátránya: 1. újabb műtét, 2. artéria pulmonalisokon szűkületek miatt elfolyási akadályok, 3. jobb kamra terhelés, dysfunctio. Összműtéti letalitás: 16–40% (3).

II. Korai rekonstrukció: kamrai sövényhiány zárása, artéria pulmonalisok leválasztása a truncusról, aorta helyreállítása, jobb kamra–arteria pulmonalis folytonosság kialakítása *(1. ábra)*. Előnye: 1. együlésben teljes hemodinamikai korrekció, így megelőzhető a pulmonalis szűkület és a jobbkamra-dysfunctio kialakulása, 2. ismételt műtét esetén csak az érprotézis kicserélésével kell foglalkozni. Hátránya: 1. ha érprotézis vagy homograft beültetése történt, akkor valószínűleg azoknak többszöri cseréje is szükséges lehet; 2. csecsemő méretű homograft-, érprotézis beszerzési nehézségek. Műtéti letalitás: 7–12% (2, 3, 5).

Jelenleg elfogadott álláspont szerint a csecsemők és gyermekek legjobban az emberből átültetett aorta vagy pulmonalis homograftok beültetését tolerálják, kilökődési reakció nincsen, anticoagulatiót nem igényelnek. A műtét elvégezhetőségét befolyásolja, hogy ilyen kisméretű homograft csak nagyon ritkán áll rendelkezésre. Utóbbi időben sikeresen próbálkoztak billentyűs conduitok beültetésével is, illetve idegen billentyűk beültetése nélkül a jobb kamra–artéria pulmonalis direct összevarrásával is (1, 7).

Jelen műtét az első csecsemőkori sikeres teljes anatómiai korrekció hazánkban. Az eset érdekességét növeli az a tény, hogy e csecsemőbe való kisméretű homograft nem állt rendelkezésünkre, ezért egy 20 mm-es anulusú pulmonalis homograftból (kiresecalva egy billentyű-tasaknak megfelelő érszakaszt, majd az eret hosszirányban egyesítve) kellett készítenünk egy kisméretű „bicuspidalis" billentyűjű eret, mely már beültethető volt a csecsemő mellkasába. A térarántalanságok miatt a sternumot csak két nap múlva, a keringés teljes stabilizálódása után zártuk. A posztoperatív szakban a pulmonalis hypertonia kezelésében az eddig alkalmazott terápia (hyperventilálás, 100% O_2 adása, Niprid, prostaglandin stb.) adása mellett sikeresnek bizonyult a Flolan (prostaciclin) inhalálása és ACE-gátlók alkalmazása is.

A TAC első hazai sikeres kétlépcsős rekonstrukciójának megoldásáról 1992-ben számoltunk be (6). Mostanra teremtődtek meg a feltételek arra, hogy hazánkban az első csecsemőkori sikeres primer rekonstrukciót is elvégezhessük. Ezen sikerhez hozzájárultak az általunk alkalmazott új megoldások: a homograft plasztikázásával a megfelelő méretű graft kialakítása, a csecsemő mellkasának késleltetett zárása, a pulmonalis hypertonia gyógyszeres kezelésének új módszere.

IRODALOM: 1. *Barbero-Marcial, M., Riso, A., Atik, A. és mtsa:* A technique for correction of truncus arteriosus types I and II without extracardiac conduits. J. Trorac. Cardiovasc. Surg., 1990, *99,* 364–369. – 2. *Bove, E. L., Lupinetti, F. M., Pridjian, A. K. és mtsa:* Results of a policy of primary repair of truncus arteriosus in the neonate. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1993, *105,* 1057–1066. – 3. *Castaneda, A. R., Jonas, R. A., Mayer, J. E. és mtsa:* Cardiac surgery of the neonate and infant. WB Saunders Co. Philadelphia, 1994, 281–293. – 4. *Collett, R. W., Edwards, J. E.:* Persistent truncus arteriosus: A classification according to anatomic types. Surg. Clin. North. Am., 1949, *1,* 45–1270. – 4. *Hanley, F. L., Heinemann, M. K., Jonas, R. A. és mtsa:* Repair of truncus arteriosus in the neonate. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1993, *105,* 1047–1056. – 6. *Hartyánszky I., Lozsádi K., Hüttl T. és mtsai:* Truncus arteriosus communis sikeres sebészi korrekciója aorta homograft beültetéssel. Orv. Hetil., 1992, *133,* 1893–1895. – 7. *Lacour-Gayet, F., Serraf, A., Komiya, T. és mtsai:* Truncus arteriosus repair: influence of techniques of right ventricular outflow tract reconstruction. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1996, *111,* 849–856. – 8. *Lozsádi K.:* A veleszületett szívbetegségek klinikopatológiája. Medicina. Budapest, 1983. – 9. *Pearl, J. M., Laks, H., Drinkwater, D. C. és mtsai:* Repair of truncus arteriosus in infancy. Ann. Thorac. Surg., 1991, *5,* 780–786.

(Hartyánszky István dr., *Budapest,* Pf. 88. 1450)

A Szívelégtelenségben Szenvedőkért Alapítvány

1999. évi pályázatának nyertesei:

I. díj

Dr. Szakál Imre (Selye János Kórház, Komárom):
„Változások a szívelégtelenség diagnosztikájában és kezelésében a Komáromi Belgyógyászaton 1993. és 1998. között az új ismereteink hatására"

II. díj

Dr. Sepp Róbert és mtsai (Szent-Györgyi Albert OTE II. Belklinika, Szeged):
„Prospektív familiaritási vizsgálatok idiopathiás dilatatív cardiomyopathiában"

III. díj

Dr. Bogye Gábor (Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest):
„Egészséges középkorú férfiak plazma össz-homocystein koncentrációja Magyarországon és ennek kapcsolata a szív és érrendszeri halálozással" c. dolgozata.

Dicséretben részesült:

Dr. Gödölle Zoltán, Dr. Petrássy Márta (Szent Borbála megyei Kórház, Tatabánya):
„A többszörösen kombinált diureticus terápia helye a szívelégtelenség modern kezelésében" c., valamint

Dr. Kőszegi Zsolt, Dr. Kulin László, Dr. Szűk Tibor (DOTE Szív- és Tüdőgyógyászati Klinika, Debrecen):
„A myocardialis perfusio javulása bal kamrai resectiót követően" c. munkája.

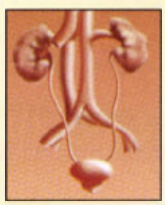
Cserhalmi Lívia dr.,
a Kuratórium elnöke

BANG.

BANG.

BANG.

A Ciprobay így intézi el a húgyúti fertőzéseket.



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

Abszolút Baktericid Erő

Ciprobay®

Bayer

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

Gróf dr. Klebelsberg Kuno (1875–1932)

„Facere magna et pati fortia hungaricum est."
(„Nagyot alkotni, nemesen szenvedni magyar tulajdonság")
XI. Pius
A szegedi Fogadalmi templom felirata

1. ábra: Gróf Klebelsberg Kuno

„Az én dolgozószobámban mindig van egy pár cserép élő zöld növény a *Klebelsberg Kuno* gróf kép alatt – jeléül annak, hogy ő még ma is változatlanul él itt közöttünk... Mert csak az emberiség legnagyobbjainak adatik meg az, hogy előttük végül kicsiny és nagy, ami egyaránt viseli magában a világ lelkét, egyaránt jelentős legyen" – emlékezik vissza 1938-ban a Nobel-díjas Szent-Györgyi Albert gróf *dr. Klebelsberg Kuno* vallás- és közoktatásügyi miniszterre, ezeréves államiságunk kiemelkedő államférfiára és kultúrpolitikusára. Nemcsak a kultúra, oktatás, tudományszervezés területén alkotott maradandót, hanem a szűkebb értelemben vett egészségügyben is: többek között a szegedi, debreceni és pécsi egyetemek, így azok orvosi karának, 21 klinikájának is felépítője. Fél évszázados méltatlan elhallgatás után ideje, hogy páratlan munkásságába orvosaink legalább bepillanthassanak.

Életrajza

1875-ben született Magyarpécskán, Arad vármegyében. Édesapja tiroli hivatalnok – katonatiszti arisztokrata, a felmenő ági férfi rokonok a XVI. század óta katonák. A grófi címet egyikőjük Buda visszafoglalásakor szerezte. Édesanyja dunántúli középnemesek leszármazottja. Édesapját korán elveszti. Székesfehérvárra költöznek, a ciszterci rend iskolájában tanul. Katolikus hite és erkölcsi elkötelezettsége egész életét meghatározza. Bár érdeklődése építész-művészi, a családi hagyományok katonai pályára kötelezték volna, jogot tanul Budapesten, Bécsben, Berlinben és Münchenben, a Sorbonne-on államtudományokat; történelmet és közgazdaságtant is hallgat. Kolozsvár, Sopron, majd ismételten Szeged országgyűlési képviselője. 1922–1931 között a konszolidációs Bethlen-kormány kultuszminisztere. Széles körű műveltsége rendkívüli munkaintenzitással párosult, kiváló munkatársakkal vette magát körül (Tóth Lajos, Magyari Zoltán, Johan Béla, Sholtz Kornél és sokan mások). A maga diktálta óriási munkatempó, az állandó szélsőséges támadások megrendítik egészségét, és alkotóereje teljében 1932-ben váratlanul, paratífusz fertőzésben meghal. Temetése során – melyen Kossuth búcsúztatása óta nem mozdult meg ennyi ember – a szegedi Fogadalmi templom kriptájában nyer örök nyugodalmat.

Kultúra felső fokon és „konzervatív reform"

Klebelsberg Kuno küldetéses ember volt. A trianoni tragédiát követő általános nemzeti letargiában kiutat talált: felismerte, hogy az ország megmaradásának és kibontakozásának egyetlen eszköze a kultúra. 1931. október 5-én már mint búcsúzó miniszter a következőket mondotta a professzori karnak Szegeden: „Mert miből fakadt mindaz, amit tettem? Egy politikai alapmeggyőződésből, abból, hogy mostani helyzetünk javulását, sorsunk jobbra fordulását csak attól várhatjuk, hogy művelődési téren fajsúlyosabbak leszünk, s hogy ezt a világ irányadó nemzetei elismerjék..." Kulturális felemelkedésünk mindig előkészítője volt politikai felemelkedésünknek. „Ha a politikai demokráciát nem előzi meg kulturális demokrácia, az katasztrófához vezet." Szent István az ország megszervezése előtt felvette a kereszténységet, Mátyás nagyvonalú politikájához szükség volt a reneszánsz művészet behozatalára. A lefegyverzett országnak honvédelmi tárcája a közoktatásügyi tárca: „ne feledjük, hogy a magyar hazát elsősorban nem a kard, hanem a kultúra tarthatja meg és teheti ismét naggyá". Felismerte: ahhoz, hogy elszigeteltségünkből ki tudjunk törni és a Nyugat rokonszenvét vissza tudjuk szerezni, meg kell mutatnunk ezeréves kultúránk értékeit. „Történelmünk során annyiszor, most is elgázoltak bennünket,... – de mint annyiszor – majdcsak erőre kapunk megint. Ezer év meg-

Az ötödik Szent-Györgyi Napokon, a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen, Szegeden 1998. október 2-án elhangzott előadás alapján.

tanított bennünket arra, hogy miként kell a mostoha sorsot tűrnünk és a katasztrófákat túlélni." Emelkedésünkhöz sok munka, erőfeszítés, alkotások kellenek. Rendíthetetlen optimizmusa átsugárzott környezetére is. Vallotta, hogy pesszimista hangulatú nemzet nem tud emelkedni.

Klebelsberg ún. *konzervatív reformot* akart megvalósítani (Glatz, Romsics, Tőkéczki). Reformot az 1918 előtti állapotokhoz képest és konzervatívot abban az értelemben, hogy a háborús inflációban tönkrement és elszakított területekről menekültekkel felduzzasztott középosztályt akarta újraszervezni és hatalomra juttatni. *Erős európai szintű, művelt polgári középosztályt akart létrehozni.* Középosztály ideálját az angol gentleman jelentette. A születés adta kiváltságot, vezetéshez való jogot fel kell váltania a műveltségnek, tudásnak és szakértelemnek. „Le kell fokozni a köztudatban a politikai szereplés jelentőségét. Ne a politizálás, hanem a közegészségügyi, kulturális, tudományos és irodalmi, közgazdasági és szociálpolitikai alkotás legyen az új nemzedék eszményképe." Elképzelése szerint az ország vezetése 3–4000 rendkívül jól képzett, kiválasztott, tehetséges és nyugati nyelveket beszélő vezetővel biztosítható. „Az emberek önként és készségesen csak azokat követik, akiknek elsőbbrendűségéről, fölényéről meg vannak győződve."

Politikai erkölcsében legfontosabb elem a jogok és kötelességek összhangja. A hatalommal bíróknak, vagyonosoknak erkölcsi kötelességük, hogy többet teljesítsenek, a vagyonhoz csak akkor van jogalapjuk! Ha erre nem képesek, a szociális lelkiismeret alapján kell segíteniük!

A *numerus clausust* miniszterségé előtt hozták. Mint a nemzetgyűlés közoktatásügyi bizottságának akkori elnöke, próbálta megakadályozni, majd azt nem szavazta meg. Miniszterségé alatt a törvényen enyhített, a keretszámot, például a szegedi egyetemen is emelte, magára vonva a fajvédők haragját. Az antiszemitizmust negatív politikai elvnek tartotta. Az újjáépítési munkálatokban számított a hazai zsidóság szellemi és anyagi tőkéjére.

A tudománypolitikus

A vezető és posztgraduális képzés céljából hozza létre Nyugat-Európában a Collegium Hungaricumok egész hálózatát, a „magyar kultúra őrszemeit" (Bécs, Berlin 1924, Róma, Párizs, Zürich 1927), ahol ösztöndíjasaink tanultak, kutattak. Az Országos Ösztöndíj Tanács életre hívásával (1927) a protekciót akarta kizárni és az egészséges szelekciót megvalósítani. Miniszterségé alatt 1557-en nyertek el ösztöndíjat Nyugat-Európába, tengerentúlra. Kultúrdiplomáciájának köszönhetően jöttek létre a korábban nem létező francia, angol és amerikai tudományos kapcsolataink. Gyümölcsöző kapcsolatot épített ki a Rockefeller Alapítvánnyal, melynek első hazai elnökévé Szent-Györgyi Albertet tette meg, „Veszve van az a nemzet, amely a legfontosabb pozíciókba nem tud azok betöltésére legmegfelelőbb embereket állítani" – mondta a szegedi egyetemen 1928. december 16-án Klug Mária kormányzógyűrűs avatásán. A háború előtti és utáni tudósaink, orvosaink számos szegedi és nem szegedi meghatározó egyénisége ezen ösztöndíjasokból került ki, csupán véletlenszerűen megemlítve néhányat, távolról sem a rangsorolás és teljesség igényével (a rendelkezésemre álló dokumentumok alapján): *Baló József, Bay Zoltán, Bibó István, Haynal Imre, id. Issekutz Béla, Ivánovics György, ifj. Jancsó Miklós, Keresztúri Dezső, Kosáry Domokos, Környey István, Laki Kálmán, Miskolczy Dezső, Sántha Kálmán, Straub F. Brunó, Szent-Györgyi Albert* és még sokan mások.

A kultuszminiszter személy szerint is jól ismerte az egyetemi tanárokat, hisz kétharmad részüket már ő nevezte ki és baráti kapcsolatban volt velük, tudta, hogy min dolgoznak. Minden reményre jogosító fiatalt számon tartott. A szegedi egyetem díszdoktorává történő avatásakor (1926) így szólt a professzori karhoz: „Az állam és a város csak épületeket, klinikákat, laboratóriumokat és tantermeket emelhet. Tudományos szellemet azonban ezekbe a külső keretekbe mi nem lehelhetünk bele. Ezt a tanári kar adja meg."

A nemzetek versenyében csak azok tudnak megmaradni, ahol tervszerű tudománypolitika van. *Ő dolgozott ki hazánkban először tudománypolitikai koncepciót és valósított meg kultúrdiplomáciát. Az Akadémia támogatását és politikától való függetlenségét törvénnyel biztosította.* A kutatói állások számát megsokszorozta: 1880: 293, 1923: 839, a harmadára csonkított országban 1926/27: 1156.

Az elméleti és alkalmazott természettudományok tervszerű fejlesztésére hozza létre az *Országos Természettudományi Tanácsot* és a kutatók támogatására az *Országos Természettudományi Alapot* 1926-ban. A *Széchenyi István Tudományos Társaság* (1927) megalapításával az üzletvilág befolyásos embereit akarta kapcsolatba hozni tudósokkal, tudományos intézetekkel a kutatások fejlesztésének céljából.

Az egyetemépítő

Klebelsbergnek a harcot először az egyetemek puszta létéért kellett folytatnia a parlamentben, hisz a kivérzett ország katasztrofális helyzetben volt, amellett az ókonzervatív erők a pazarló miniszter pocsékolásának tartották a vidéki egyetemek építését. 1926. május 11-én a kultusztárca költségvetésének beterjesztésekor eképpen érvelt: „Nekem kis auditoriumokra van szükségem az orvosképzésnél, hogy az orvostanár minden egyes leendő orvossal személy szerint foglalkozhassék, ahol annak a leendő orvosnak módjában van a legfontosabb és legsürgetőbb műtéteket elvégeznie, hogy a szükséges manuális ügyességgel mehessen ki az életbe. Itt nem tréfáról, nem teóriáról, nem garasról van szó, hanem emberéletről. Magyar emberek életetét rosszul képzett orvosok kezébe ki nem szolgáltathatjuk... Vagy talán azt akarják egyesek, hogy haljanak meg a szülőanyák és pusztuljanak el az újonnan született magzatok azért, mert az orvosok és bábák nincsenek kellően kiképezve?" Pécsett díszdoktori avatásakor 1925-ben így szól: „Én minden kulturális intézményhez a végsőkig ragaszkodom. Ragaszkodom az utolsó óvodához egy pici dunántúli faluban is... A magyar kultúráért folytatott harcban egyetemet veszíteni nem akarok."

2. ábra: Klebelsberg Kuno emléktáblája a szegedi egyetem Nemzeti Pantheonjában. Felirata: Te saxa loquuntur (Rólad a kövek beszélnek!) Az egyetem professzori karának ajándéka (1930)

Ragaszkodott ahhoz, hogy az egyetemek építése mindenütt a *klinikák* építésével kezdődjék: „Mióta kultuszminiszter vagyok, az egyetemi beruházásokra megszavazott összegből egyetlen fillér sem került másra, mint kizárólag a klinikák építésére, melyek nemcsak kórházak, hanem ambulanciák is, melyek a világ legdemokratikusabb intézményei, mert ott mindenki, attól a szolgálótól kezdve, aki elvágta az ujját, a súlyos üzemi balesetben megsérültig, megjelenhet, aki díjtalanul gyógykezelésre szorul". (A nemzetgyűlésben 1926. V. 11-i ülésen mondott beszédéből a kultusztárca költségvetésének beterjesztése alkalmából.)

Klebelsberg a klinikák és elméleti intézetek felépítéséhez és felszereléséhez előteremti a szükséges anyagi forrásokat (Népszövetségi kölcsön, Rockefeller Alap), részt vesz a klinikák és elméleti intézetek helyének kijelölésében, elnököl az egyetemi bizottságok ülésén, ellenőrzi az építkezéseket stb.

Szemében *az egyetem legfőbb kritériuma a kutatás.* Az az egyetem, amelyik nem kutat, nevezheti magát egyetemnek, de valójában nem az. Klebelsberg óta beszélhetünk tudatos *kutatáspolitikáról.* „Azok a nemzetek, amelyeknél nem folyik eredeti kutatás, amelyek főiskolái is csak arra szorítkoznak, hogy ilyen népek által felkutatott igazságokat tovább terjesszék, nagy nemzetnek nem nevezhetők. Egy nemzet naggyá csak akkor lehet, ha kebelében önálló kutatás folyik."

Klebelsberg amerikai gyorsasággal épít fel három egyetemet, 21 klinikát: a Pozsonyból menekült pécsit (ahogyan ő szerette nevezni: „a magyar Heidelberg"), a Kolozsvárról menekült szegedit („a magyar Göttinga") és debrecenit, továbbá három főiskolát: a Testnevelési Főiskolát Budapesten, a Szegedi Tanárképzőt és Sopronban az Erdészeti Főiskolát. A Tihanyi Biológiai Intézetet élettani és biológiai kutatások, posztgraduális képzés és Balaton-kutatás végzésére alapítja meg.

A Dunántúl iránt érzett szeretete *Pécs* felé sugárzott. Döntő része volt az egyetem pécsi elhelyezésében, mivel a pozsonyi Erzsébet Tudományegyetemet a budapesti Pázmány Péter Egyetembe akarták olvasztani. A „magyar Heidelberg"-nek szánta a tuberkulózis elleni harcot, a filozófia, modern nyelvek, irodalom, Dunántúl művészetének ápolását. Az egyetem megnyitó ünnepségén, 1923. október 14-én a következőket mondja: „A főiskolai tanítás súlypontja a kollégium publikumoktól, a nyilvános, nagy előadásoktól mindinkább áttevődik a gyakorlatokba, a szemináriumokba, a laboratóriumokba. Ezeken pedig a tanárnak, a tanársegédnek a hallgatóval személyesen kell foglalkoznia, ami csak a résztvevők kisebb száma mellett lehetséges. A modern egyetemi tanulás nem áll már az előadás puszta meghallgatásából, hanem az ifjúnak bele kell tanulnia a tudomány, kutatás módszereibe."

A *debreceni egyetem* építkezése a háború miatt félbeszakadt. „A több méteres gaz között alig találtuk meg az egyes tető alatt levő egyetemi épületeket" – írja. Nagy energiával indította el a munkát 1922-ben. A magyarságot annyira sújtó gyermekhalandóság miatt a gyermekgyógyászati és szülészeti klinika építését vette előre itt is. Az első két klinikát már 1923. szeptember 23-án felavatták. Avató beszédében így szól: „Hajlékot emeltünk a kutatásnak és gyógyításnak. A kutatásnak, hogy terjessze a világosságot; a gyógyításnak, hogy helyreállítsa az egészséget... Hol kellene ezt leginkább hangoztatni, mint itt, az Alföldön... Nemcsak gyógyítani kell itt, hanem terjeszteni a közegészségügyi kultúrát, s ezt kivinni a külváros házaiba és a tanyákhoz..." A debreceni egyetem feladatának szánta a magyar néprajz, folklór művelését is.

Szeged város újjáteremtője

Klebelsberg különös szeretettel foglalkozott a szegedi egyetemmel és Szegeddel. A Kolozsvárról ide menekített egyetem ideiglenes elhelyezése, 1921 óta egyre nagyobb nehézségekkel küszködött. A város komoly áldozatokat hozott, hogy az egyetem új épületeket kapjon, cserében a miniszter megígérte, hogy ugyanazt a támogatást fogja élvezni, mint Debrecen. 1926. március 22–24. között Szegeden van a klinikák helyének kijelölésére, kíséretében Korb Flóris, a klinikák építésze. „Bízvást mondhatom, hogy beltelki elhelyezésben nincs Európának egyetlen olyan szép, egységes és monumentális egyetemi telepe, mint amilyen éppen a szegedi lesz."

Az egyetem alapkövének letétele 1926. október 5-én egyben a gyermekklinika alapkövének letétele is, nagy esemény a város életében. Itt vannak a társegyetemek, az Akadémia vezetői, Horthy kormányzó, József főherceg, Glattfelder Gyula, a Temesvárról elűzött csanádi megyés püspök. Az alapító kalapácsütéseket Klebelsberg „Magyar tudás, magyar hatalom" mondat kíséretében tette meg. Avató beszédében így szól: „De ki képviseli a szebb jövő reménységét? A magyar gyermek. A magyar gyermeket tehát nemcsak tanítani kell, hanem egészségét,

életét óvni talán még nagyobb nemzeti kötelesség. Nem puszta véletlen tehát az, hogy a szegedi egyetem hatalmas telepének építését a gyermekklinikával kezdtük, mely nemcsak Szegednek speciális gyermekkórháza lesz, hanem egyúttal a gyermekorvosok képzésének főiskolája".

A szegedi egyetem feladatának szánja az Alföld súlyos problémáinak, így a gyermekhalandóság, a kubikos-kérdés, az öntözés, a munkanélküliség orvoslását. „Nem gondolom, hogy a regionalizmus színvonalára való lesüllyedést jelentené, ha az egyetem szemináriumaiban és laboratóriumaiban főképpen olyan kérdésekkel foglalkoznának, amelyek összefüggésben vannak az Alföld és Szeged nagy problémáival, és ha a doktori disszertációk és magántanári habilitációs dolgozatok is ebbe a tárgykörbe esnének."

A klinikák építkezésének előrehaladtával kezdetét veszi főművének, a *Templom (Dóm) tér*-nek a megvalósítása. Itt nyertek elhelyezést az orvoskari elméleti intézetek, gyógyszerészeti kar, természettudományi laboratóriumok, a Temesvárról elűzött csanádi püspökség és a Hittudományi Főiskola. A tér megálmodója Klebelsberg volt. Ihletője a szeged-csanádi püspökség alapítójának, a vértanú Szent Gellért püspök szülőhelyének, Velencének Szent Márk főtere volt. A tér építésze *Rerrich Béla*. A tér a magyar építészet kimagasló alkotása, Közép-Európa legszebb tere. Az elméleti intézetek alatt húzódó *Nemzeti Pantheon* kiemelkedő tudósaink és művészeink szobraival, szintén a kultuszminiszter ötleteként valósult meg; számos szobor az ő ajándéka. Az itt sétáló diákoktól azt várta, hogy nem fognak elmaradni nemzetünk nagyjaitól. A tér bejáratánál helyezték el a professzori kar ajándékát (1930), Klebelsberg emléktábláját. Bibliai ihletésű feliratát is ők választották: *Te saxa loquuntur.* Rólad a kövek beszélnek! Klebelsberg jelentősen hozzájárult a háború miatt megszakadt *Fogadalmi templom* építkezésének folytatásához és kora egyik leghatalmasabb *orgonájának* létrehozásához. Az ő ötlete volt Salzburg mintájára a *Szabadtéri Játékok* beindítása. A szegedi egyetemen hozza létre az *ország első gyermekpszichológiai intézetét* (1929). Budapestről történő áttelepítéssel és fejlesztéssel hozza létre a *Tanárképző Főiskolát.* Az itt épített *kollégiumok* Európa élvonalába tartoztak, ahol kötelező volt két-három nyugati nyelv tanulása.

Klebelsberg azt akarta, hogy a szegedi egyetemet a világ legelső egyetemeivel említsék egy sorban, amely elképzelése valóra is vált, és ezekben az években alapozódott meg. Hasonlóképpen a szegedi, debreceni és pécsi egyetemek 21 klinikája felszereltség, ellátás és kutatás tekintetében sem maradt el a kor vezető intézményeitől számos világhírű professzort adva a világnak.

Klebelsberg és Szent-Györgyi Albert

Klebelsberg Szent-Györgyi Albert életében meghatározó szerepet játszott. Szent-Györgyi 1919 óta külföldön tartózkodott, és hazatérni már nem szándékozott. *Klebesberg* figyelmét a kint kutató, tehetséges, fiatal tudósra id. Issekutz professzor, a szegedi egyetem dékánja hívta fel. Megbízásából egyik osztályvezetője 1928-ban Cambridgeben felkereste F. G. Hopkins intézetében dolgozó fiatal tudóst, hogy volna-e kedve hazajönni, ha Szegeden a megüresedett orvosvegytani intézet katedráját megkapná. Szent-Györgyi az ajánlatot „erős szavakkal" visszautasította. Nem sokkal ezután személyesen találkoztak: Szent-Györgyi nagy meglepetésére a miniszter a „legnagyobb szeretet és bizalom" hangján, sértődés nélkül szólította meg és ismételte meg a meghívást. Ettől kezdve együtt dolgoztak és 1928. október 1-jén nevezte ki Klebelsberg Szent-Györgyit egyetemi tanárrá. Intézetét a Rockefeller Alap támogatásával szerelteti fel. Klebelsbergnek tetszett Szent-Györgyi angol úriemberes alakja, aki szívesen kapcsolódott ki munkájából egy kis teniszezéssel, és aki a korábbi poroszos professzortípussal ellentétben közvetlen kapcsolatot alakított ki munkatársaival, hallgatóival. Szent-Györgyi egész életében csodálattal és hálával emlegette Klebelsberget, amint ő hívta – Gazdáját: „Egyik legnagyobb meglepetése és benyomása volt életemnek láthatni, hogy *Klebelsberg Kuno*, a történész, a jogász, szinte gondolkodás nélkül, biztos intuícióval hogyan látta át, mint a legtermészetesebb dolgot, mindazt, amire én évtizedes laboratóriumi munkával és tépelődéssel jutottam. A mélységes összefüggések megérzésének ez a képessége szinte kísérteties, emberfeletti benyomást tett rám Klebelsberg grófban." Klebelsberg már nem élte meg Szent-Györgyi Nobel-díját (1937), melyben – túlzás nélkül mondhatjuk – neki is szerepe volt. A Nobel-díj elnyeréséről értesítő távirat vételét követően Szent-Györgyi első útja a Dóm kriptájába Klebelsberg sírjához vezetett. „Neki köszönhetem, hogy Magyarországon vagyok, az ő lelkének nagysága hozott vissza... Mindig az ő elgondolásainak próbáltam megfelelni." És amikor több évtizedes távollét után először hazajött a Szegedi Biológiai Központ felavatására, édesanyja sírja mellett megint Klebelsbergét kereste fel.

Iskolaépítő és iskolareformer

A tudományok fejlesztése mellett kultúrpolitikájának másik pillére a *népoktatás-népművelés.* „Nem népiskola vagy egyetem, hanem népiskola és egyetem" – mondotta Szegeden az egyetem alapkövének letételekor. *Minisztersége alatt zajlott az ország egyik legnagyobb és legsikeresebb oktatási reformja* az óvodától az egyetemig. Az Alföldön kevesebb mint három év alatt dán mintára 5000 népiskolát építtet, törvénnyel kötelezve erre a birtokosokat. Ez alig kevesebb mint amennyi az azt megelőző 900 évben épült a történelmi Magyarországon és világviszonylatban is példa nélküli. Az iskolák modern téglaépületek voltak hatalmas ablakokkal, vörösfenyő padlózattal, háromszobás tanítói lakással, kápolnával vagy oltárfülkével, tangazdasággal, az Alföldön mindezideig ismeretlen téglából épült disznóóllal. A kultusztárca részesedése a költségvetésből a következőképpen alakult: 1896–1900: 2,7%, 1924–1915: 8,7%, 1928–1929: 10,5% és 1931: 15% mely nemzetközileg is egyedülálló. Törvénnyel tiltja a gyermekmunkát, 18 éven aluliak szeszfogyasztását, 16 éven aluliaknak bizonyos filmek nézését. 500 kisdedóvót építtet tejkonyhával, 1555 népkönyvtár létesül, rendeletekkel írja elő

gyermekjátszóterek kialakítását. Sokat foglalkozik az iskola-egészségüggyel, az iskolaorvosi hálózat megszervezésével. Ekkor kezdődnek el a szülői értekezletek, tanulmányi versenyek, indulnak be a pályaválasztási tanácsadók, rádióban a Szülők Iskolája és egészségügyi műsorok stb. Törvény írja elő, hogy *minden tehetséges gyermeket* a miniszternek jelenteni kell, „mert kevés ország van széles e világon, ahol aránylag több lenne a tehetség, mint Magyarországon. De még kevesebb ország van, ahol a tehetségek teljes kifejlődésének annyi gátja lenne, mint éppen nálunk", mert „az idegen nemzetek négyzetre emelik kiválóságaikat, mi magyarok gyököt igyekszünk belőlük vonni".

A magyar gyermek minisztere

Klebersberg életművének központi eszménye a gyermek, a gyermek oktatása, testi és lelki egészségének megőrzése. *„A magyar anya, aki a világra hozza az újszülöttet, és a magyar tudós, aki kutat és tanít, ugyanazt a célt szolgálja, Magyarország feltámadását."* Jogász-történész mivoltát meghazudtolva máig is érvényes, modern megállapításokat tesz a *gyermekhalandóságról:* „én a nemzetek kultúrfokának megállapításánál fő kritériumként azt keresem, mekkora a nemzetnél a gyermekhalandóság... *Mentől műveltebb, civilizáltabb és erkölcsösebb egy nemzet, annál jobb dolga van annál a nemzetnél a gyermeknek. Ez a nemzetek kultúrfokának az én meggyőződésem szerint az első fokmérője".* Anglia Viktória királynő korának nagyságát a nagy gyermekáldásnak tulajdonította. De a török pusztítás után is a magyar anya termékenységének volt köszönhető – családonként 10–13 gyermek – a nemzet feltámadása. Az egészségügy legsürgetőbb feladata a gyermekhalandóság csökkentése és a gyermekbetegségek elleni harc. Egyetemépítő programjának élére is mindenütt a szülészeti és gyermekklinikák építése került, mert a kultuszminiszter „a gyermek minisztere" is.

Az első sportminiszter

Klebelsberg volt az első „sportminiszter", felismerve a sport propagandisztikus szerepét a nemzetek versenyében. Az ő alkotása a Testnevelési Főiskola Budapesten és a Nemzeti Sportuszoda is. Megalapítja a Magyar Olimpiai Bizottságot, melynek első elnöke is ő. Sportpolitikájának köszönhető a magyar sport akkor kezdődő és még máig is tartó, világraszóló sikersorozata az olimpiákon, világversenyeken.

Epilógus

Klebersberg Kuno történelmünk legválságosabb idejében, amikor puszta létünk forgott kockán, kilátástalan gazdasági helyzetben, a lelkileg is összetört nemzetnek kiutat mutatott: a kulturális felemelkedés, az oktatás, tudomány és egészségügy felvirágoztatását. Alkotása máig is érezteti hatását. Kultúrpolitikája számos Nobel-díjast, olimpikont is adott a világnak. Európa-uniós csatlakozásunk idején, a harmadik évezred küszöbén életműve lelkesítő például szolgálhat vezetőinknek és fiataljainak.

IRODALOM: 1. Beszámoló a szegedi m. kir. Ferenc József-Tudományegyetem 1922–35. évi működéséről, Szeged. 1929, 1930, 1932, 1933, 1934 és 1935. – 2. *Glatz F.* (szerk.): Tudomány, kultúra, politika. Gróf Klebelsberg Kuno válogatott beszédei és írásai (1917–1932). Európa Könyvkiadó, Budapest. 1990. – 3. *Hencz P.:* Dr. gróf Klebelsberg Kuno – „a magyar gyermek minisztere". Gyermekgyógyászat, 1996, *47,* 471–472. old. – 4. *Hencz P.:* Szent-Györgyi Albert és Klebelsberg. Délmagyarország, 1998, *88,* okt. 6. 9. old. – 4/a. *Hencz P.:* gróf Klebelsberg Kuno, a harmadik évezred minisztere. Bába és Társa kft. *Szeged,* 1999. – 5. *Huszti J.:* Gróf Klebelsberg Kuno életműve, Magyar Tudományos Akadémia, Budapest. 1942. – 6. *Gróf Klebelsberg Kuno* Beszédei, cikkei és törvényjavaslatai, 1916–1926, Atheneum Kiadó, Budapest. 1927. – 7. *Gróf Klebelsberg Kuno emlékezete, 1932–1938,* Királyi Egyetemi Nyomda, Budapest, 1938. – 8. *Gróf Klebelsberg Kuno emlékezete.* Szerk.: Zombori István, Keresztény Értelmiségiek Szövetség, Szeged. 1995. – 9. *Péter L.:* Mindörökké Szeged. Argumentum, Szeged, 1997, 237–271. old. – 10. *Szabó T. és Zallár A.:* A Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem története. 1. rész: Orvostudományi Kar. 1921–1944. Szeged. 1992.

Hencz Péter dr.

Id. Prof. Dr. Veress Ferenc, a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Bőrklinikájának első igazgatója

(Bukarest, 1877.–Bukarest, 1960.)

A nemzetközileg elismert bőrgyógyász professzor a magyarságot ért sorscsapások (csehszlovák, román megszállás) miatt négy éven belül két tanszékről (a pozsonyiról és a kolozsváriról) kényszerült lemondani a harmadik, szegedi tanszékétől pedig előttünk ismeretlen családi okok miatt 1922-ben kellett megválnia. Ezzel egyetemi karrierjének vége szakadt.

Veress Ferenc 1877. április 23-án született Budapesten. Atyja, a sarkadi születésű *Veress Sándor* (1828–1884) Bem alatt küzdötte végig a szabadságharcot. Világos után Isztambulba, 1858-ban Párizsba ment, és mérnöki tanulmányait Londonban fejezte be. Utána Bukarestben folytatott 25 éven át mérnöki tevékenységet. I. Károly román királytól a „Román Korona" érdemkeresztet kapta. Fő munkája „A magyar emigráció Keleten" Budapesten jelent meg 1878-ban. Az ő és békésföldvári Birizdó Lujza fia, Ferenc iskoláit Bukarestben kezdte, de édesapjának halála után hazaköltöztek Magyarországra. Veress Ferenc középiskoláját Nagyszalontán, majd a kolozsvári ref. gimnáziumban végezte. 1897-ben iratkozott be a kolozs-

vári Ferenc József Tudományegyetem orvosi karára. 1900-ban elmekórtani dolgozatával pályadíjat nyert. 1903. április 25-én egyetemes orvosdoktorrá avatták. 1904-ben egyéves tanulmányútra indult: osztrák, német, francia egyetemek bőrklinikáin dolgozott, és még féltucat híres, nyugati egyetem dermatológiai munkásságát tanulmányozta. 1910-ben A bőrbetegségek kór- és gyógytana témakörből a kolozsvári egyetemen magántanárrá habilitálták. Őszinte barátság fűzte a hamburgi Unnához.

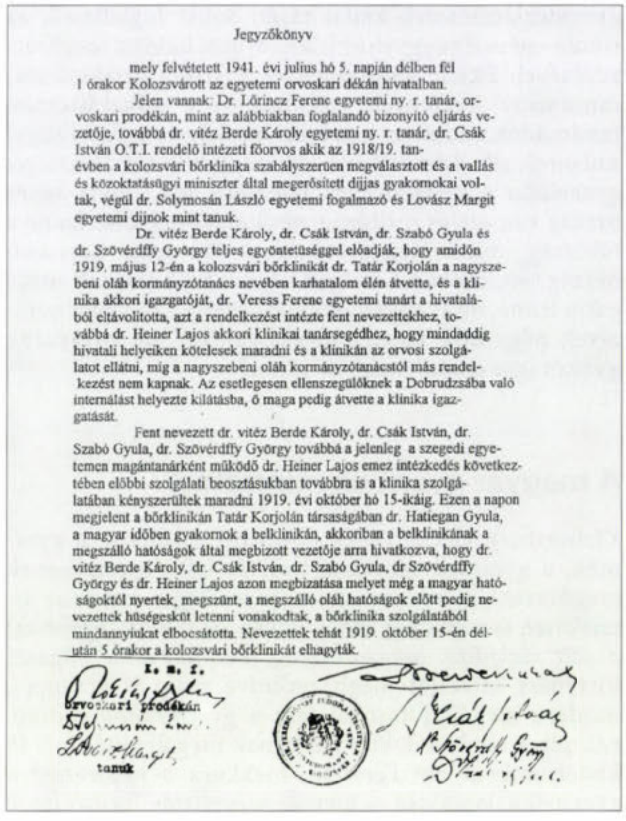
Negyvennégy hónapon át tábori kórházparancsnokként, őrnagyi rangban teljesített frontszolgálatot. Helytállását, szakértelmét, bátorságát, több magas kitüntetéssel jutalmazták. Közöttük szerepel: a III. osztályú Katonai Érdemkereszt a kardokkal, a Signum Laudis, a német II. osztályú Vaskereszt, a Vöröskereszt II. osztályú Érdemrendje, végül a hadiékítményes Ferenc József-rend lovagja.

1915-ben elhunyt főnöke, *Marschalkó Tamás*. Tanszékének betöltésére csupán 3 év múlva került sor. Veress Ferenc nekrológjában megható szavakkal méltatta főnökének emberi nagyságát, tudományos érdemeit.

1918. április 3-án az újonnan szervezett pozsonyi egyetem tanárává nevezték ki. Megszervezte és berendezte az Erzsébet Tudományegyetem bőrgyógyászati klinikáját. Egy szemeszter után 1919 januárjában visszahívták Kolozsvárra a bőrklinika élére. Tanszékét még ugyanezen év májusában a román megszállás miatt elhagyni kényszerült. Kolozsvárról való távozásának körülményeit az oda visszatérő *prof. Berde Károly* 1941. júliusában felvett jegyzőkönyvében ismertette *(1. ábra)*. 1921-ben Veress Ferenc szervezte meg a Szegedre menekült Ferenc József Tudományegyetem bőrklinikáját. Ám 1922. március 13-án – családi okokra hivatkozva – lemondott tanszékéről, és mint magánorvos élt Kolozsvárt. Tevékeny részt vett a kisebbségi közéletben: a Romániai Kisebbségi Orvosok Jóléti Szövetsége 1931-ben elnökévé választotta.

1936-ig elnöke volt az Erdélyi Múzeum Egyesület orvosi szakosztályának és a kolozsvári magyar zenekonzervatóriumnak. 1936-ban EME elnöki tisztségéről lemondott, kifejezve óhaját, hogy mint egyszerű tag továbbra is működhessen az EME-ben. Lemondását Bukarestbe való távozásával indokolta. Bejelentését a jelenlevők szomorúan vették tudomásul. Koleszár László titkár javaslatára tiszteletbeli elnökké választották. Visszatérve Kolozsvárra virágzó magánpraxist folytatott. Fokozatosan visszavonult a közszerepléstől. 1960. május 18-án hunyt el Bukarestben. Kolozsváron, a Házsongrádi temetőben nyugszik 1999. január 16-án elhunyt fiával, *ifj. Veress Ferenc professzorral* együtt.

Számos magyar, német, román és francia nyelvű írása jelent meg szakfolyóiratokban és gyűjteményes kötetekben. Önálló monográfiái között említjük: a pellagráról szólót (magyar és német nyelven, 1906), a Kozmetika orvosok részére (1913), valamint Az öregedés és ennek megelőzése címűt (1933). Dolgozatai magyarul többnyire az Orvosi Hetilapban, Gyógyászatban, az EME köteteiben stb., németül főként a Dermatologische Wochenschriftben, az Archiv für Dermatologie-ban jelentek meg.



Jegyzőkönyv

mely felvétetett 1941. évi julius hó 5. napján délben fél 1 órakor Kolozsvárott az egyetemi orvoskari dékán hivatalban.

Jelen vannak: Dr. Lőrincz Ferenc egyetemi ny. r. tanár, orvoskari prodékán, mint az alábbiakban foglalandó bizonyító eljárás vezetője, továbbá dr. vitéz Berde Károly egyetemi ny. r. tanár, dr. Csák István O.T.I. rendelő intézeti főorvos akik az 1918/19. tanévben a kolozsvári bőrklinika szabályszerűen megválasztott és a vallás és közoktatásügyi miniszter által megerősített díjjas gyakornokai voltak, végül dr. Solymosán László egyetemi fogalmazó és Lovász Margit egyetemi díjnok mint tanuk.

Dr. vitéz Berde Károly, dr. Csák István, dr. Szabó Gyula és dr. Szövérdffy György teljes egyöntetűséggel előadják, hogy amidőn 1919. május 12-én a kolozsvári bőrklinikát dr. Tatár Korjolán a nagyszebeni oláh kormányzótanács nevében karhatalom élén átvette, és a klinika akkori igazgatóját, dr. Veress Ferenc egyetemi tanárt a hivatalából eltávolította, azt a rendelkezést intézte fent nevezettekhez, továbbá dr. Heiner Lajos akkori klinikai tanársegédhez, hogy mindaddig hivatali helyeiken kötelesek maradni és a klinikán az orvosi szolgálatot ellátni, míg a nagyszebeni oláh kormányzótanácstól más rendelkezést nem kapnak. Az esetlegesen ellenszegülőknek a Dobrudzsába való internálást helyezte kilátásba, ő maga pedig átvette a klinika igazgatását.

Fent nevezett dr. vitéz Berde Károly, dr. Csák István, dr. Szabó Gyula, dr. Szövérdffy György továbbá a jelenleg a szegedi egyetemen magántanárként működő dr. Heiner Lajos emez intézkedés következtében előbbi szolgálati beosztásukban továbbra is a klinika szolgálatában kényszerültek maradni 1919. évi október hó 15-ikáig. Ezen a napon megjelent a bőrklinikán Tatár Korjolán társaságában dr. Hatiegan Gyula, a magyar időben gyakornok a belklinikán, akkoriban a belklinikának a megszálló hatóságok által megbízott vezetője arra hivatkozva, hogy dr. vitéz Berde Károly, dr. Csák István, dr. Szabó Gyula, dr Szövérdffy György és dr. Heiner Lajos azon megbízatása melyet még a magyar hatóságoktól nyertek, megszünt, a megszálló oláh hatóságok előtt pedig nevezettek hűségesküt letenni vonakodtak, a bőrklinika szolgálatából mindannyiukat elbocsátotta. Nevezettek tehát 1919. október 15-én délután 5 órakor a kolozsvári bőrklinikát elhagyták.

I. m. f.

Orvoskari prodékán

tanuk

1. ábra: Jegyzőkönyv

Kazuisztikai dolgozatai, klinikai tanulmányai közül ez alkalommal csak a jelesebbeket említjük. Kiemelkedő klinikai értéket jelentett a hólyagképződéssel járó dermatózisok ismertetése, az akkoriban már igen gyakori felületes és mély bőrgombásodások korszerű kezelésének leírása, a Finsen-fény élettani hatásának vizsgálata. Egész sorát közölte a ritkán előforduló dermatózisoknak: a lupus vulgaris postexanthematicust, a lymphogranulomatosis ingvinalist, a juxtraarticularis nodositást, a Paget-kórt, a tehenészcsomót, a leukaemiás, pseudoleukaemiás bőrkivirágzásokat stb. Foglalkozott az oktatás célját szolgáló moulage-készítés módszerével. Rámutatott a cornu cutaneum rákos elfajulásának lehetőségére. Kiterjedt kutatásokat végzett a venereás betegségek gyógyítására ajánlott gyógyszerek hatásmechanizmusának tisztázására. Rámutatott a Salvarsan kezelés nyomán támadó szövődményekre, ritkán halálesetekre. Hadikórházi működése alatt leírta a katonákon előfordult dermatosisokat, ezek között új kórformáról, egy akneszerű általános szőrtüszőgyulladásról emlékezik meg magyar és német nyelvű közleményeiben. Frontszolgálata alatt higanyos kenőkúrákkal kezelt syphilises katonáknál gyakrabban észlelte a gingivitist és stomatitist.

Az 1923-ban újra alakult EME első ülésén ő tartotta az elnöki megnyitót. Ezután a szakosztály állandó szereplője lett, hol elnöki megnyitót mondott, hol előadást vagy betegbemutatást tartott. Részt vett külföldi kongresszusokon is. A IX. Budapesti Nemzetközi Bőrgyógyász Kongresszuson munkatársával *Goldberger Edével* a kankó új, hatásos gyógykezelését ismertette, az általuk elsőként alkalmazott abortív trypaflavinkúrával. Sokat

foglalkozott a veleszületett syphilis tünettanával. Ezek között említi az arcon ritkán jelentkező sugárirányú barázdák diagnosztikus jelentőségét. Kimagasló érdeme volt a két világháború között sorra kerülő EME vándorgyűlések megszervezésében. Ezeken ő maga is előadásokat tartott.

1930-ban Marosvásárhelyen összefoglaló referátumban vázolta a dermatovenerológia aktuális kérdéseit, 1932-ben Nagybányán a lymphogranulomatosis inguinalis gyakori előfordulásáról adott hírt, 1934-ben Brassóban pedig a syphilis modern kezeléséről és a nehezen gyógyuló kankós betegek eredményes gyógyításáról értekezett. Az EME negyedik vándorgyűlését 1938-ban Tordán tartották.

1940-ben az újra kezdődő EME-ülésekre rendszeresen eljárt. A szakosztály új elnöke, v. *Berde Károly professzor* az 1941. évi ülésén megható szavakkal mondott köszönetet Veress Ferenc professzornak, az EME tiszteletbeli elnökének, valamint munkatársainak a két világháború között kifejtett áldozatos, magas szintű szakmai munkásságáért és a kisebbségben maradt magyar orvosok hathatós segítségéért.

IRODALOM: 1. *Berde K:* A m. kir. Ferencz József Tudományegyetem bőr- és nemikórtani tanszékének és klinikájának félszázados története 1874–1924, Acta Litt. Sci. Reg. Univ. Hung. Francisco-Josephinae, Sect. Med. Tom. I. Szeged, 1928. 53–107. – 2. *Veress F.:* POTE Évkönyve (1989–1992) Pécs, 53. o. (Szerkesztők: Antal Ernő és Benke József) – 3. *A Szegedi Bőrgyógyászati Klinika Törzskönyve* (1921-től) – 4. *Szállási Á.:* A kolozsvári egyetem elfelejtett évei. Orv. Hetil., 1997, *138*, 2809–2811.

Simon Miklós dr.

A Solvay Pharma Kft. a magyarországi gasztroenterológiai kutatásokat évenként pályázat kiírásával kívánja támogatni. A pályázat tudományos témáját a Magyar Gasztroenterológiai Társaság egyetértésével teszi közzé.

Pályázni maximum 15 oldal terjedelmű, még nem publikált, saját vizsgálatokat is tartalmazó munkával lehet. Mellékelni kell egy angol nyelvű összefoglalót az MGT nagygyűlés megadott formátumában. A pályázat nyerteseit a Magyar Gasztroenterológiai Társaság elnöksége a bírálóbizottság véleménye alapján választja ki.
A legjobb munka az MGT. évi nagygyűlése során előadás formájában kerül bemutatásra.

A Solvay Pharmaceuticals 2000-ben ünnepli az 1900. április 22-én szabadalmazott első gyomorsavrezisztens pancreasenzim-pótló készítmény, a Pankreon® 100. születésnapját.

Ebből az alkalomból 1999-ben a Solvay Pharma Kft. pályázatot hirdet

„AZ ÉLETMINŐSÉG VÁLTOZÁSA PANCREASELÉGTELENSÉGBEN AZ EGYRE MODERNEBB PANCREASENZIM-PÓTLÓ KÉSZÍTMÉNYEK MEGJELENÉSÉVEL"

címmel.

A pályázatot jeligével ellátva – külön, lezárt borítékban mellékelve a szerző személyes adatait – 2000. március 1-ig kell eljuttatni a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Állandó Irodájához (1450 Budapest, 9., Pf. 13.).

A legjobb pályamunkák díja 2000-ben:

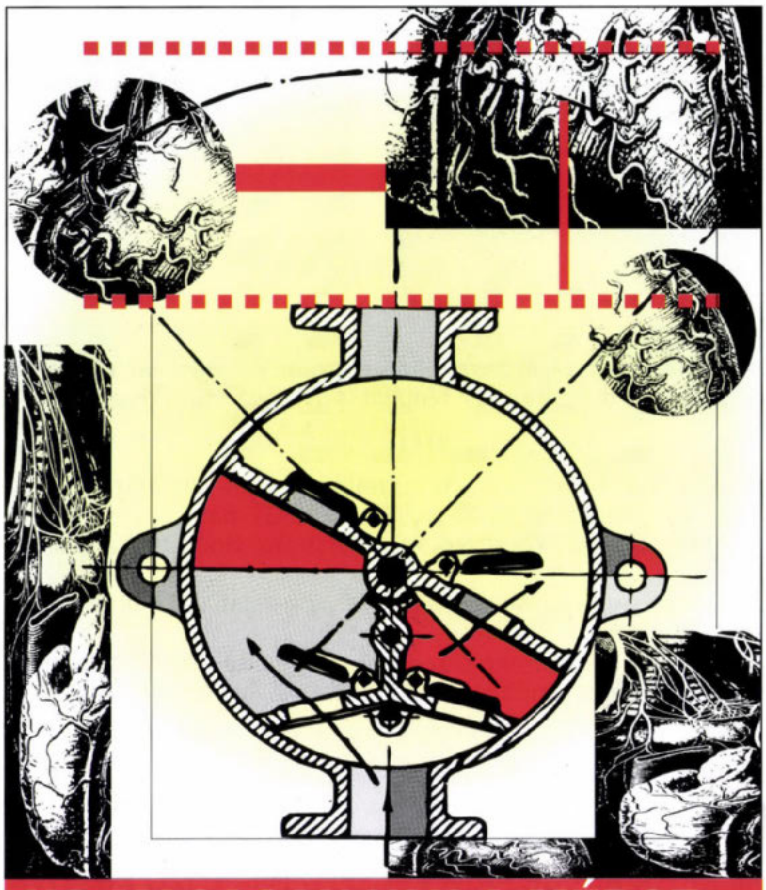
I. díj: 250 000 Ft
II. díj: 150 000 Ft
III. díj: 100 000 Ft

A díjakat a nyertesek egy általuk kiválasztott külföldi kongresszuson való részvétel támogatásaként használhatják fel.

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

LISOPRESS®

lisinopril 5 mg, 10 mg, 20 mg tabletta



HA MAGASAN VAN A MÉRCE...

Nem-prodrug típusú ACE-gátló,
a szervezetben nem metabolizálódik.
Hatékony vérnyomáscsökkentés
napi egyszeri adagolással.
Egyénre szabott terápiás lehetőség.
90%-os társadalombiztosítási támogatás!
Megfizethető ár!

RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.

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

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.

Orvosi Hetilap, 1949, *23*, 728–731

Adatok a tüdőtályogok bronchoscopos kezeléséhez*

Írta: Jantsek Gyula dr. egyet. tanársegéd

A különféle peroralis endoscopiás beavatkozások a technika tökéletesedése és a methodus kifinomodása következtében egyre nagyobb fontosságot nyernek és egyre szélesebb körre terjednek ki. Jelentőségüket felismerve, külföldön sok helyen külön endoscopiás intézetek létesültek. Magyarországon az oesophagoscopia már régen kellően értékelt eljárás, ezzel szemben a bronchoscopia érthetetlenül és indokolatlanul lassan nyer tért, pedig *ma már bronchopulmonalis megbetegedés esetén a beteg vizsgálata nem tekinthető tökéletesnek bronchoscopia nélkül,* mely egyik legfontosabb tényezője a diagnosis tisztázásának és sok esetben a célszerű kezelésnek is. Még szakorvosok közül is sokan idegenkednek a beavatkozástól és még nagyobb az idegenkedés a nem szakorvosoknál, akik ezzel fontos és értékes kórismézési és gyógyítási lehetőséget hanyagolnak el. Szükséges tehát, hogy a laryngologusok a bronchoscopiás lehetőségek és eredmények széleskörű ismertetésével igyekezzenek legyőzni a bronchoscopiával szemben megnyilvánuló ellenállást és átvigyék a köztudatba, hogy a bronchoscopia megfelelő technikai felkészültség esetén könnyen keresztülvihető és veszélytelen eljárás, amit a betegek igen jól tűrnek és kisebb a kockázat még rossz állapotban lévő betegnél is, mint az elmulasztása miatt szükségessé váltható sebészi beavatkozás.

Tüdőtályogok korszerű therapiájában legfontosabb tényező a penicillin. A tapasztalat szerint tüdőtályog eredményes kezeléséhez a penicillin parenteralis adagolása egymagában nem elegendő. *Humphrey* és *Joules* vizsgálatai kimutatták, hogy pneumoniánál az i. m. adott penicillin a köpetben nagy részben ($^1/_{24}$–$^1/_2$ E/ccm), tüdőtályognál pedig vagy nem, vagy csak nyomokban mutatható ki. Ezért tüdőtályog esetén szükséges a penicillinnek a megbetegedés helyére való juttatása. A kórokozókkal való közvetlen érintkezés elérésére több eljárás alkalmas: inhalatio, instillatio, illetve injiciálás a légutakon át, mellkasfali csapolással egybekötött injiciálás és végül – de nem utolsó sorban – a penicillinnek bronchoscopos eljárással egyenesen a tályogürbe való juttatása.

Az *inhalatiós eljárásra* különféle inhalatiós készülékek szolgálnak, melyek ködalakban viszik be a penicillint. Számos készülék ismeretes, melyek részben elektromos úton comprimált levegővel, részben comprimált oxygéngázzal működnek. Klinikánkon comprimált levegővel működő »Aerosol«-készüléket használunk, mely mind penicillin, mind streptomycin inhaláltatására alkalmas.

A *trachealis injiciálás* translaryngealis instillatio formájában a leghasználatosabb, de nem az egyedüli lehetőség: kívülről a gyűrűporc és az első trachealis gyűrű között is injiciálható előzetes anaesthesia után a penicillin.

Inhalálásnál és trachealis befecskendezésnél a kórokozókra való közvetlen hatásnak elvben adva van a lehetősége. Inhalálás után a köpet penicillintartalma órákon át magas és a vérben is therapiás concentratióban mutatható ki a penicillin. Kétségtelen előnyük a könnyen keresztülvihetőség, hatásosságukat azonban dyspnoe, vagy cardialis gyengeség lényegesen csökkentheti, obturáló granulatiók esetén nem éri el a megbetegedés helyét, nem biztosíthatja a drainage-ot és a ventillatiót és nem távolíthatja el a tályog bennékét, ami a hatás kifejlődését nehezíti, egyes esetekben pedig antipenicillinnek jelenléte megakadályozhatja a bejuttatott penicillin therapiás hatását. Ezen eljárások az abscessus-kezelésnek kétségtelenül értékes kiegészítői, de egymagukban – az esetek többségében – nem elegendők. Igazolja ezt az alacsony gyógyulási arányszám is, a különböző statisztikák csupán 25–30%-os gyógyulásról számolnak be.

Subpleuralisan elhelyezkedő tályog esetén, ha a tályogot bronchus nem drainálja, hazánkban is az egyetlen járható útnak a *thoracopunctiót* tartották és az üreg tartalmának kiszívása után alkalmazták helyileg a penicillint. A bronchoscopia mellőzésével gyakran folyamodnak ehhez az eljáráshoz bronchusba áttört tályog esetén is, amikor inhalatióval combinált parenteralis kezeléssel nem érnek el javulást. Túlhaladott álláspont pedig külső műtétet végezni, amikor adva van a per vias naturales való gyógyítás: a bronchoscopos eljárás lehetősége. A sorozatos punctio legalább annyira megviseli a beteget, mint a bronchoscopia és nem veszélytelenebb eljárás, sőt: alkalmunk volt punctio kapcsán fellépett vérzés okozta exitust is látni már. Amellett az a tény, hogy egy tályog subpleuralis elhelyezkedésű és a bronchusrendszer felé nem tört át, még nem jelenti szükségképpen azt, hogy bronchoscopos kezelés számára hozzáférhetetlen. A tályog segmentumának pontos röntgenlocalisatiója esetén számításba jöhet egyes esetekben a tályognak bronchus felől való megnyitása és így bronchoscopos kezelés részére hozzáférhetővé tétele is. Thoracopunctio tehát csak abban az esetben indikált, ha a tályog endobronchialis kezelés részére hozzáférhetetlen, vagy ha az endobronchialis kezelés sem vezet eredményhez.

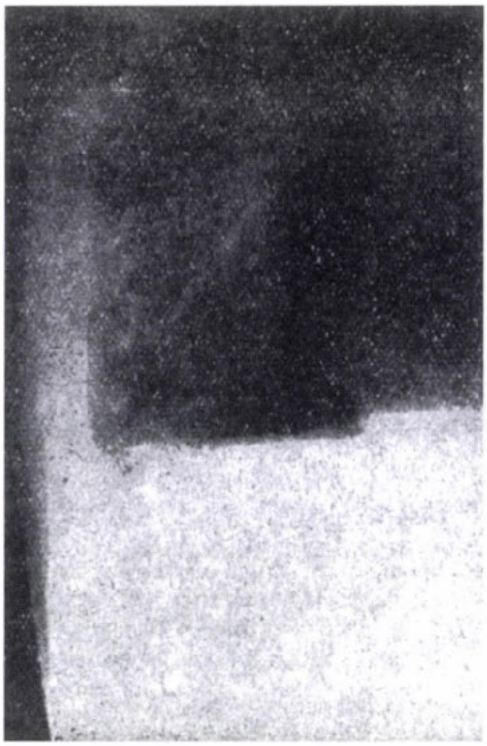
A *bronchoscopos eljárás* már régebben is jelentős szerepet töltött be tüdőtályogok kezelésében. A bronchoscopia különböző célokat szolgál: 1. Gyulladásos megbetegedéseknél a pangó váladék leszívása, más esetekben atelectasiák

* 50 évvel ezelőtt írták

megoldása, vagy idegentest eltávolítása, azaz tályogképződéshez vezető okok megszüntetése által tályogprophylaxist jelent. 2. Kiemelkedő fontosságú az exact diagnosis felállításában, a tályog pontos localisatiójában, esetleg a tályogot előidéző ok tisztázásában, különösen chr. tályogoknál, melynek oka gyakran lehet a bronchusok daganata, szűkülete, vagy chr. idegentest. A penicillin bevezetése óta nélkülözhetetlen a diagnostikus bronchoscopia therapiás elhatározásunkban is: a bronchoscopos úton nyert váladék bacteriologiai vizsgálata képezi az egyetlen megbízható alapját a megfelelő therapiának a kórokozó penicillin érzékenységének vagy resistentiájának meghatározása által. 3. Különösen értékes a korszerű therapiában. Acut esetek 80–90%-ában gyógyuláshoz vezet. Lehetővé teszi a tályogüreg bennékének kiszívását, az esetleges obturáló granulatiók eltávolításával, vagy a tályog bronchialis szájadékának tágításával biztosítja a drainaget és a ventillatiót, nagymennyiségű genny leszívásával megakadályozza a retentiót, ezáltal megkönnyíti a köpetürítést, utána jobb a váladékürítés és tályogüreg levegőzése, végül a genny előzetes leszívása után a befecskendezett penicillin hatásosságát biztosítja.

1. ábra

1. A J. 63 éves férfi betegnél cc. planocellulare chordae voc. miatt 1946. okt. 26-án chordectomiát végeztünk. 12 napig tartó zavartalan sebgyógyulás után gyógyultan távozott. 4 nappal később hidegrázást követő 38.3 láz miatt újrafelvétel. A műtéti területen ennek oka nem volt látható, vérkép mérsékelt leucocytosist mutat, süllyedés 36 mm/h., mellkasátvilágítás negatív, belgyógyászati vizsgálat bronchitist állapít meg. Köptetők mellett erélyes sulfonamid therápiát vezettünk be. Közérzet a következő napokban rossz, sokat köhög, kevés köpet, 38.5-ig terjedő remittáló lázmenet. A naponkénti rtg. controll a harmadik napon a bal alsó tüdőlebenyben elmosódott szélű homályt mutat. Parenterális penicillin-kúrába kezdtünk, 3 óránként 30.000 E. i. m. A negyedik napon reggel köhögési roham kapcsán a beteg bűzös köpetet ürít, a rtg. átvilágítás és felvétel (kétirányú) *a bal alsó lebeny basalis anterior segmentumában elhelyezkedő tyúktojásnyi tályogot* mutat (1. ábra). Bronchoscopiát végeztünk és a gennycsík követésével beállítottuk a tályog hörgőjét. Magát a tályogüreget bronchoscoppal nem értük el ezen alkalommal, de a beállított hörgőbe vezetett aspiratiós csővel sikerült kiszívni a tályognak mintegy 10 ccm-nyi tartalmát és utána a tályogüregbe 50.000 E. penicillint fecskendeztünk. Az aspirált genny bacteriologiai vizsgálata: streptococcus non haemolyticus. Ugyanaznap penicillin inhalálást vezettünk be, naponként 5 ízben 10–10.000 E.-t inhaláltattunk. Az előzőleg görcsös köhögés intensitása azonnal enyhült, a köpet bűztelenné vált, fájdalom, hőmérséklet csökkent. Köpetmennyiség felére csökkent, mucosus jellegűvé változott. A bronchoscopos kezelés után 2 nappal végzett rtg-átvilágítás a tályog terjedelmét minden átmérőjében kissé megkisebbedettnek mutatta, magasan álló folyadékniveauval. Újra bronchoscopizáltuk és már nem elégedtünk meg a tályog hörgőjének beállításával – tekintettel a magas folyadékniveaura –, hanem a bronchoscopon át röntgencontroll mellett Pflaumer-kathetert vezettünk be a tályogüregbe, azon át aspiráltuk a tályog tartalmát és utána 100.000 E. penicillint fecskendeztünk be (2. ábra). A második kezelés után a köhögésnek nemcsak az intensitása, hanem gyakorisága is csökkent, ezzel párhuzamosan a köpet mennyisége lényegesen megkevesbedett, fájdalmai megszűntek, időnkénti kis subfebrilitástól eltekintve a hőmérséklet 37 alatt. A penicillin parenterális adagolását beszerzési nehézségek miatt abba kellett hagynunk, továbbiak folyamán csak localisan kapott penicillint, parenterálisan összesen 1,200.000 E-t adagoltunk i. m. Az ellenőrző rtg-átvilágítást és utána az endobronchiális kezelést harmadnaponként ismételtük, miközben a rtg a tályogüreg fokozatos kisebbedését mutatta. A később kezeléseknél a Pflaumer-kathetert rtg-controll mellett bronchoscop nélkül vezettük le. Összesen 5 endobronchiális kezelés után a rtg már csak kétforintosnyi, fínom kötegekkel átszőtt homályt mutatott, tályogüreg már nem volt megállapítható. Ekkor minden kezelést beszüntettünk és hetenként végzett rtg-vizsgálatokkal ellenőriztük a további lefolyást. Egy héttel később a homály már csak forintosnyi, a beteg teljesen panaszmentes, hazabocsátottuk. További 1 hónap mulva végzett rtg-felvétel már úgyszólván teljesen negativ, csak a tüdőrajzolat van minimális fokban megszaporodva (3. ábra).



2. ábra

2. G. B. 55 éves férfibeteg, 8 hónapja állott ismételten kiújuló, a bal retrocardiális segmentumban elhelyezkedő *multiplex chr. tüdőtályogja* miatt belgyógyászati kezelés alatt. Ismételten kapott nagy adagokban i. m. penicillint, ami mindig javuláshoz vezetett, de rövid idő után újra és újra recidivált. 1946. XII. 17-én vettük fel klinikánkra bronchoscopos kezelés végett. Bronchoscopos aspiratio után penicillint fecskendeztünk a tályogüregbe, utána néhány órával hidegrázás és magas láz, 40.2 lépett fel. Emiatt a beteg és kezelőorvosa egyaránt vonakodott a további bronchoscopiától és csupán 2 ízben sikerült katheteres penicillin injiciálásra rábeszélnünk. Emellett parenterálisan kapott penicillint. A bronchoscopia, majd a penicillin injiciálások után a kínzó köhögés intenzitása, majd gyakorisága is lényegesen csökkent, a köpet mennyisége gyorsan csökkent, bűztelenné és mucosos jellegűvé változott. A rtg-felvétel a tályogüregeket megkisebbedettnek mutatta, folyadékniveau nem volt már látható. A beteg 4 heti kezelés után tünetmentesen távozott és 4 hónapig tünetmentes volt, egy újabb exacerbatio végül is sebészi beavatkozást tett szükségessé.

3. ábra

Multiplex chr. tüdőtályog esetünkben (2. sz.) rendszeres endobronchialis kezelést nem végezhettünk. Az egy ízben végzett bronchoscopos kezelés (aspiratio és utána penicillin-bejuttatás), majd két ízben végzett intrabronchialis penicillin-injiciálás így is lényeges javuláshoz vezetett. A jelentős kezdeti javulás alapján az a véleményünk, hogy rendszeres endobronchialis kezelés gyógyuláshoz vezethetett volna, bár általában chr. tüdőtályogoknál a bronchoscopos eljárás eredménye kérdéses. Ha 4–6 heti kezelés nem vezet eredményhez, sebészi beavatkozást kell indikálnunk. Az endobronchialis therapia ilyen esetekben sem értelmetlen, mert ha nem is vezet gyógyuláshoz, megteremti a sikeres sebészi beavatkozás kedvező előfeltételeit.

Acut tüdőtályog-esetünk (1. sz.) endobronchialis kezelésre igen alkalmas volt, részint kedvező localisatiója miatt, részben azért, mert a lehető legkoraibb stadiumban kezdhettük meg a bronchoscopos kezelést. Tüdőtályog diagnostikájában nagyjelentőségű a röntgenfelvétel. Tekintettel arra, hogy a tüdőtályog segment-megbetegedés, a röntgen jelentősége nemcsak a diagnosis tisztázására vonatkozik, hanem kétirányú felvételen pontosan meg lehet határozni a megbetegedés helyét, meg lehet állapítani, hogy a tüdőnek melyik segmentumában foglal helyet a tályog és ezzel támpontot kapunk a bronchoscopiához is. A röntgenlocalisatio nagyfontosságú therapiás elhatározásunkban is, felvilágosít arról, hogy az eset bronchoscopos kezelésre alkalmas-e, avagy egyéb therapiás eljárást kell már eleve választanunk. A diagnostikus bronchoscopia elvégzése azonban ilyen esetekben is feltétlenül szükséges az exact diagnosishoz. Megfelelő localisatio esetén therapiás elhatározásunkban döntő a bronchoscopos úton nyert váladék bacteriologiai vizsgálata: a kórokozó penicillinérzékenysége vagy resistentiája határozza meg, hogy a helyi penicillinkezelés eredményes lehet-e. Esetünkben az aspirált váladékból streptococcus non haemolyticus volt kitenyészthető. A penicillinérzékenységet meghatározni felszerelés hiányában akkor még nem állott módunkban, csak általános elvek alapján indulhattunk el, de az antibioticumok és chemotherapeuticumok kedvező hatását végső fokon amúgy sem az eprouvetta-kísérlet, hanem annak megfigyelése dönti el, hogy a szervezetben hatásos-e. Tudjuk, hogy »antipenicillinek« (savak, lúgok, coli-, paracoli- és proteus-bacillusok) az in vitro hatásosnak mutatkozó penicillint in vivo hatástalanná tehetik.

Bronchoscopos eljárásnál általános felfogás szerint nem kell, hogy a bronchoscop, illetve a szívócső elérje a tályogüreget, a váladék eltávolítható akkor is, ha az csak a tályog hörgőjéig ér. Első alkalommal mi is így cselekedtünk, azonban később jobbnak bizonyult, ha a szívócsövet – illetve kathetert – röntgencontroll mellett bevezettük magába a tályogüregbe és úgy szívtuk ki a tartalmát. Az első kezelésnél szívócsövet használtunk, későbbiekben Pflaumer-féle ureterkathetert, melynek fémmandrinja röntgenárnyékot ad. Ez lehetővé tette, hogy bronchoscop nélkül vezessük le röntgenernyő controllja alatt a kathetert a tályogüregbe, ami kíméletesebb eljárás a bronchoscopiánál. A Pflaumer-katheter a kezelés folyamán jól bevált, e célra azonban alkalmasabb a Metras-katheter, amely abban az időben nem állott rendelkezésünkre. Az aspiratiót szakaszosan, a tüdőmozgásokkal synergetikusan végeztük, a kilégzés időpontját használtuk ki a szívásra, mikor a tüdő szivacsszerű összehúzódása a váladékot kipréseli a tályogüregből. Ezzel egyszersmind elkerülhető a szívás veszélye: a mucosának szívásra bekövetkezhető traumája is. Az aspiratio után fecskendeztük be magába a tályogüregbe a penicillint. Eljárásunkat harmadnaponként ismételtük. Tekintettel arra, hogy a penicillin közvetlenül a tályogüregbe való juttatás esetén csak helyi hatást fejt ki, a szövetek mélyére hatoló fertőzés, a környéki infiltratum és a toxikus tünetek leküzdésére szükséges a systhemás parenteralis bevitel is. Therapiás eljárásunkat penicillin-inhalálás egészítette ki. A bronchoscopos eljárás előnye, hogy a klinikai tünetek már az első kezelés után lényegesen enyhülnek, közérzet javul, köpetmennyiség csökken, ürítése könnyebb. A köpet mennyiségének csökkenésével pár-

huzamosan gennyesről mucosus jellegűvé változik. A kezeléseknél nagymennyiségű genny aspirálható, amit a beteg enélkül csak órák vagy napok alatt tudna kiüríteni. Esetünkben a bronchoscopiás eljárás feltűnően jó hatású volt, a röntgencontroll a tályogot már az első kezelés után megkisebbedettnek mutatta és a kezelés folyamán a tályogüreg röntgenképe fokozatosan és gyorsan kisebbedett, összesen öt kezelés után üreg már nem volt látható.

Összefoglalás: Tüdőtályogok korszerű therapiájában leghatásosabb eljárás az endobronchialis penicillinkezelés. Megfelelő localisatio esetén acut esetek 80–90%-ában gyógyuláshoz vezet, chr. tüdőtályog esetén eredménye kérdéses, mindenesetre secundaer tályogoknál alkalmas a kiváltó ok eltávolítására és megteremti a sikeres sebészi beavatkozás kedvező előfeltételeit. Minden beteget, akinek tüdőtályogja van, diagnostikus célból bronchoscopizálni kell. Acut tüdőtályog esetében meg kell kísérelni az endobronchialis kezelést, elmulasztása olyan elváltozáshoz vezethet, ami már csak sebészileg oldható meg. A sebészi beavatkozások gyakoriságát az elégtelen conservativ therapia eredménytelensége okozza, az endobronchialis eljárások szélesebbkörű alkalmazása sok beteget kímélhetne meg a külső műtéttől. Sebészi beavatkozás csak akkor indokolt, ha endobronchialis therapiás eljárás sem vezet eredményhez, vagy ha a tályog endobronchialis kezelés részére hozzáférhetetlen.

IRODALOM: *Ch. Jackson-A. R. Judd:* J. Thoracic. Surg. 10: 179, 1940. – *L. P. Garrod:* Br. Med. Bulletin, vol. 4. No. 4, 1946. – *A. R. Valle:* Surg., Gynec. and Obst. 81: 278, 1945. – *V. D. Ingianni:* J. Thoracic. Surg. 14: 258, 1945. – *N. Southwell:* Lancet, 1946, VIII. 17. – *H. N. Vermilve:* J. A. M. A. 129: 252, 1946. – J. Humphrey: Lancet, 1946. VIII. 17. – *L. H. Clerf–J. T. Spencer–S A. Fuhring:* Archives of Otolaryng. 1947. Vol. 45. No. 2. – *E. B. Kay–R. H. Meade Jr.:* J. A. M. A. 129: 200, 1945. – *Ch. Jackson-Ch. L. Jackson:* Diseases of the Nose, Thorat and Ear, 1947. – *Kassay D.:* A légutak csőtükrözése, 1947. – *Ch. Mattei-M. Tristani-A. Barbe:* Pénicillothérapie endobronchique precise, 1948.

Kommentár

Az Orvosi Hetilapban 50 éve jelent meg a fenti közlemény, mely – természetesen – magán viseli a kor szakmai szemléletét és lehetőségeit. A cikk megértéséhez fontos tudni, hogy a merev bronchoscopot 1896-ban, a penicillint 1929-ben, a hajlékony bronchofiberscopot pedig jóval később; 1964-ben fedezték fel.

A hörgőtükrözést a cikk megírásának idején leggyakrabban fül-orr-gége szakorvosok végezték. A szerző maga is a Budapesti Tudományegyetem Orr-Gége-Fülklinikáján dolgozott. Véleménye szerint „a bronchoscopia érthetetlenül és indokolatlanul lassan nyert tért, pedig ma már a bronchopulmonalis megbetegedés esetén a beteg vizsgálata nem tekinthető tökéletesnek bronchoscopia nélkül, mely egyik legfontosabb tényezője a diagnosis tisztázásának és sok esetben célszerű kezelésnek is".

A szerző a tüdőtályog korszerű kezeléséről ír, mely esetén a leghatásosabb eljárásnak az endobronchialis (bronchoscopon keresztül bevitt) penicillin kezelést tartja. Hatástalan parenteralis antibioticus kezelés után subpleuralisan elhelyezkedő tályog esetén – ha tályogot bronchus nem drainalja – thoracopunctio, a tályogüreg tartalmának leszívása és lokális penicillinkezelés az ajánlott módszer. Túlhaladott álláspontnak véli a tályog sebészi rezekcióját.

Napjainkban a tüdőtályogok kezelése elsődlegesen antibiotikus terápián alapul, melynek ma is alapvető része a penicillin. A hörgők endoscopos vizsgálatának célja lehet a tályogot előidéző okok felderítése (daganat, idegentest), mintavétel mikrobiológiai vizsgálatokra, illetve a tályoghoz vezető hörgő kinyitása-nyitva tartása. A vizsgálatok túlnyomó többségét helyi érzéstelenítésben hajlékony eszközzel végzik.

Légúti fertőzések esetén napjainkban a lokálisan (inhalált vagy különösen a bronchoscoppal) bevitt antibioticumoknak nincs elfogadható indikációjuk. Egyrészt szinte lehetetlen megfelelően hatásos antibioticum koncentrációt elérni, másrészt pedig a napjában többszöri bronchoscopos intubáció több napon keresztül igencsak megterheli a beteget.

A szerző véleményével azonban ma is messzemenően egyet lehet érteni a bronchoscopos beavatkozás alábbi indikációival tüdőtályog esetén:

– Pangó váladék leszívása, a tályogképződéshez vezető okok (pl. tumor, idegentest) felismerése, illetve kezelése.

– A tályog tartalmának mikrobiológiai vizsgálata, kórokozók azonosítása, resistentia viszonyok ismerete.

Az élvezetes és olvasmányos dolgozat számos megállapításával jelenleg is azonosulni lehet. Az endoscopos technikák és a gyógyszeripar robbanásszerű fejlődése, valamint a következményes szemléletváltás miatt a cikk egyes megállapításai orvostörténeti érdeklődésre tarthatnak számot.

Strausz János dr.

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

szakmai programjait, valamint egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok, ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelemig térítésmentesen közöljük

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemig.

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

Sebészet

Vándorlép kezelése. Lane, T. M., South, L. M. (25 Harmond St., London NW1 8DW, Anglia): J. R. Soc. Med., 1999, *92*, 84–85.

Tizenhat éves leány esetét ismertetik Szerzők a Maidstone-i Kórház Sebészeti Osztályáról.

A beteg két hónapja fennálló, időszakosan jelentkező, görcsös hasi fájdalmakkal került felvételre. Anamnesisében nem szerepelt említésre méltó, laboratóriumi vizsgálatai kórosat nem mutattak. Fizikálisan suprapubicusan resistentia volt tapintható, melyet az UH-vizsgálat homogen masszaként értékelt. A CT 16 × 9 cm-es „tumort" vélt látni a hólyag-uterus-ovarium szögletben, melyet vaskos érköteg kísért. A vizsgáló vékonybél lymphomának diagnosztizálta a látottakat.

Diagnosztikus laparoscopia során az umbilicalis porton át láthatóvá vált a colon transversum alatt a lépszövet. A normál régióban nem volt lép. Retrospective megtekintve a korábbi képalkotók felvételeit, a vándorlép kórismét állították fel.

Néhány nappal később elvégzett laparotomiánál a kismedencében lévő, szabadon elhelyezkedő lépet találtak, hosszú vascularis törzs végén. A szervet egy „prolen-mesh"-be „csomagolva" minden nehézség nélkül a bal rekeszív alá helyezték és ott fixálták. A beteg egy éve panaszmentes.

A lép normál körülmények között – a hilaris felszín kivételével – hashártyával fedett, fixálja a gastrolienalis és splenorenalis szalag a környező szervekhez. Ezek a szalagok hordozzák a lép ereit és magukba foglalják a pancreas distalis harmadát.

Van Horne, a XVII. sz.-ban cadaveren fedezett fel vándorlépet, elsőként. Az elmúlt évtizedek irodalmában, a jelenséget – bár raritásként – minden életkorban leírták. A diagnózis panaszmentesség esetén véletlenszerű.

Etiológiája a második embrionális hónapra vezethető vissza. A mesogastrium nem egyesül a hátsó hasfallal és a lép hosszú érkocsánnyal fejlődik ki. Utóbbi különleges flexibilitást biztosít számára. Gyakran együtt jár a prune-belly syndromával mely a genitourinalis tractus fejlődési rendellenessége. Olykor lymphomatosus splenomegalia is jelentkezik, többnyire azonban a lép ép.

A hosszú érkocsány hirtelen torquatiója lépinfarctushoz vezet, sőt a szerv mozgása a pancreasfarok necrosisát is előidézheti. A kép ilyenkor – természetesen – acut hasi katasztrófa, amikor a műtéti indikáció nem késlekedhet. A műtéti megoldás csak a splenectomia lehet.

A bizonytalan, visszatérő tünetek hátterében igazolt vándorlép műtéti kezelése indokolt. A megoldás – megismerve a lép szerepét a reticuloendothelialis rendszer működésében – csak a splenopexia lehet. A prolen hálóba burkolt lép, rögzíthető „rendes" anatómiai helyén.

[Ref.: Számomra – túl az érdekes közlemény saját tanulságain – kívánkozik még egy fontos gondolat ismertetése. A diagnosztikus laparoscopia, mely szinte elrejtve szerepel az eset vizsgálatsorozatában. Ez a módszer a hazai diagnosztikában nem került a megfelelő helyre – egyelőre. Talán egyéb diagnoszikai eszközeink kudarcát véljük bizonyítottnak a diagnosztikus laparoscopia indikálása során, ahelyett, hogy vizsgálataink egyik állomásának tekintenénk. Sokkal kisebb kockázat adott esetben a beteg számára, mint egy – diagnosztikai hibából fakadóan – helytelenül megtervezett műtét, ahol túljutva a „point of no return"-ön, arra a műtéti befejezésre kényszerülünk, amit a helyzet parancsol, ámde a talált betegség nem indokolt volna.]

Sugár István dr.

A papilla tumorok diagnosisa és therapiája. Schaffer, M. és Becker, H. D. (Abteilung für Allgemeine Chirurgie, Chirurgische Klinik der Universität Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, NSzK): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 69–72.

A Vater papilla jóindulatú daganatai igen ritkák, a sectios statisztikák 0,04–0,12% gyakoriságot mutatnak, melyek 74%-a adenoma. A betegség kezelésére utaló irodalmi adatok ellentmondásosak, a localis, ill. radicalis eljárások kiegészítik egymást, ill. konkurálnak. Szerzők 1994–1997 között 9 beteget kezeltek papilla adenoma miatt. A betegség tünetei nem voltak jellemzőek, hasi fájdalmak mellett 3 betegnél alakult ki icterus. Miután a próbaexcisio egy esetben sem mutatott malignitást, a betegeknél a papillomát endoscoposan eltávolították, coagulalták. A végleges histologia két esetben súlyos dysplasiát mutatott, ezeknél a betegeknél partialis duodenopancreatectomiát végeztek. Egy betegnél alakult ki két hónap múlva localis recidíva, ott transduodenalis submucosus papillaexcisiót végeztek.

A papilla tumorok korán okoznak tüneteket, endoscopos vizsgálattal felismerhetők. Diatermias kaccsal, laserrel vagy Argonplasma coagulatióval kezelhetők. Ha az endoscopos kezelés nem lehetséges, vagy localis recidíva alakul ki, szerzők transduodenalis kimetszést javasoltak.

Ha az endoscopos eltávolítás után a végleges histologiai vizsgálat malignitást nem mutat, elegendő a rendszeres kontrollvizsgálat. Localis recidíva esetén transduodenalis kimetszés javasolt. Ha a preoperatív szövettani vizsgálat carcinomát mutat vagy a localis excisio után a muscularis réteg is tumorosan infiltrált, partialis duodenopancreatectomia javasolt. Vitatott, hogy milyen eljárást kövessünk primeren diagnosztizált papilla carcinoma esetén. A localis excisio, ill. a radicalis műtét eredményei között nincs lényeges különbség; az ötéves túlélés 17–43%, ill. 5,6–62%.

Regős János dr.

Rheumatologia

Etanecrept hatásosságának vizsgálata methotrexátot szedő rheumatoid arthritises betegekben. Weinblatt, M. E. és mtsai (Brigham and Women's Hospital, 75 Francis St., Boston, MA 02115, USA): N. Engl. J. Med., 1999, *340*, 253–259.

A rheumatoid arthritis bázisterápiájában a methotrexat egyre inkább az első választandó szerként szerepel. Kedvező hatását gyorsan, egyes esetekben már három hét után észlelhetjük, a legjelentősebb javulást általában a kezelés hatodik hónapjában tapasztaljuk. Az ismert mellékhatások megfelelő és gondos követést igényelnek. A methotrexat alkalmazása számos rheumatoid arthritises betegekben az aktivitást csökkenti, de a betegség remissióját nem sikerül létrehozni. Ilyen esetekben a reumatológusok kombinált bázisterápiához folyamodnak.

A tumornecrosis faktor (TNF) a rheumatoid arthritis patogenesisében komplex szerepet tölt be. Az etanercept az IgG1 Fc-fragmentumával összekapcsolt két humán TNF-receptor monomérből álló fehérje, mely a TNF-1 megköti és inaktiválja. Két előző vizsgálat már bizonyította az etanercept kedvező hatását és jó tolerálhatóságát a rheumatoid arthritises betegekben. A szerzők az etanercept és methotrexat együttes adásának hatásosságát vizsgálták, összehasonlítva a methotrexat hatásosságával olyan esetekben, amikor a methotrexat legalább hat hónapos adása sem bizonyult önmagában kielégítőnek.

A vizsgálatban 75 nőbeteg és 14 férfibeteg vett részt, az átlagéletkoruk 50 év, a betegségük fennállásának átlagos időtartama pedig 13 év volt. A methotrexat heti adagja a placebóval és methotrexáttal kezelt csoportban 18 mg, az etanercept és methotrexat esetében 19 mg volt. Az etanercept alkalmazása 25 mg hatóanyagot tartalmazó subcutan injekció formájában történt kétszer hetente 24 hétig. A hatásosságot az Amerikai Reuma Társaság által javasolt kritériumok javulásában mérték, melyet százalékban fejeztek ki a kezelés 12. és 24. hetében.

A vizsgálat eredményei alapján az etanercept és methotrexat minden értékelt paraméter kapcsolatában a hatásosabbnak bizonyult, mint a placebo és methotrexat. A vizsgált paraméterek a következők voltak: a fájdalmas ízületek száma, a duzzadt ízületek száma, az állapot értékelése az orvos által, az állapot értékelése a beteg által, a fájdalom mértéke vizuális skálán kifejezve, a reggeli ízületi merevség percekben, HAQ index, vörösvértest-süllyedés és CRP-meghatározás.

Az etanercept hozzáadása a methotrexat mellékhatásait nem növelte. A tolerálhatóság jónak bizonyult. Az etanercept

és methotrexat csoportjában az injekciót követő helyi reakció volt az egyetlen mellékhatás, ami gyakoribb volt a placebo és methotrexat csoporthoz viszonyítva. A leggyakrabban előforduló helyi reakció erythema volt viszketéssel vagy viszketés nélkül, fájdalom, illetve duzzanat. A kezelést egy esetben sem kellett megszakítani, a mellékhatások nagyobb részben kezelés nélkül megszűntek és általában egy betegnél öt alkalomnál ritkábban fordultak elő a 24 hét alatt.

Az etanercept hatásosságát és biztonságát már más vizsgálatok is bizonyították, amelyekben a szert 18 hónapig vagy annál hosszabb ideig is alkalmazták. További vizsgálatokra van szükség az etanercept és methotrexát, valamint az etanercept és etanercept + methotrexat hatásosságának összehasonlítására.

Az etanercept és methotrexat kombinációjával egy új, hatásos terápiás eljárás ígérkezik a rheumatoid arthritis kezelésében olyan betegek számára, akiknél a methotrexat alkalmazása önmagában elégtelennek bizonyult.

Bartalos János dr.

Aktív rheumatoid arthritis placebo-kontrollált leflunomide kezelésének összehasonlítása sulfasalazinnal kettős vak, randomizált, multicentrikus vizsgálatban. Smolen, J. S., Kalden, J. R., Scott, D. L. és mtsai (Division of Rheumatology, Dept. of Internal Medicine III., University of Vienna and 2nd Dept. of Medicine, Centre for Rheumatic Diseases, Lainz Hospital, Währinger Gürtel 18–20., A-1090 Vienna, Ausztria): Lancet, 1999, *353*, 259–266.

Az utóbbi években a rheumatoid arthritis (RA) kezelésében egyre inkább a bázisterápiás szerek korai, agresszív alkalmazását tartják szükségesnek. Ugyanakkor ezen szerek gyakran nem adhatók tartósan, részben hatástalanság, részben mellékhatások jelentkezése miatt. Nagy szükség lenne olyan új bázisterápiás szerre, mely hatásos, a klinikai tüneteket csökkenti, a kórfolyamat progresszióját gátolja, a funkcionális statust és életminőséget javítja.

A leflunomide (LF) immunmoduláló anyag, mely a de-novo pirimidin szintézist a dihidro-orotát-dehidrogenáz enzim szelektív gátlásával csökkenti. A RA patogenezisében nagy szerepet tulajdonítanak az aktivált lymphocytáknak, amelyek pirimidint elsősorban ezen az úton szintetizálnak, így különösen érzékenyek lehetnek a LF hatására. A LF RA-ben észlelt hatásosságát elsősorban ennek tulajdonítják, de további vizsgálatok szükségesek esetleges más in vivo mechanizmus tisztázására. Jelen vizsgálat során a LF placeboval és a hatásos bázisterápiás szerként ismert sulfasalazinnal (SP) való összehasonlítása történt aktív RA-ben.

Az ACR kritériumok szerint I–II–III. funkcionális osztályba sorolt RA-s beteget aktívnak tartották, ha 6 vagy több ízülete volt érzékeny, 6 vagy több ízülete duzzadt, CRP több, mint 20 mg/l, We magasabb, mint 28 mm/ó. Feltétel volt, hogy a beteg a beválasztás előtt SP-t egy évig, más bázisterápiás szert 28 napig nem kaphatott. A randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált, multinacionális vizsgálat 24 héten át 36 különböző reumatológiai centrumban 358 betegen folyt. A vizsgálat során 133 beteg LF-t, 133 beteg SP-t, 92 beteg placebót kapott. A LF adagolása az első háromnapban 100 mg/nap volt, majd 20 mg/nap dózissal folytatódott. A SP adagolása a szokásos módon történt, 0,5 g–1,0 g az első három héten, majd a 4. héttől 2 g/nap dózisban a vizsgálat végéig. Mellékhatás esetében a LF esetében 20 mg helyett 10 mg, SP esetében 2 g helyett 1,5 g volt adható. A placebokezelés mindkét szerhez megfelelő kettős vak technikával történt, computer által végzett randomizálás szerint. NSAID vagy 10 mg-nál kevesebb szteroid adása megengedett volt, ha az már 30 nappal előbb beállított kezelés volt. Intraartic. szteroid adása nem, paracetamol alkalmankénti szedése megengedett volt. Kontrollvizsgálatok az első nyolc hétben kettő, majd a továbbiakban négy hetenként történtek. A kontrollok során mérték az érzékeny és duzzadt ízületek számát, azok mértékét 0–3 pontos skálán, az orvos és beteg véleményét a folyamat aktivitásáról 0–5 pontos skálán, a reggeli merevség idejét, a fájdalom mértékét vizuális analóg skálán (0–10), We, CRP, rheumatoid faktor mennyiségét, valamint kitöltették a „health assessment questionnaire" (HAQ) országonként validált kérdőívét. A betegek 65%-ánál készültek röntgenfelvételek a vizsgálat elején és végén, 40 ízület Larsen módszer szerint értékelése történt 0–5 pontos skálán, az erodált ízületek számát külön értékelték. Az ACR kritériumok, valamint a Paulus kritériumok szerint meghatározott klinikai javulást mutató betegek arányát külön rögzítették. A biztonságosság monitorozása fizikális vizsgálat, mellkasröntgen, EKG, vérnyomás és pulzus, hőmérséklet és testsúly mérésével történt, az ismert hematológiai és biokémiai vizsgálatok mellett. Mellékhatások figyelése igen részletesen, minden szimptómát rögzítve történt.

A három betegcsoport gyakorlatilag azonos jellemzőkkel bírt: átlagéletkor 58 év, nők aránya 72%, betegség átlagos fennállási ideje 7 év, de 41%-ban ez 2 év vagy még kevesebb volt. Hasonló volt a nonszteroid, szteroid kezeltek, szeropozitívak aránya is. Az első bázisterápiás szerrel kezeltek száma 40–53% között volt. A 358 randomizált betegből 230 fejezte be a 24 hetes kezelést. 128 beteg kiesett részben hatástalanság (53), részben mellékhatás (50), ill. egyéb ok (25) miatt.

Klinikai hatásosság: A vizsgálat végén a kezdeti értékekhez képest a LF csoport a placebo-csoportnál lényegesen jobb eredményeket mutatott. A 4. heti méréseknél bizonyos paraméterekben, valamint a HAQ kérdőív értékeiben is a LF a P-nál is szignifikánsan jobbnak bizonyult. Mind a LF, mind a SP csoportban, nagyjából azonos arányban, a responderek száma szignifikánsan magasabb volt, mint a placebo-csoportban. A Larsen score és az erodált ízületek száma alapján a vizsgálat végére mindkét kezelt csoportban a betegség progressziója szignifikánsan lassúbbnak bizonyult a kontroll-csoporthoz képest. A LF kezelés placebóval szembeni hatásossága már a 4. héten bizonyosságot nyert. A paraméterek az idő előrehaladásával tovább javultak és a kezelés végén is értékelhető különbséget mutattak a kezelt csoportok a placebo-csoporttal szemben. A hatás eléréséhez a LF esetében átlag 7,3 hét, SP esetében 8,3 hét, placebo esetében 10,1 hét volt szükséges. A LF csoportban a kezeltek 56%-a, a SP csoportban 50%-a javult, szemben a placebo-csoport 21%-ával. Mindkét aktívan kezelt csoportban a hatás tartóssága hasonló volt: 17,7, ill. 17 hét.

Biztonságosság. Mellékhatás miatt a LF csoportban a betegek 14%-a, a SP csoportban 19%-a, a placebo-csoportban 7%-a esett ki. LF kezelés során a leggyakrabban észlelt mellékhatás hasmenés, hányinger, rash és hajhullás volt. Súlyos mellékhatás mindhárom csoportban igen alacsony százalékban fordult elő. LF kezelés nem változtatta meg kórosan a hematológiai paramétereket, a SP csoportban azonban két súlyos agranulocytosis fordult elő, de a kezelés abbahagyása után állapotuk rendeződött. A májenzim értékek változását hasonló arányban észlelték mindkét kezelt csoportban, 2 LF kezelt, 2 SP kezelt betegnél emiatt a kezelést abbahagyták. A kezelés végére a LF csoportban enyhe testsúlycsökkenés volt észlelhető.

A vizsgálat során a LF és a SP egyaránt kedvezően befolyásolta az aktív RA tüneteit. A mért adatok szerint a LF lassította a radiológiai progressziót, növelte a funkcionális paramétereket toxikus mellékhatások nélkül. A több, mint tizenöt éve használt, hatásos bázisterápiás szerként ismert SP-ről kimutatták, hogy képes a radiológiai progressziót gátolni. Az utóbbi tíz évben a LF az első új bázisterápiás szer, mely a jelen vizsgálat alapján a SP-hoz hasonló hatásúnak tűnik, bár a vizsgálat célja nem a két szer összehasonlítása volt. Ugyanakkor a radiológiai progresszió gátlásának tényét fenntartással kell fogadni, hiszen nem minden betegnél történt radiológiai értékelés, a responderek között nagyobb arányban készültek röntgenfelvételek. Az eredmény összefügghet azzal a ténnyel is, hogy a betegek jelentős részénél a folyamat 2 éve vagy annál rövidebb ideje áll fenn. Szemben más bázisterápiás szerekkel, a LF igen gyorsan hat, ennek oka lehet az első három napban adott magasabb (100 mg/nap) dózis. A LF egyértelműen csökkentette a fájdalmat és javította a ízületi funkciókat, ennek megfelelően a HAQ minden mérési időpontban jobb értékeket mutattak a SP-nél. A LF-t jól torelálták, hasonlóan a SP-hez. Májenzimek értékeiben volt átmeneti eltérés mindkét szernél, de ezek a dózis csökkentésével rendeződtek és csak 2–2 esetben kellett a kezelést abbahagyni. A LF-nak toxikus hematológiai hatása nem volt, sőt a Hgb-t, vvs-számot és térfogatot növelte, míg a thrombocytaszámot csökkentette, ezek az elváltozások (anémia, thrombocytosis) az aktív RA kísérő tünetei. Ugyanakkor a SP csoportban két agranulocytosis fordult elő.

Hosszabb idejű és nagyobb számú megfigyelés szükséges ahhoz, hogy a késői vagy kumulatív mellékhatás kizárható legyen, valamint ahhoz, hogy a jó hatás tartóssága is bebizonyosodjon. Ugyanakkor adatok vannak arra nézve is, hogy methotrexattal kombinálva is hatásos lehet, methotrexat monoterápiára rezisztens esetekben. A vizsgálat a LF hatásossága és biztonságossága mellett szól, amely szer más hatásmechanizmusával reményteli eszközt jelenthet a RA kezelésében.

Zahumenszky Zille dr.

Haemochromatosis és mozgással összefüggő ízületi fájdalmak. Mc Curdie, I., Perry, D. J. (Dept. of Rheumatology, The Royal Hospital, NHS Trust, Mile End Hospital, London, E1 4DG, Anglia): BMJ, 1999, *318*, 449–451.

Szerzők 2 esetleírása alapján mutatják be e ritka kórképet, a haemochromatosist és annak mozgásszervi vonatkozásairól írnak. Az idiopátiás haemochromatosis a vasanyagcsere veleszületett zavara, melynek során a vaslerakódás következtében a szövetek károsodnak és jellegzetes ízületi elváltozások is kialakulnak. Ez egy igen ritka, de figyelemre méltó oka az ízületi fájdalmaknak középkorú betegek eseteiben.

Fontos a korai felismerés, részben a korai halálozás elkerülése, valamint a következményes komplikációk kialakulásának megelőzése szempontjából.

A két bemutatott beteg fokozott fizikai igénybevételt követően jelentkező ízületi fájdalmakról panaszkodott, ugyanakkor a haemochromatosis minden klinikai jele is kimutatható volt. A megbeszélés fejezetben a betegség pontos genetikai hátterét, patológiáját, a jellegzetes klinikai megjelenését és a terápiás lehetőségeket elemzik, irodalmi hivatkozásokat felhasználva.

Bucsi László dr.

Neurológia

A Parkinson-kór. Schapira, A. H. V. (University Department of Clinical Nemosciences, Royal Free and University College Medical School and Institute of Neurology, University College London, London, Anglia): BMJ, 1999, *318*, 311–314.

A szerző áttekintő munkájában összefoglalja a Parkinson-betegség kóreredetével, annak biokémiai alapjaival kapcsolatos jelenlegi ismereteket és hipotéziseket. Röviden ismerteti a jelenleg alkalmazott terápiás eszközökkel kapcsolatos korszerű álláspontokat, vázolja a jövőben várhatóan bevezetésre kerülő, egyelőre még csak elméleti lehetőségként, vagy kísérleti szinten létező alternatívákat.

A Parkinson-kór az Alzheimer-kór után a második leggyakoribb neurodegeneratív betegség, mely jellegzetes klinikai tünetegyüttes, a Parkinson-syndroma képében jelentkezik (hypobradykinesis, rigor, nyugalmi tremor és testtartási instabilitás). A betegség pathologiai alapja a substantia nigra dopaminerg idegsejtjeinek pusztulása, ugyanitt Lewy-testek jelenléte. Ismert jelenség, hogy pathologiai (és klinikai) szinten egyaránt jelentős átfedés van az egyes neurodegeneratív betegségek (pl. a Parkinson-kór és az Alzheimer-kór) között, mely legalábbis részben közös pathomechanismus lehetőségét sugallja. A pontos etiológia mind a mai napig nem ismert, környezeti (toxikus?) faktorok, genetikai tényezők szerepe egyaránt felmerül, de ezek biztos oki szerepét csak az esetek néhány százalékában lehet egyértelműen bizonyítani, a Parkinson-kór alapvetően idiopathiás, sporadikus betegség.

A sejtpusztulás biokémiai szintű folyamatáról számos elképzelés van, a terápiás próbálkozások jelentős része ezeken alapul. A klinikum számára nagy gondot jelent az a körülmény, hogy amikor a betegség már tüneteket okoz, a dopaminerg neuronok 70–80%-ának pusztulásával kell számolnunk, tehát igen előrehaladott folyamattal állunk szemben. Ennek ismeretében a két fő kihívás a terápiában a további sejtpusztulás megállítása és a még reverzibilisen károsodott sejtek „helyreállítása" lenne. Jelenlegi lehetőségeink – a fetalis nigralis idegszövet implantatio kivételével – gyakorlatilag tüneti kezelést jelentenek (dopamin-substitutio, dopamin agonisták stb.), illetve néhány gyógyszer esetében neuroprotektív hatást is feltételezünk. Az idegsebészeti kezelés (pallidotomia, thalamotomia, idegszövettransplantatio, elektromos stimulatio) számos körülmény miatt jelenleg igen szűk beteganyag esetén jön szóba. A gyógyszeres terápiával kapcsolatban a következő igények fogalmazhatóak meg: 1. a jelenleg használt készítmények hatásosságának növelése, lehetőség szerint a mellékhatások csökkentése mellett. 2. új hatásmechanizmusú gyógyszerek bevezetése (COMT-inhibitorok, dopamin reuptake gátlók, adenozin antagonisták) 3. az alapvető pathologiai folyamatra ható, tehát az idegsejt degeneratiót és pusztulást hatásosan gátolni, illetve visszafordítani képes vegyületek kifejlesztése.

Ilniczky Sándor dr.

Szemészet

Új ismeretek a glaukómáról. Dreyer, E. B., Lipton, S. A. (Glaucoma Service, Scheie Eye Institute, Dept. of Ophthalmology, Univ. of Pennsylvania, Philadelphia, and CNS Research Institute, Brigham and Women's Hospital, and Program in Neuroscience, Harvard Medical School, Boston Mass): JAMA, 1999, *281*, 306–308.

A glaukóma világszerte vezető oka az irreverzíbilis vakságnak. Korábbi definíciók alapján a zöldhályog szembetegségek gyűjteménye, melyekben a szem belnyomása olyan mértékben emelkedett, hogy az a látóideg excavatióját és degeneratióját okozza. A betegségről szóló első leírások 1622-ből származnak,mégis számos rejtély lengi körül a betegséget még ma is.

A glaukómás károsodás klasszikus teóriája: a zöldhályog a ganglion (ggl.) sejteket károsítja, melyek rostjainak pusztulását a látóideg kimélyülése, excavatiója és látótérkiesések jelzik. (A normális retinában a vizuális információ a fotoreceptorokból a bipoláris sejteken át a ggl. sejtekbe terjed. A ggl. sejtek axonjai alkotják a látóideg rostjait, melyek a lamina cribrosán át hagyják el a szemet, és a látópálya nagy részén végigfutva a corpus geniculatum lateraleban szinaptizálnak a látókéregbe futó idegsejtekkel.) A glaukómák nagy részénél a csarnokvíz elfolyási rezisztenciájának fokozódása okozza a szemnyomás emelkedését. A betegség kezelése az intraocularis nyomás gyógyszeres, vagy műtéti csökkentésére irányul. Sajnos a normális tartományban tartott szemnyomás ellenére a betegek 25–38%-ban látótérvesztés és vakság alakul ki. A glaukómás betegek 27%-a legalább egy szemen megvakul 20 éves betegségtartam után. A fentiek alapján a magas szemnyomás mellett egyéb faktorok is szerepet játszanak a károsodás létrejöttében. 1858-ban két eltérő patomechanizmust feltételeztek a látóidegfő excavatiójában. *Müller* mechanikus teóriája szerint a magas szemnyomás direkt nyomja a látóideget. *Jaeger* vascularis teóriája szerint a látóideg keringészavara a fő károsító tényező. A két elmélet ma is állja még a helyét. Az 1970-es években született az a feltételezés, hogy a magas szemnyomás a lamina cribrosa szintjén blokkolja az axoplasmaticus áramlást, így trofikus faktorok nem érik el a ggl. sejttestet, mely programozott sejthalálhoz (apoptosis) vezet.

A glaukómás károsodás új magyarázata: négy új felismerés segíti a glaukómás károsodás létrejöttének jobb megértését. 1. A glaukómás rostvesztés számos hasonlóságot mutat a klasszikus apoptosissal. 2. A magas nitrogén-monoxid (NO)-, és 3. a magas glutamát szint hozzájárulhat a ggl. sejtvesztéshez. 4. A glaukómás optikus neuropathiának autoimmun komponense is lehet. A fenti megfigyelések alapján megszületett a glaukóma új kezelési lehetőségének, a neuroprotekciónak (a szemnyomás csökkentése nélkül a ggl. sejt védelmére irányul beavatkozás) a koncepciója. Ha trofikus faktorokat juttatunk a ggl. sejtbe, vagy a programozott sejthalált irányító faktorok génexpresszióját módosítjuk, akkor megelőzhetjük a glaukómás károsodást. Primer nyitott zúgú galukómás betegek papillájában a NO-szintetáz izoenzim (NOS1,2,3) és így a NO emelkedett koncentrációban található. A NOS1 és NOS2 gátló anyagok használhatók lehetnek a glaukóma terápiájában. A magas NOS3 koncentráció az erek endothelsejtjeiben neuroprotektív hatású lehet a vasodilatatiós és véráramlást fokozó hatása révén.

Az excitotoxicitás szerepe glaukómában: Az utóbbi 30 év kutatásai azt mutatják, hogy traumás vagy ischaemiás eredetű központi idegrendszeri neuronkárosodás (pl. agyvérzés, trauma, epilepsia, Huntington betegség, AIDS esetében) közvetítő faktora lehet a glutamát excitációs aminosav. A ggl. sejtek is a központi

idegrendszerhez tartoznak. A cikk szerzői kimutatták, hogy glaukómás betegek üvegtestjében a glutamát toxikusan magas koncentrációban van jelen, mely oka lehet az apoptosisnak. *Wax és mtsai* retinális fehérjék elleni szérum antitesteket és retinális immunglobulin lerakódást találtak glaukómás szemekben.

Új kezelési lehetőségek: Az apoptotikus halált gátolja az Actinomycin D vagy cycloheximid, de nagyon valószínűtlen, hogy ezeket a gyógyszereket valaha is használnák a glaukóma kezelésében. Az excitotoxikus ggl. sejtveszteséget vagy a NO szintetázt blokkoló gyógyszerek, mint pl. az arginin analógok, sokkal közelebb állnak a glaukómás betegeken történő humán kipróbáláshoz. Bár a glaukóma autoimmun eredete nem bizonyított, a immunszupressziós kezelés a kór bizonyos típusaiban klinikai jelentőséggel bírhat. Noha a szemnyomás beállítása és ellenőrzése a glaukóma kezelésében az elsődleges fegyver, lehet, hogy a látóidegrostok pusztulása a neuroprotekcióval is megakadályozható.

Pámer Zsuzsana dr.

Urológia

Nagyszámú újszülött, circumcision átesett fiú vizsgálata, különös tekintettel a húgyúti infekciók (UTI) csökkenése tükrében. To, T. és mtsai (Population Health Sciences, Research Institute, Hospital for Sich Children, 555 University Avenue, Rm 10222, Toronto, Ontario M5G 1X8, Kanada): Lancet, 1998, *352*, 1813–1816.

Bevezetőben a cikk hangsúlyozza, hogy a csecsemőkön végzett circumcisio bár megkérdőjelezhető, de bevett, általánosan végzett műtét nemcsak vallási szempontból, hanem a phimosis, paraphimosis, balanitis, a penis carcinoma és a húgyúti infectiók megelőzése céljából. 1987-ben az USA-ban 1,95 millió fiú született és ezeken 61%-ban végeztek circumcisiot. Így ez volt az országban a legáltalánosabb műtét. 1977-ben ez az arány 85%, 1974-ben 70% volt. Az angolszász országokban is jelentősen változott ez a szám: 1970-ben Kanadában 48%; Nagy-Britanniában 24%; Ausztráliában 70% volt. Látjuk, hogy a különböző években másképp ítélték meg a circumcisio rövid- és hosszútávú előnyét a fent említett megbetegedések (a nem circumcindált csecsemőkön) szempontjából.

Jelen közlemény az Ontario (Kanada) tartományban 1993. ápr. 1. és 1994. márc. 31. között született fiúcsecsemők sorsát követte 1996. márc. 31-ig. A számítógépes adatfeldolgozás során 69 100 csecsemő került a „study"-ba. Ebből 30 105 csecsemőn végeztek circumcisiot (43,6%), 38 995-ön nem (56,4%). A megbeszélésben kiemelik, hogy az elmúlt 20 évben több közlemény jelent meg, melyek nagyobb jelentőséget tulajdonítottak a circumcisionak. Ontario tartományban évente átlagosan 23 000 csecsemőn végzik jelenleg is ezt a műtétet. A legutóbbi 10 év trendje azt mutatja, hogy földrajzilag ez nagy variációt mutat. A húgyúti infectiók (UTI) valóban gyakrabban fordulnak elő nem circumcindált csecsemőkön. Végső konklúziójuk azonban az, hogy ennek kisebb a jelentősége, mint azt korábban gondolták. A nem circumcindáltak esetében az 1000 főre eső UTI 3,7 volt, ezzel szemben a circumcision átesettek között az 1000 főre eső UTI 1,88 értéket mutatott.

Verebélyi András dr.

Tüdőtuberculosis

Myobacterium tbc átvitel mikroszkóposan saválló negatív betegekből. Behr, M. A., Warren, S. A., Salamon, H. és mtsai (Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, McGill University Health Centre, Montreal, Canada): Lancet, 1999, *353*, 444.

A fertőző pulmonalis tuberculosis előzetes diagnózisának egyszerű és gyors módszere a köpetből a saválló baktériumok kimutatása. A köpet 5 000–10 000 baktérium/ml tartalmánál pozitív ez a teszt, de már 10 alatti baktériumszám esetén is fertőző dózisról beszélhetünk. Azon a betegek, akiknek köpetéből saválló baktérium nem mutatható ki mikroszkópos úton, kevésbé fertőzőnek tekinthetők, de a környezetükben élők veszélyeztetettek a fertőzéssel szemben. Ebből kiindulva a szerzők molekulárbiológiai módszerekkel (DNS fingerprint technika) vizsgálták a tenyésztéssel pozitívnak bizonyult tbc-s betegeik fertőződési láncát. Az azonos DNS szekvenciát mutató mycobacterium izolátumok a secunder tbc-t bizonyították.

1574 köpettenyésztéssel tuberculosisnak bizonyult betegüknél 1359 esetben (86%) volt a DNS-meghatározás kivitelezhető. 71 féle DNS azonosság volt kimutatható, ebből 28 féle DNS szekvencia egyezés a saválló negatívaknál fordult elő (39%). Egy-egy betegből 3 köpet mikroszkópos feldolgozása történt meg, ha egyikben sem volt kimutatható saválló pálca, akkor azt fogadták el negatívnak.

Az azonos DNS fingerprint alapján a secunder tbc-infekció 183 betegnél igazolódott, a fertőző forrás 32 esetben (17%) mikroszkóposan saválló negatív beteg volt.

Ez a San Franciscóban végzett feldolgozás is a mikroszkópos vizsgálattal savállót ürítő betegeket tartja a leginkább fertőzőnek. A mikroszkópos vizsgálattal saválló negatívnak, de tenyésztéssel pozitívnak bizonyuló betegek a fertőzés átvitelében 17%-ban játszottak szerepet. Ez a tény járványtani szempontból fontos.

Csiszér Eszter dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

A lepra. Jacobson, R. R., Krahenbuhl, J. L. [Division of National Hansen's Disease Programs (R. R. Jacobson, MD.) and Laboratory Research Branch (J. L. Krahenbuhl, PhD.) Gillis W. Long Hansen's Disease Center, 5445 Point Clair Road, Carville, LA 70721-9607, USA): Lancet, 1999, *353*, 655–6660.

A lepra ősrégi betegség, de még ma is retteg tőle az érintett lakosság és a hivatásos egészségügyben dolgozók is. Szerencsére a lepra kezelésében bekövetkezett javulás, az elmúlt 3 évtizedben csökkentette a lepra tüneteit és megváltoztatta a betegek kilátásait. A WHO azon törekvése, hogy a 2000. évre eradikálja a leprát, nem valósítható meg, mert a betegség incidenciája keveset változott és mert egy betegség eradikációja nem csupán a kemoterápián múlik. Mindezek ellenére a WHO erőfeszítésének eredményeként, csaknem mindenütt csökkent a betegség előfordulása. A világban az egyre fokozódó migráció következtében, az orvos bárhol találkozhat leprával és tájékozódhat a betegségről.

Epidemiológia. A lepra kórokozója a Mycobacterium leprae (M), mely lassan szaporodik, egy generáció szaporodási ideje 12,5 nap. Extenzíven szaporodik armadillóban, meztelen egérben és más állati fajokban. A baktérium szóródása respiratorikus úton a betegek orrváladékán keresztül történik, de kórokozó a sérült bőrön át is bejuthat a szervezetbe. Az inkubációs idő akár több év is lehet. Akiknél kifejlődik a betegség, sejthez kötött immunválasszal reagálnak. Ennek kimutatására az ún. Lepromin bőrtesztet használják, ami pozitív a bacillus-szegény esetekben és negatív multibacilláris leprában.

A fertőzés klinikai megjelenési formái: a meghatározatlan lepra, a tuberculoid lepra, a lepromatosus határeset és a leproma forma. Ez a felosztás az ún. Ridley-Jopling osztályozás.

Klinikai tünetek: A lepra diagnózisa főleg a bőr és a perifériás idegek tünetein alapszik. Érintheti a lepra a szem, az orr és a here területeit is. A meghatározatlan lepra rendszerint, kis, hypopigmentált macula formában jelenik meg. A tuberculoid forma 1–2 nagyobb hypopigmentált macula, esetenként kiemelkedő plakk alakban. A legelterjedtebb a leproma, mely erythemás maculákból, papulákból vagy csomókból áll. Érzés, vagy motoros vesztés általában a legsúlyosabb határesetekben fordul elő, ahol immunológiai bizonytalanság van.

Diagnózis. A diagnózis értékelésében a fizikális vizsgálaton kívül a bőrkeneté és a biopsziáé a fő szerep. A vizsgálatba beletartozik a perifériás idegek palpációja is. Pl. a n. ulnaris tapintása a könyökben, a n. radialiszé a csuklóban stb. Más diagnosztikus tesztek, pl. a phenol-glycolipid (PGL-1) antitestek, vagy a PCR vizsgálat felfedi a M lepraet. Az egérlábpárna gyógyszerérzékenységét sok éve használják. A M leprae génje az RpoB.

Kezelés. Jelenleg 6 lepraellenes gyógyszer kapható, de csak a rifampicin, a dapson és a clofazimin használatos széles körben. A másik 3 szer az aminocyclin, az oflaxacin és a clarithromycin. A dapson és a clofamizin gyengén baktériumölők a M

lepraevel szemben, de kombinációban a bacillusok 99,99%-át megölik, 3 hónapon belül. A rifampicin erősen bactericid. A kemoterápia gyorsan megszünteti a betegek fertőzőképességét. A 7. WHO Expert Comitee on Leprosy részletes kezelési sémát ajánl, melyben felsorolja az egyes gyógyszerek dózisát, adagolásuk időtartamát és kombinációjukat. A WHO ajánlása alapján végzett kezelésnél kevés a relapsus. A WHO azt is ajánlja, hogy a kezelt betegeket havonta ellenőrizzék, esetenként gyakrabban és tájékoztassák őket a gyógyszeres reakciókról, a relapsusok lehetőségéről és más problémákról, pl. a bőrkiütésekről. Reakciók 25%-ban fordulnak elő vagy még magasabb %-ban. Neuritis vagy enyhe neuropathia nem ritka. Ha a tartós idegkárosodást el akarjuk kerülni, cortison adást kell elkezdeni. Prednisolonból 40–60 mg szükséges az indulásnál. Bizonyos szövődmények orvos specialista beavatkozását igénylik: pl. a cornea anaesthesia, vagy a lagophtalmus szemész szakorvost, kéz vagy láb deformitások sebészt igényelnek. A korai diagnózis és kezelés megelőzi a reaktív epizódokat és a legtöbb lepra szövődményt.

Ellenőrzés. Intenzív oktatást kell nyújtani az adott ország lakosságának a betegségről, a tünetekről a media vagy a plakátok útján. Életfontosságú a betegekkel való kapcsolat fenntartása legalább a kezelés végéig. A betegek egészségügyi nevelése segíti ezen kapcsolatok fenntartását.

A BCG vakcinációnak védőhatása van a leprával szemben keresztimmunitás révén. Úgy látszik, hogy egyetlen adag 50%-ban védőhatású, 2 dózis pedig növeli a védelmet. A lepra eradikációja hosszútávú cél és program.

A kutatás fő kérdései:

– Lehet-e meggátolni a lepra átvitelét és eliminálni a fertőző forrást anélkül, hogy pontosan ismernénk a fertőzés útját?

– Baktériumszegény esetek átviszik-e a betegséget?

– Van-e a leprának szubklinikus hordozója?

– Vannak-e a leprának olyan nem humán forrásai, amelyeket még nem fedeztek fel?

– Létezik-e M leprae szabadon a környezetben?

– Van-e a leprának genetikai predilekciós helye?

– A M leprae aktívan részt vesz-e a sejthez kötött immunitás elnyomásában és az immunregulációban?

– Lehet-e tenyészteni a M lepraet?

– Lehet-e érzékenyebb kísérleti állatfajtát kifejleszteni az eddig ismerteken kívül?

Az idevonatkozó kutatások eredménye függ a M leprae molekuláris biológiájának ismeretétől és a gazdaszervezet válaszától. Miután az említett lepraellenes 6 gyógyszer forgalomban van, nem valószínű, hogy újabb lepraellenes szerek prioritást nyernének. A laboratóriumi és a klinikai vizsgálatok azonban új kombinációk jogosultságát elismerik. A BCG vaccina blokkolja a lepra átvitelét, de széles körben való alkalmazása gazdaságilag nem keresztülvihető. A lepra eradikációja a 2000. év után várható.

Baranyai Elza dr.

Terápiás kérdések

Súlyos venookluzív betegség defibrotid terápiája: különleges körülmények által indokolt alkalmazásának eredményei szignifikáns toxicitás nélkül, nagy rizikójú populációban. Richardson, P. G. és mtsai (Departments of Adult and Pediatric Oncology, Dana Farber Cancer Inst., Brigham and Womens' Hosp. and Children's Hosp., the Division of Hematology/ Oncology, Beth Israel Hosp. Boston, USA; Crinos SpA, Como, Olaszország): Blood, 1998, *92*, 737.

A máj venookluzív betegsége az egyik leggyakoribb és legsúlyosabb folyamat, ami rendszerint csontvelő-transzplantációt követően fordul elő, kimenetele a súlyos esetekben rendszerint fatális. A hepatikus vénás-oklúzió (VOD) a transzplantáció után általában 7–14 nap múlva alakul ki, kezdeti tünetei icterus, fájdalmas hepatomegalia, ascites, folyadék-retencióval együtt, megmagyarázhatatlan testsúlynövekedéssel. Az enyhe esetek rendszerint spontán gyógyulnak, a súlyosakban mortalitás viszont gyakorlatilag 100%. Hatásos terápiája nem ismert; heparin, prostaglandin E_1, ursodeoxycholsav, pentoxifyllin, rekombinált szöveti plasminogen-aktivátor (tPA) hatása ellentmondó, általában az enyhe és közepes súlyosságú folyamatban hatásosak, de egyértelmű koncepció nem alakult ki. A strukturális károsodás a máj centrális venuláiban, a környéki májsejtekben, a zóna-3-ban és a sinusok endothelsejtjeiben található fibrinogén és VIII. F. kicsapódás, később phlebosclerosis, fibrosis formájában, ami a vv. hepaticae ágainak a trombózisával jár együtt. A kórkép tulajdonképpen endophlebitis hepatica obliteranssal (Budd–Chiari-syndroma) azonos, thrombocytopeniával és a vér alvadási faktorainak a megváltozásával együtt. Ennek változata a venookluzív betegség (Stuart–Bras-syndroma), amit eredetileg bozót-tea (bush tea) fogyasztókban észleltek. A hatóanyag a tealevelekben található pirrolizidin-alkaloidák, ill. anyagcseretermékeik.

A *defibrotid* nagy, egyláncú polideoxiribonukleotida, emlősök, elsősorban disznók nyálkahártyájából izolálható és gyulladásgátló tulajdonsága mellett antitrombotikusnak bizonyult trombolítikus sajátságokkal szisztémás antikoaguláns hatás nélkül. Hatásmechanizmusa komplex: adenosin-receptor antagonista az A_1 és A_2 receptorokhoz kapcsolódva a trombin keletkezését antagonizálja. Növeli az endogén prosztaglandin szintet (PGI_2 és PGE_2), csökkenti a leukotrién B_4-et, gátolja a monocyta-szuperoxid-anion generációt és human vascularis endothelsejtekben stimulálja a trombomodulin expressziót. A tPA stimulálásával fokozza a fibrinolízist, mellyel szemben a plasminogen-aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) aktivációját csökkenti. Kifejezetten kötődik a vascularis endothelhez, felezési ideje iv. beadás után 10–30 perc. Hatását különböző vascularis betegségekben, elsősorban a mikrotrombózisokban vizsgálták, melyek kemoterápiával kapcsolatban keletkeznek. Napi adagja 400 mg-tól 5,6 g-ig terjed a különböző kórképekben. A betegek általában jól tűrik, a mellékhatások enyhék, nem érik el a 2%-ot (flush, hányinger, hasi diszkomfort).

Mindössze 23 súlyos VOD beteg defibrotid kezeléséről számolnak be, akikben csontvelő-transzplantációt, ill. ezt megelőzően citoreduktív kezelést végeztek. A defibrotidot napi 4 dózisban két óra alatt iv. infundálva adták be, rendszerint 10 mg/kg-mal kezdve, amit 24–48 óra múlva 40–60 mg/kg-ra emeltek a betegek toleranciájától függően. A javulás kritériumai: extracellularis folyadék csökkenés, csökkenő se. bilirubin koncentráció, kisebbedő máj, az alvadási status és egyéb szervi funkciók javulása. Mellékhatásokban a kezelést megszakították, v. az adagot csökkentették. A terápia általában 14 napig tartott, ami 4 betegben rövidebb volt különböző körülmények folytán. A cél az volt, hogy a thrombocytaszám lehetőleg meghaladja a 20 000/µl-t, a Htk pedig a 30%-ot. Komplett remisszió 8 esetben fordult elő, ami nem volt kapcsolatban a citoreduktív terápia különböző protokolljaival, a betegek nemével, a transzplantált csontvelő forrásával és a kóros májfunkciókkal. Fiatalabbak általában jobban reagáltak. Megismételt transzplantáció után viszont rossz volt a prognózis. A 8 responder közül 6-ban a se. bilirubin 2,0 mg/dl alá csökkent és a májfunkció tovább javult. A másik kettőben a VOD ugyan megoldódott, de egyéb szervek (vese) funkciója rosszabbodott, egyikükben uraemiás coagulopathia folytán a 68. napon exitushoz vezetett. Súlyos szövődmények – amennyiben előfordultak – nem közvetlenül a defibrotid következtében keletkeztek. Pl. nem észleltek életet veszélyeztető vérzéseket és 8 esetben nemcsak az alapbetegség gyógyult, hanem egyéb szervek dysfunctiója is. A betegek közül hatan meghaltak a 100. napot, ami azért lényeges, mert az élettartam ezt az időpontot csak az enyhe és közepes súlyosságú esetekben szokta meghaladni, sőt öten kifejezetten jól érzik magukat a transzplantáció és defibrotid terápia óta eltelt 217–1046. napon. A defibrotidnak nincs szisztémás alvadásgátló hatása, viszont klinikai vizsgálatok alapján bizonyítható profibrinolitikus effektusa és az endothelin, valamint szöveti plasminogen-aktivátorszint csökkentésével növeli utóbbi inhibitorának a tükrét és csökkenti a kis erek kontraktilitását. Emlősökön végzett modellkísérletek a tPA antigén emelkedését és a PA-1 csökkenését igazolták. A VOD patogenezise nem ismert, de in vitro vizsgálatok megerősítették azt a feltevést, hogy keletkezésében igen nagy szerepe van az endothelsejtek károsodásának; a defibrotid, mint a folyamat modulátora, képes azokat a folyamatokat felfüggeszteni, melyeknek a VOD keletkezésében szerepük van.

Bán András dr.

Transzfúzió

Transzfúziót követően kialakuló endocarditis. Venugopalan, P., Joshi, S. N. (Department of Child Health, Sultan Qaboos University Hospital, Muscat, Sultanate of Oman): J. R. Soc. Med., 1999, *92*, 83.

Vér-, vérkészítmények transzfúzióját bacteriaemia, illetve septicaemia követheti, sőt prediszponáló tényezőkkel rendelkező egyénnél endocarditist okozhat.

Egy 4 éves, mitralis regurgitációval szövődött idiopathiás dilatatív cardiomyopathiában szenvedő lány resustitatióját követően az anémiája kezelésére vörösvérsejt-koncentrátumot (10 ml/kg) kapott, mely után hidegrázás és jelentős hőemelkedés jelentkezett, haemolysist nem észleltek. A transzfundált vér maradékából elvégzett kompatibilitási vizsgálatok eredménye negatív lett. A beteg kardiális állapota másnapra romlott és újra belázasodott. A haemocultura-mintavételt követően megkezdték a beteg széles spektrumú antibiotikum kezelését. A tenyésztés eredménye: Streptococcus mitis, mely gentamycinre és vancomycinre volt érzékeny. Az echocardiogrammon kardiális funkciókárosodás volt észlelhető, szívbillentyű eltérések nélkül. A gyermek a megfelelő gyógyszeres kezelés ellenére cardiopulmonalis elégtelenség, majd MOF (multi-organ failure) következtében elhunyt.

A bakteriális patogénekkel kontaminálódott vérkészítmények transzfúziója szepszishez, DIC-hez (disseminált intravascularis coagulatio) és néha halálos szövődmény kialakulásához vezethet. Ez különösen azon betegeknél érdemel figyelmet, akiknél egyébként is fennáll a bakteriális endocarditis rizikója. A vérkészítményeiben leggyakrabban Yersinia enterocolitica, Serratia, Pseudomonas, Enterobacter és Staphylococcus fertőzés fordulhat elő. A Streptococcus mitis vérrel történő transzmissziójára a szerzők nem találtak irodalmi adatokat.

A kórokozók eredhetnek a donortól (bacteriaemia, nem megfelelő bőrfertőtlenítés a vérvétel előtt), a vérvételi zsákból (a S. Marcescens, a Ps. aeruginosa, a Staph. epidermidis erősen kötődik a vérvételi zsákokhoz). A vérkészítmény a tárolási idő alatt is kontaminálódhat. A szerzők szerint a betegüknél a vörösvérsejt-koncentrátum transzfúziója alatt bekövetkező lázas reakció és a transzfúziót követő 24 órán belül a haemoculturából tenyésző Strep. mitis a vérkészítménnyel történő infekcióra utal, bár a transzfundált vérkészítmény maradékából bakteriológiai vizsgálatot nem végeztek. A betegnél kialakult valvularis dysfunctio, bacteriaemia, a súlyosbodó szívkárosodás friss endocarditis kialakulását jelentette.

A szerzők javaslata szerint a szívbillentyű betegségben szenvedők antibiotikummal történő profilaxisa nemcsak fogászati és urológiai beavatkozások előtt, hanem transzfúziót megelőzően is indokolt, kiegészítve a beteg szoros monitorozásával és azonnali kezelésével, ha az infekció gyanúja felmerül.

[Ref.: A transzfúziót követő infekció esetén elengedhetetlen a donorvérnek vagy magának a véradónak a vizsgálata is, csak ennek birtokában jelenthető ki, hogy a fertőződés és transzfúzió között oki kapcsolat van.]

Tápai Katalin dr.

Intenzív betegellátás

A klinikailag elérhető, neonatalis nagyfrekvenciás oszcillációs (HFO) respirátorok mechanikai teljesítő képessége. Hatcher, D., Watanabe, H., Ashbury, T. és mtsai [Dept. of Anaesthesia, Victory 2, Kingston General Hospital 76 Stuart Street, Kingston, ON, K7L 2V7 Kanada (Dr. Alison B. Froese)]: Crit. Care Med., 1998, *26*, 1081–1088.

A HFO lélegeztetés terjedőben van légzési elégtelenségben szenvedő újszülöttek (NRDS) kezelésére. Egyre inkább felismerik, hogy lélegeztetés közben mind a folyamatos atelectasia, mind a tüdő túlfeszülése tüdőkárosodást válthat ki vagy súlyosbíthat, megfelelő vérgázértékek ellenére. Nyomás- vagy térfogatvezérelt respirátorok alkalmazásakor a tüdőpatológia előrehaladása arra kényszerít, hogy a gázcserét nagy belégzési csúcsnyomásokkal tartsuk fenn, amitől circulus vitiosus indul el. A HFO értékes alternatíva, amely a CO_2-t kis légzési volumenekkel (TV) és állandó légúti középnyomással eliminálja, elkerülve mind a magas, mind a kicsi tüdővolumeneket.

Az igényre válaszul megjelentek a HFO respirátorok. Ezek mechanikus teljesítményét 1980 óta nem értékelték. Mindegyik készüléknek 4 kívánatos jellemzője kell legyen: 1. Egymástól függetlenül lehessen szabályozni a CO_2 eltávolítását az amplitúdóval (lökettérfogattal) és az oxigenizációt a légúti középnyomással. 2. A gázcserére vonatkozó megfigyelések kiderítették, hogy a CO_2 eliminációja arányos mind a légzésvolumennel (amplitúdóval), mind a frekvenciával – tehát akármelyik növelésével fokozható legyen. 3. A légzésvolumen stabil kell maradjon a légúti középnyomás klinikai határai között. 4. A TV stabil kell maradjon a tüdőcompliance romlása ellenére.

Szerzők vizsgálatainak a célja ötféle HFO-respirátor teljesítményének a megállapítása volt: SensorMedics 3100 A, Dräger Baby Log 8000, Humming V (Metran, Japán), végül 2 nagyfrekvenciás áramlásmegszakítóé: Infant Star és Infant Star 950 (Infrasonics), 14 db 2–3 kg-os, altatott, relaxált, plethysmographba zárt, 100%-os O_2-vel lélegeztetett fehér nyúlon. A következő változók hatását vizsgálták külön-külön a TV-re: frekvencia (5–15 Hz), amplitúdó (25–100%), légúti középnyomás (5–25 vízcm), végül fiziológiás sós hörgőmosással kiváltott, mérsékelten súlyos tüdőkárosodás. Utóbbit akkor hozták létre, amikor az összes többi mérést már elvégezték, majd ebben az állapotban is megismételték az összes méréseket, beleértve az occlusiós nyomásokét is.

15 Hz-en, 100%-os amplitúdón a TV 2,1 ml (Dräger) és 8,8 ml (SensorMedics és Humming V) között váltakozott. Általánosságban, a TV csökkent, amikor a frekvencia emelkedett, de az amplitúdó %-arányával lineárisan növekedett. 5 és 10 Hz-en a SensorMedics adta le a legnagyobb TV-t. Az 5–10 vízcm-es légúti középnyomás nemigen befolyásolta a TV-t, de 25 vízcm-es már csökkentette (kivéve a Drägert). Ugyanígy hatott a tüdőkárosodás is. A nyomási hullámformák a sinusoidtól (Dräger, Humming V) a négyszögűig (SensorMedics 5 Hz-en) váltakoztak. Utóbbi turbulens áramlást és nagyobb nyíró erőket eredményez, amit a tubus szerencsére lefékez. A be-kilégzés időaránya respirátoronként másképp volt szabályozható. A SensorMedics-nél a felhasználó választhatta meg 1 : 2,3-tól (30%-os belégzési idő) 1 : 1-ig (50%-os belégzési idő), ami a továbbiakban stabil maradt különböző frekvenciákon is. A Dräger-nél a gép határozta meg, kezdve 5 Hz-en 1 : 2,5-el és végezve 15 Hz-el 1 : 1-el. Az Infant Star belégzési ideje fix 18 msec, így a be-kilégzés aránya 5 Hz-en 1 : 10,1 és 15 Hz-en 1 : 2,7. A Humming V-nél az arány 13–17 Hz-en fix 1 : 1. A respirátoron kijelzett légúti középnyomás összefüggése az alveolaris occlusiós (intra-transpulmonalis közép) nyomással respirátoronként változott. A kijelzett középnyomás 50%-os amplitúdón túlbecsülte (SensorMedics 33%-os belégzési aránynál és Infant Star), megközelítette (Humming V) vagy alábecsülte (Dräger) a tüdőt feszítő középnyomást rövid occlusiós manőver közben.

Az észlelések nagy eltéréseket találtak az egyes respirátorok teljesítményében. Különbözött kezelésük komplexitása és az újszülöttek lélegeztetésére való alkalmasságuk.

A SensorMedics volt a legerősebb: a legnagyobb TV-t produkálta 5 és 10 Hz-en. 15 Hz-en – ami a leginkább használatos frekvencia NRDS-ben – teljesítménye azonos volt a csak ezen a frekvencián működő Humming V-vel. Kezelése a legbonyolultabb, légzőcsövei túl merevek, működése zajos, hagyományos lélegeztetésre nem alkalmas.

A Humming V ugyanolyan erős, mint előbbi. 5 és 10 Hz frekvencia nem állítható be rajta, pedig a légúti ellenállás növekedésekor (meconium aspiratio) ez volna ajánlatos. Működése csendes, kezelése könnyen megtanulható.

A Dräger Baby Log 8000 volt a leggyengébb. Kivételes módon a légúti középnyomás emelése fokozta a leadott TV-t. Ennek oka, hogy tervezői nem akarták a légutakat negatív nyomásnak kitenni. Működése csendes, kezelése egyszerű. Komputerizált monitor-rendszere kitűnő. Hagyományos lélegeztetésre is képes.

A CO_2 elimináció és az oxigenizáció egymástól független szabályozását 4 készülék megoldotta, a Drägernél azonban az oxigenizáció javítása (légúti középnyomás emelés) hypokapniát eredményez. A többi készüléknél ez csak kismértékben következik be, 5 és 10 vízcm között. Ezért fontos az újszülöttek transcutan CO_2 monitorozása.

A két Infrasonics respirátor igen hasonlít egymáshoz, az Infant Star 950 javított változat. Nem igazi oszcillátorok (dugattyú- vagy membrán-mozgás által), hanem az áramlás nagyfrekvenciás megszakításával működnek. Csendesek, könnyen kezelhetőek, hagyományos lélegeztetésre is képesek. A középnyomás szabályozásának késedelmi ideje ezeknél a leghosszabb. A belégzési idő fix, a kilégzési idő frekvenciafüggő, a frekvencia csökkenésekor atelectasia jöhet létre. A gyár további javításokat tervez.

Az elméleti képlettel ellentétben, a gyakorlatban 100%-os amplitúdó mellett a frekvencia csökkentése (15 Hz-ről 10 vagy akár 5 Hz-re) javította a CO_2 eliminációt. Ez a készülékek konstrukciójából és nem a nagyfrekvenciás gázmozgásból adódott.

A HFO fő kockázata az auto-PEEP, illetve gázcsapda létrejötte és ezáltal a tüdők káros túlfeszülése. *Bryan és Slutsky* azonban már 1986-ban kimutatta, hogy klinikai körülmények között (5 vízcm fölötti középnyomáson) ez a veszély elhanyagolható. Egy másik kockázati lehetőség, különösen kis tüdővolumennél és magas frekvenciánál a különböző tüdőrégiók egyenlőtlen felfújása. *Allen és mtsai* 1987-ben bizonyították, hogy az alveoláris középnyomások között <3 vízcm különbség jön csak létre, amennyit a normális gravitáció is előidéz.

A proximálisan mért légúti középnyomás és az occlusiós nyomás közötti különbség a belégzési idő %-arányától függött, a két érték általában 50%-osnál volt azonos, de lényegében készülékfüggő volt (a Humming V-nél volt azonos).

A gyakorlatban a felhasználó addig emeli a légúti középnyomást, amíg az alveolusok újra ki nem tágulnak (rtg) és az oxigenizáció nem javul (transcutan pO_2, vérgáz). Baj csak akkor következik be, ha a betegen más paraméterű respirátort cserélnek (pl. SensorMedics-et Drägerre). Ilyenkor a legbiztosabb az occlusiós nyomás megmérése.

Összefoglalva: Mindegyik készüléknek megvolt az erőssége és a gyenge pontja. Ez a heterogenitás sajnálatos. A megfelelő készülék kiválasztása az alkalmazás céljától függ. A megkívánható kulcs-szolgáltatások: erő, frekvencia-tartomány, a gáztranszport elmélettel konzisztens technológia, konvencionális lélegeztetés lehetősége.

Incze Ferenc dr.

Respirátorok teljesítményének értékelése: Zene füleimnek. Constarino, A. T., Jr. (Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA): Crit. Care Med., 1998, *26*, 993–994.

A nagyfrekvenciás oszcillációs lélegeztetés (HFO) összehasonlítása a konvencionális technikákkal buktatókat rejt magában: a beteganyag és a betegségek változatossága, az orvosok egyéni képzettsége és a respirátorok beállításához való érzéke, a kimenetel változói: mortalitás, 28 napos oxigenizáció, intraventricularis vérzés.

Fentiek tudatában hasonlítottak össze *Hatcher és mtsai* 5 különböző HFO respirátort, melyeket többnyire újszülöttkori légzési elégtelenség kezelésére szoktak használni. Nyulakat alkalmaztak újszülöttek normális és hyalinmembrán beteg tüdejének modellezésére és tanulmányukban egymástól függetlenül vizsgálták a frekvencia, az oszcillációs amplitúdó, a légúti középnyomás és az alapbetegség hatását a respirátor szolgáltatta légzésvolumenre (TV). Nagy teljesítménykülönbségeket találtak. A TV nagyobb volt kisebb frekvencia, nagy oszcillációs amplitúdó és 0–10 vízcm-es légúti középnyomás mellett. Ennél nagyobb nyomás már csökkentette a TV-t. 15 Hz-en (az újszülötteken leggyakrabban alkalmazott frekvencián), 100%-os oszcillációs amplitúdón a TV 2,1 l-től (Infant Star 950, Infrasonics) 8,8 ml-ig (SensorMedics 3100A) változott. Kisebb frekvenciákon e különbség még nagyobb volt. A légúti occlusiós nyomás (becsült alveolaris középnyomás) azonos, kisebb vagy nagyobb volt, mint a respirátoron kijelzett légúti középnyomás, a készülék gyártmánya és a beállított frekvencia függvényében. A surfactans hiánya a TV csökkenéséhez vezetett.

Az utolsó 10 évben a HFO (>2,5 Hz frekvencia, kis TV) széles körben hozzáférhető és alkalmazott eljárás az újszülöttkori légzési elégtelenség kezelésére. A legtöbb neonatológus ismeri használatát és elfogadja szerepét, jóllehet figyelemreméltóan kevés bizonyíték áll rendelkezésre az irodalomban arra, hogy előnyösebb, mint a konvencionális lélegeztetés. Arra nézve ellentmondóak a bizonyítékok, hogy a konvencionálisnál több neurológiai szövődményt okozna. Miért van mégis annyi lelkes híve? Ez példa arra, hogy gondos klinikai észlelés, a kezelés vezethet, amelyeket a nagyraértékelt kontrollált kísérletekkel nehéz dokumentálni. Az intenzív orvosok olyan „karmesterek", akiknek tisztában kell lenniük szerszámaik teljesítőképességével. A gyártók használati utasításai ezt az igényt szegényesen elégítik ki. Ezért az ilyen vizsgálatok, mint *Hatcher és mtai*é, alapvető fontosságúak, annál is inkább, mivel a HFO respirátorokra jelenleg nincsenek érvényben olyan ipari normák, mint a többi respirátorra.

Incze Ferenc dr.

Nem invazív haemodynamicai monitorozás impedencia cardiographiával (IC). Summers, R. L. (Dept.of Emergency Medicine, University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS, USA): Crit. Care Internat., 1999, *9*, No. 1–2, 9–12.

Az új, nem invazív haemodynamicai monitorozás egyik legnépszerűbb formája a mellkasi elektromos bioimpedancián (TEB) alapuló IC.

Elmélet. A TEB-et a NASA fejlesztette ki az 1960-as években, azóta a szívperctérfogat (CO) meghatározás alternatív módszere. Azon alapszik, hogy a mellkas inhomogén vezető. A beteget egy sorozat felszíni elektróda köti össze a transducerrel, amely a gerinccel párhuzamosan haladó áramot méri. A bőr és az elektródák közötti impedancia kiküszöbölésére tetrapoláris elektróda rendszer használatos, amely szétválasztja a mérőáram útját a TEB érzékelő útjától. A felszíni elektródák egy része a nyak és a has felső részén szolgáltatja az állandó nagyságú, nagyfrekvenciás (HF) mérőáramot, amely a mellkast lefedi.

E TEB mérőáram frekvenciája 50–100 kHz, amplitúdója 0,2–5,0 mA, amely a TEB-bel arányos HF feszültséget kelt a mellkas mentén, amelyet 2–2 pár elektróda érzékel a nyak tövénél és a proc. xyphoideus magasságában. Ezek az EKG-jelet is felveszik. A „Z" a mellkas elektromos ellenállása (impedanciája) (az igen kis áramerősségű, HF mérőárammal szemben), amely fordítva arányos a mellkas folyadéktartalmával. A TEB technológia a „Z" értékét különböző élettani paraméterek értékeire számolja át.

A TEB változásait (DELTA Z) a mellkason belüli, következő folyadékváltozások idézik elő: 1. Lassú, alapvonali folyadékszint változások az intravascularis, intraalveolaris és interstitialis mellkasi compartmentekben (folyadékfelszaporodás, testhelyzetváltozás vagy oedema következtében); 2. Az intravascularis vérvolumennek a légzés okozta változásai; 3. Az aorta vérének volumetrikus és sebességi változásai a szív pumpaműködésének a következtében.

Mivel a tüdők főleg levegőt tartalmaznak (ez az áramot rosszul vezeti), a mellkasi folyadék zömét a szív és a nagyerek tartalmazzák. Az aorta és a vena cavak a legkisebb ellenállású vezető pályát képezik a TEB áramszámára. A plasma a legjobban vezető közeg a mellkasban (plasma-R = 65 Ohm/cm^3, teljes vér-R = 130 Ohm/cm^3, zsír és tüdő-R = 300–500 Ohm/cm^3), ezért a nagyerek vezetik a mérőáram több, mint 50%-át. Így a cardiovascularis TEB változások aránya (dZ/dt), vagyis az impedancia első derivátja az aorta véráramlását képezi le. Legnagyobb értéke (dZ/dt_{max}) arányos az aorta csúcsáramlásával. A második derivát maximális aránya (d^2Z/dt^2_{max}) az aortás vér maximális gyorsulását tükrözi, vagyis a szívizom inotrop státusának a mértéke, sokkal inkább, mint a korábbi dp/dt. Az EKG és a dZ/dt jelek egybevetése lehetővé teszi a systolés időintervallumok: kamrai ejectiós idő (VET) és prae-ejectiós periódus (PEP) mérését.

A TEB előnyei: nem invazív, kockázatmentes, olcsó, folyamatosan, ütésről ütésre hozzáférhető. Az adatgyűjtés nem igényel kezelőszemélyzetet, az adatok nem függenek a kezelőtől és reprodukálhatók. A TEB görbe sokkal több információt nyújt a cardiovascularis működésről, mint az EKG. E görbe és klinikai jelentőségének a tanulmányozása az IC.

Mért paraméterek. Verőtérfogat: Az áram elektromos vezetődése változásainak a nagyságából lehet meghatározni. Az IC első hullámának maximális deflexiója (dZ/dt_{max}) arányos a verőtérfogattal: $SV = rhoxL^2$ ($ZO^2xETxdz/dt_{max}/ET$ = ejectiós idő, rho = a vér ellenállása, L = a mell-

kas hossza). E fontos paraméter megbízhatósága javult a beteg magassága és súlya, valamint a mellkasi elektródák távolságának a betáplálása óta. A pulzusszámmal kombinálva a CO folyamatos becslését teszi lehetővé. A pontosság fokozható 20–30 mp-es hullámvonalak átlagolásával. A nagyvérköri ellenállás, az aorta compliance-a ugyancsak megbecsülhető.

Központi folyadékvolumen becslése. Intenzív betegen ezt általában igen nehéz megállapítani. *[Ref.: A Pulsion „COLD" rendszer egészen pontos mérést tesz lehetővé].* A mellüreg alapimpedanciája (ZO) és annak reciproka (a mellkasi folyadék volumen index = TFVI) jól korrelál az intravascularis mellkasi folyadék volumennel. Ez non-invazív, folyamatos mérésre alkalmas. Lehetőséget ad a diagnózisra és a terápia ellenőrzésére.

Cardialis idő-intervallumok mérése. Az EKG a szív elektromos tevékenységébe enged bepillantást, de a mechanikaiba nem. A bioimpedancia hullámait ma korrelációba hozzák a phonocardiographiás, echocardio-graphiás és ballistocardiographiás eseményekkel. A bioimpedanciás hullámgörbe első deflexiója korrelál a systolés időintervallumokkal és a verőtérfogattal, a második deflexió pedig egybeesik a diastolés izovolumenes relaxációs idővel (IVRT). A PEP az izovolumenes kontrakció, mely az EKG Q-hullámával kezdődik és a mechanikai systoléig tart, amit a systolés hullám deflexiójának a kezdete jelez. Az LVET a PEP végén kezdődik és az aortabillentyű záródásával végződik, amit a dZ/dt hullámforma határoz meg. A TEB görbe X-től 0 pontjáig terjedő periódus az IVRT, mely az aortabillentyű záródásától (phonocardiogramm) a TEB görbe második deflexiójának a maximumáig tart, amikor a mitralis áramlás kezdődik. Az EKG Q-hulláma és a TEB görbe első deflexiójának a kezdete jelzi a diastole befejezését.

Contractilitási indexek. A systolés időintervallumokból (30 éve a PEP/LVET hányadosból) lehet a myocardium contractilitására következtetni. Ma a legpontosabb a Heather index = $dZ/dt_{max}/QZ1$, ahol dZ/dt_{max} = az első deflexió maximuma, QZI = a Q-hullámtól a dZ/dt_{max}-ig eltelt idő. Ugyanezen alapszik a Minnesota index és az acceleratiós kontraktilitási index (ACI) is.

Klinikai alkalmazás. CO meghatározás. Ez a legfontosabb funkció. Megbízható, a termodilúciós módszerhez képest átlagosan csak 15% discrepantia fordul elő. Az intenzív orvosok mégis vonakodnak alkalmazásától, pedig előnye a folyamatos monitorozás trendekkel és a terápia ellenőrzésének a lehetőségével. A folyamatos IC-ás monitorozást időnkénti termodilúcióval lehet az adott betegre „kalibrálni".

Haemodynamicai monitorozás. Az esetleges instabilitás korán kimutatja, amit a szkeptikusok is elismernek. Javallatai: 1. Szívelégtelenség kezelésének ellenőrzése; 2. Haemodynamicai labilitás trauma után; 3. Anaesthesia hatása a CO-ra; 4. Terhelés hatása a keringésre; 5. Orthostaticus keringési reflexek vizsgálata; 6. Sepsis; 7. Prae-ecclampsia; 8. Újszülöttek monitorozása, ha art. pulm. katéterezés nem lehetséges; 9. Hypertonia kezelése.

Diastolés funkció megállapítása. Sokszor nehéz a systolés és diastolés szívelégtelenség elkülönítése. IC-val lehet megállapítani a szív relatív kontraktilitását (HI) és az IVRT-t, ami a diastolés funkció mértéke.

Testhelyzetváltozás tesztelése. A keringés fő célja, hogy O_2-t és tápanyagot juttasson a szervekbe. Ezek áramlása a vérnyomástól és az erek ellenállásától függ. Az orthostasis ezt az áramlást lelassítja. Az orthostasis objektív megítélésére a billentett testhelyzetben mért CO alkalmas.

Terheléses vizsgálat. A cardialis tartalék meghatározására a folyamatos IC igen alkalmas. Újabb TEB rendszerek a jelátlagolás révén a testmozgás miatti elektromos „zajt" is kiküszöbölik.

Átültetett szív kilökődése. A kimenetel megítélésében a szoros monitorozás elengedhetetlen. A termodilúciós CO-mérés nem mond semmit a contrac-tilitásról, az echocardiographia nem alkalmas folyamatos monitorozásra. Az IC-nek nincsenek ilyen korlátai.

Dialysis. A súlymérés pontosan megbecsüli az extracelluláris volumen változását, de az intravascularisét nem; a TEB igen.

Diagnosticum. Az IC-t a sürgősségi osztályokon is alkalmazzák a beteg haemodynamicai állapotának (sepsis, cardiogen shock, dehydratio) tisztázására.

A hullámforma olvasása. Az IC görbe bőséges információt tartalmaz a systolés, diastolés, pitvari működésre és a vénás visszatérésre nézve. Diagnosztizálható belőle a mitralis regurgitatio és az idiopathiás hypertrophiás stenosis. A fejlődés a továbbiakban is ígéretes.

Kutatási eszköz. Alkalmas adatgyűjtésre olyan esetekben, amikor invazív módszerek nem alkalmazhatók. Állatkísérletekben is elkerülhető pl. a mellkas megnyitása áramlásmérő beültetésére. Bár néhány kutató kétségeket támaszt megbízhatóságával szemben, valójában a TEB-IC is van olyan pontos, mint az invazív módszerek.

Az IC korlátai. Bármilyen elektromos zaj zavarja a méréseket. (Ezt a hullámformák átlagolása csökkenti.) Súlyos elhízás, valamint az elektródák rossz érintkezése is zavar. Az aortás regurgitáció túlbecsüli a verőtérfogatot. A pulzusszám szélsőségei (>140 v. <40/perc) pontatlanságot okoznak. Pacemaker vagy atypusos QRS mellett a PEP számítása hibás lesz. Ezeket a helyzeteket időben fel kell ismerni. A korrekt értelmezés gyakorlatot igényel, de könnyebb, mint az echocardiographiáé vagy a thermodilúcióé.

Összegezve: Az emberi vérkeringés a fizikai hydrodynamica komplex kölcsönhatása. A szokásos paraméterek ritkán pontosak és a keringési állapot megítélése gyakran globális rendszeranalízist kíván. Az alapvető kérdés a véráramlás (szívperctérfogat) állapotának a milyensége, mert ettől függ az oxigén és a tápanyagok szállítása. A TEB és IC egyszerű, nem invazív és a klinikai döntéshozatalhoz megfelelő pontosságú felvilágosítást ad: a szívperctérfogat a „6. vitális jel".

Incze Ferenc dr.

Szexológia, szexuálpatológia

A nők szexuális élete egyes műtétek után. de Marquiegui, A., Huish, M., In: Tomlinson, J. (szerk.): A nők szexuális egészségének az abc-je. BMJ, 1999, *318*, 178–181.

A nők szexuális élete igen gyakran változik a legkülönbözőbb műtétek után, ezért a szerző röviden utal arra, hogy erre a lehetőségre az orvosnak gondolnia kell és mind a műtét előtti felvilágosítás alkalmával, mind pedig a posztoperatív foglalkozás során, erről a beteggel beszélni kell. *(Az ideális az lenne, ha a beteggel e kérdésekről a háziorvos is beszélne, de kérdés, hogy a háziorvosi szakvizsgatananyagban és vizsgakérdéseiben e tematika szerepel-e: Ref.)*

A torzió és csonkoló arc-, emlő-, genitális műtétek után csökken a nők önértékelése és így a szex-aktivitása is. Ez lehet átmeneti és végleges is, de a partner hozzáállása is jelentős befolyásolási tényező. Ezért fontos a párral már műtét előtt e kérdésről beszélni, ezt a betegek és partnereik szívesen is veszik, hiányérzetet kelthet, ha erre az orvos nem teremt alkalmat.

Hasi stomák (bél, vizelet stb.) igen zavaróak lehetnek, különösen akkor, ha nem volt műtét előtt idő arra, hogy e problematikát a párral megbeszélje az orvos és felhívja a figyelmet arra, hogy a modern elzáró szerkezetek mechanikusan nem zavarják a szexet.

Csípőműtétek (protézis stb.) a közösülési mozgásokat nem korlátozzák, ezért nem zavarják a szexet, különösen akkor, ha e félelmek alaptalan voltát előre tudják.

Szívműtétek és angina pect. után gyakori a szerelmi haláltól való félelem, ezért ezt a problematikát előre verbalizálni kell. A mechanikai megerőltetés lehetősége elesik, ha kb. egy emeletre panaszmentesen fel tud menni. A félelem maga is csökkentheti a szex-aktivitást, mégpedig indokolatlanul is, ezért szükséges a felvilágosítás. Általános szabály, hogy aki mellkasi műtéten esik át, az legyen „felül".

Még szemészeti beavatkozások esetén is sokan félnek a szex-„tehertételétől", ezért a beteggel a szexről is kell beszélni. Cataracta esetén felesleges minden aggodalom. Retinaleválás után kb. 2 heti önmegtartóztatás ajánlott. Üvegtesti bevérzés után pedig a lézerkezelés befejeztéig tanácsos várakozni.

A nőgyógyászati műtétekhez nagyon sok tévhit csatlakozik. Ezeket kérdés nélkül is ajánlatos megcáfolni, hisz sok esetben egyes panaszok, szexuális gondok éppen a műtét következtében szűnnek meg. Fel kell hívni a beteg figyelmét arra is, hogy pl. a méheltávolítás milyen előnyökkel is jár (felesleges a fogamzásgátlás,

nem lesz menstruáció, így ilyen panasz sem). a „6 hét közösülési tilalom" valójában babona. Hamarabb is be lehet kissé óvatosan hatolni, de a plasztika végzésekor ne szűkítsük le felesleges mértékben a bemenetet és ha – főleg a felesleges félelem miatt –nem nedvesedik eléggé be, lubrikációs zselét lehet használni.

Vizelet inkontinencia esetén sokszor javít a helyzeten a megfelelő hüvelytorna, vagy kolloiddal való feltöltődés is.

Kóros cytologia után a különben panaszmentes nővel feltétlenül kell foglalkozni, ami természetesen aggodalmat kelthet, esetleg a beteg azt hiszi, hogy a „rák" miatt reménytelen a helyzete. Reálisan kell a helyzetet megbeszélni és még előrehaladottabb állapotban is többnyire lehetséges a közösülés és így indokolatlan az aggodalom, hogy a szex a rák elterjedését elősegíti.

Gátmetszés és repedés után gondosan kell bevarrni a sebet, lehetőleg plasztikai öltésekkel, így könnyebb ülni is a széken és varratot sem kell szedni.

A szülés után gyakoriak a legkülönbözőbb panaszok. Ilyenkor sokat segít a kiváltó ok explorálása és a pszichoterápiás támogatás. Magzati veszteség esetén a gyászreakciónak le kell telnie mindkét szülőfélben egyaránt.

Interfertilitás esetén a szexuális harmoniát felette megzavarhatja a „nemzeni akarás", ezért a lehetőségre mindig gondolni kell. Kiválthatja ezt a naptárhoz – hőmérőhöz– irányított célzott közösülés ajánlása is.

Sokszor zavarhatja a szexharmóniát a nemkívánt terheségtől való félelem és/vagy a különböző védekezési módokkal kapcsolatos teendők is. Ezért ajánlatos adott esetben a sterilizáció lehetőségének a felvetése (de a férfié is!).

Afrika egyes részein szokás az ún. női körülmetélés. Ez népszokás és nem vallási előírás. Az Európába bevándoroltak is ragaszkodnak e műtéthez, legfeljebb érzéstelenítésben és steril körülmények között végzik, így csökken a mortalitás. A kislány felnövekedése után kétféle reakciót eredményezhet a női körülmetélés. Van nő, akit zavar, ha a szülők nem végeztették el e beavatási szertartást, ezért alkalmatlanok a közösülésre, míg mások restellik, hogy átestek ezen és ezért helyreállító-műtétet végeztetnek.

Aszódi Ágnes dr.

Az indiai kamionsofőrök szexuális életstílusa. Rao, K. S. és mtsai (AIDS Prevention Division of India, Visakhapatnam. 530 008, Andhra Pradesh, India): BMJ, 1999, *318*, 162–163.

Indiának van a világon az egyik legnagyobb úthálózata és ezért sok (kb. 5 millió) az olyan teherautósofőr, aki naponta nagy távolságokat utazik, sokat van távol a családjától, mégpedig egészségtelen körülmények között, ezért gyakran válik a prostituáltak áldozatává.

A szerzők 5709 ilyen sofőrt interjuvoltak meg, előzetes beleegyezésüket követően, hogy szexuális életstílusukat megismerjék. Az egyik országos főútvonal egy adott pontján három kiképzett kérdező tette fel a kérdéseket. Egy-egy foglalkozás kb. 15–20 percig tartott.

A kapott információk alapján a következők jellemzők e sofőrökre: 87%-uk promiszkuis volt, függetlenül attól, hogy nősek voltak-e vagy sem, de főleg az idősebbek.

Csak kevesen (11%) használtak óvszert, de főleg a fiatal házasok és az idősek e hozzáállását családi állapotuk nem befolyásolta. A promiszkuitás mértékére jellemző, hogy a 21–30 év közötti nőtlenek 78%-ának egy év alatt 31–60 partnere volt. Csaknem minden második már kora reggel fogyaszt alkoholt, de ha nem iszik, kéztremorja van. Az idősebbek többet isznak, mint a fiatalabbak. Harmaduk analfabéta.

Az AIDS-ről koruktól függetlenül tudott a megkérdezettek kétharmada és a nem házasok közül főleg a fiatalabbak. Csak elenyészően kevesen – főleg a 30 évnél idősebb házasok éltek az orális és/vagy analis módozattal.

Az utak mentén elég sok „Dhabas" nevű hotel van, ahol enni, inni, aludni, drogot fogyasztani és a kommerciális szexet gyakorolni is lehet.

A sofőrök az STD fertőzések elterjedésében nagy szerepet játszanak azért is, mert rövid idő alatt tesznek meg nagy távolságokat, így nem csoda, hogy a HIV fertőzöttek aránya az átlagpopuláció húszszorosa. Feltűnő, hogy annak ellenére, hogy aránylag sokat tudnak az AIDS-ről, kevesen használnak óvszert. E tapasztalatok alapján a jövőben arra kell törekedni, hogy ne csak tudjanak arról, miként lehet a fertőzés ellen védekezni, védekezzenek is.

Aszódi Ágnes dr.

Közegészségügy, járványügy

Az ivóvíz monoklóraminnal való fertőtlenítésének hatása a nosocomialis Legionárius betegség előfordulására. Kool, J. L. és mtsai (Respiratory Diseases Branch, Division of Bacterial and Mycotic Diseases, Atlanta, Georgia, USA): Lancet, 1999, *353*, 272–277.

Az Amerikai Egyesült Államokban évente 8–18 ezer Legionárius betegség fordul elő. Az esetek felénél a kórokozó a vízvezetékeket és -tárolókat bevonó biofilmben élő Legionella baktérium. A fertőzés a baktériumokat tartalmazó aeroszol belélegzésével vagy a fertőzött víz aspirálásával jön létre. A járványok többségénél nyomon követhető volt a fertőzés útja és bebizonyosodott, hogy a fertőzés az ivóvízzel terjedt. A nosocomialis fertőzéseket is főként a kórházi ivóvíz hálózatban megtelepedett Legionella okozta. A vízfertőtlenítéssel kapcsolatos irányelvek (US Centers for Disease Control and Prevention) azt ajánlják, hogy a kórházak fertőtlenítsék a vizet és hosszú távon is próbálják megfékezni a baktérium megtelepedését a víz hőmérsékletének növelésével, folyamatos klór adagolással vagy mindkettővel. Bár ezen módszerek hatásosak, de káros mellékhatásuk is van, így például nő a forrázás veszélye, a magas klórkoncentráció pedig a csöveket károsítja. A ivóvíz közüzemi fertőtlenítése két fázisból tevődik össze: a kezdeti fázis a feldolgozó üzembe érkező víz fertőtlenítését jelenti, majd ún. residualis fertőtlenítés történik, melyek célja a fertőtlenítő hatás fenntartása a vízelosztó-rendszerben. Az utóbbi fázisban a szabad klór alkalmazásánál hatékonyabbnak tűnik a monoklóramin alkalmazása. A monoklóramin jobban penetrál a biofilmbe és hatásosabb a biofilm baktériumok elölésében is (pl. Pseudomonas). Alkalmazásával csökkennek a szabad klór által okozott egészségkárosító hatások is.

A monoklóramin Legionellára gyakorolt hatása még kevéssé ismert, ezért a szerzők az ivóvíz fertőtlenítési mód és a nosocomialis Legionárius betegség előfordulását, kapcsolatát elemezték, esetkotroll vizsgálat segítségével. Az 1977 és 1997 közötti időszakot értékelték a nosocomialis Legionárius betegségekről megjelent közlemények, előadások és nem publikált jelentések alapján. A vizsgálat esetcsoportját azok a kórházak képezték, amelyekben a fenti időszakban előfordult ilyen nosocomialis fertőzés. A kontroll csoportba (50 kórház) azok a kórházak kerültek be, ahonnan nem jelentettek Legionella járványt (a kiválasztás az Amerikai Kórházszövetség jegyzéke alapján történt, figyelembe véve a kórházak nagyságát, a járványok idejét, valamint azt, hogy transzplantációt végeznek vagy sem).

Mindkét csoport esetén azonosították a kórházat vízzel ellátó feldolgozó üzemet. Felvették a kapcsolatot a víztisztításért felelős személlyel és egy kérdőívet töltettek ki az ivóvíz kezeléséről. A felmérés az ellátott populáció nagyságára, a napi vízmennyiségre, a víz eredetére (felszíni vagy talaj), a fertőtlenítés kezdeti és residualis formájára (a fertőtlenítő típusa és koncentrációja) és a végtermék pH-jára vonatkozott.

A vizsgált időszakban 32 nosocomialis Legionella járványt írtak le, melyek eredetét epidemiológiai és laboratóriumi vizsgálatok is igazolták. A járványok többsége (27) a fertőzött víz belégzésével vagy aspirálásával jött létre. 31 járvány olyan kórházban alakult ki, ahol residualis fertőtlenítőként szabad klórt alkalmaztak és csak egyetlen járvány esetén használtak monoklóramint, mind kezdeti, mind pedig residualis fertőtlenítőszerként.

Az eset- és kontrollkórházakat összehasonlítva megállapították, hogy a vízellátás körülményeiben nem volt lényeges különbség a két csoport között. A kórházak közötti egyetlen változónak a residualis szer típusa bizonyult: az esetkórházak többnyire szabad klórt alkalmaztak residualis fertőtlenítőszerként. Matematikai-statisztikai elemzések segítségével megállapították, hogy a szabad klórt alkalmazó kórházakban 10,2-szer nagyobb a valószínűsége a járvány kialakulásának, míg a monoklóramin residualis szerként

történő alkalmazása esetén csökken a Legionella veszélye. A monoklóraminnak jobb az eloszlása és a penetráló képessége a biofilmbe és így hatásosabb lehet a Legionella ellen is. Az eredmények alapján az ivóvízzel terjedő nosocomiális Legionárius betegségek 90%-a megelőzhető lenne, ha minden vízmű monoklóramint alkalmazna residualis fertőtlenítőként.

Paulik Edit dr.

A légykontroll hatása a gyermekkori hasmenéses betegségekre Pakisztánban végzett randomizált közösségi vizsgálatok alapján. Chavasse, D. C. és mtsai (Population Services International, 1120 19th Street NW, Suite 600, Washington DC, 20036 USA): Lancet, 1999, *353*, 22–25.

A gyermekkori mortalitás okai között a hasmenéses betegségek vezetnek, ami 3,3 millió halálesetet jelent évente világviszonylatban. Az évi morbiditás mértéke 1 milliárd hasmenéses epizód az 5 év alatti kisgyermekeknél.

A WHO által irányított hygienes, környezetvédelmi, immunizációs intézkedések segítségével eddig csak 5%-os redukció volt elérető a morbiditásban. Az eddigi leghatásosabb módszernek a betegséget terjesztő vector jelenlétének ellenőrzése – a „légykontroll" bizonyult.

Jelen tanulmány a Pakisztán É-Nyugati részén lévő Peshawar város közelében található hat faluban és 2 kontroll-faluban elemzi a légykontroll adatainak és a hasmenéses esetek számának összefüggéseit az 1995. január és 1997. június közötti időszakban. A vizsgálati anyag település és gyermekek szerint egyaránt randomizált.

Az A csoportba tartozó 3 faluban 1995-ben alkalmaztak insecticid spray-t (Aqua K-Othrine vizes alapú deltamethrin) heti 2 × a március és november közötti időszakban. A B csoportúaknál 1996-ban használtak insecticidet, míg a területileg távolabbi 2 kontroll-faluban nem alkalmaztak vegyi anyagot.

A légysűrűség vizsgálata az állatólak közelében elhelyezett ragasztós légypapírok 24 órás leolvasásával történt, a hasmenéses esetek monitorozását az anyáktól szerzett heti információk biztosították. A napi adatok felvételére és a lakókörnyezet hygienes viszonyainak felmérésére közegészségügyi ellenőrök látogattak el a beteg kisgyermekek otthonába.

A tanulmányozott periódusban 4160 légyfogás történt a monitorozott falvakban összesen. A 24 órás leolvasás adatait jelentősen befolyásolta az insecticid alkalmazása a március–június közötti légyszezon idején, 1995-ben az A csoport, 1996-ban a B csoport falvainál. 1997-ben, amikor csak csalétkes légyfogót használtak, nem találtak csökkenést a légysűrűségben a kontroll-falvakhoz viszonyítva.

Az 5 év alatti gyermekek hasmenéses betegségeinek statisztikai elemzése azt mutatja, hogy a légyszezonok idején végzett insecticides légykontroll 23%-kal redukálta a hasmenéses esetek számát. Az eredményeket természetesen befolyásolják a légysűrűségre ható klimatikus és környezetszennyezési tényezők, valamint hosszútávon az insecticideikkel szemben kialakuló rezisztencia.

A hasmenésen kívül figyelték még két másik egészségi indikátor – a köhögés és láz – viselkedését a légykontroll idején, de ezeket nem befolyásolta ez a módszer. Szerzők megjegyzik, hogy a hasmenések etiológiájával kapcsolatban nem sikerült elég adathoz jutni, ez részben az anyák apathiájának tudható be. Az eddigi felmérések alapján Shigella fertőzés a hasmenéses gyermekek 3,2%-ánál volt kimutatható.

Szerzők jelen tanulány összefoglalásaként megállapítják, hogy az insecticides légykontroll hatásos beavatkozást jelent a fejlődő országokban a gyermekkori hasmenéses betegségekkel szemben.

De ahhoz, hogy hosszútávon is megvalósítható legyen ez a módszer, a további kutatásoknak az etiológiai tényezők, hygienes viszonyok, környezeti indikátorok és a légyfajaik tanulmányozására kell irányulniuk. Ezen jelentős eredmények hatására remélhetőleg a világ más fejlődő országaiban is igyekezni fognak a légykontroll megfelelő technológiáinak kialakítására és a tudományos kutatás anyagi támogatására.

Sike Teodóra dr.

A klinikus és a laboratórium

Alacsony szérum kreatinkináz aktivitás. Rosalki, S. B. (Unilabs Clinical Pathology, London, UK): Clin. Chem., 1998, *44*, 905.

Sok klinikai állapotban figyelhetünk meg csökkent kreatinkináz (CK, ATP: kreatin N-foszfotranszferáz, EC 2.7.3.2) aktivitást. Az izomenzim csökkent kiáramlása is okozhatja a szubnormális aktivitást.

Efflux csökkenés betegség, előrehaladott életkor miatti redukált fizikai aktivitás vagy az izomvesztés, leromlott állapot által okozott izomtömeg vesztés eredménye lehet. Alacsony CK értékeket közöltek akut vírus hepatitiszben, aminek magyarázata a csökkent fizikai aktivitás és alkoholos májbetegségben, ahol a csökkenést a redukált izomtömeg okozza. Ezen jelenség oka ismeretlen kötőszöveti betegségekben. Cushing-betegségben, szteroid terápia alatt és tireotoxikózisban a megváltozott izommembrán permeabilitás következménye lehet. Hasonló mechanizmus lehet a magyarázat ösztrogén terápia, ösztrogén tartalmú fogamzásgátló, vagy tamoxifen esetében. Fordított kapcsolatot figyeltek meg a plazma alkalikus foszfatáz (magas) és a CK (alacsony) aktivitás között, de ez még nincs megerősítve. A feltételezés szerint ebben az esetben a foszfatáz hidrolizálja a CK assay szubsztrátját.

Ha az enzimet immunglobulinok kötik meg (makromolekuláris komplex) térszerkezeti változásai miatt gátlódik aktivitása. Alacsony CK aktivitást közöltek májáttétet okozó malignus betegségekben.

Ezt az enzimmeghatározás során alkalmazott hosszú lag fázis okozta, amit a szérum thiolos előinkubációjával szüntettek meg. Közvetlenül a vérvétel után az enzim thiolcsoportjainak reverzíbilis inaktivációja is eredményezhet alacsony CK aktivitást. Ilyenkor vagy eleve inaktivált formában kerül az enzim a keringésbe, vagy ott inaktiválódik. Hasonló a helyzet captoprillal kezelt betegekben, ahol a gátlást a diszulfid metabolit okozza.

Delanghe és mtsai alacsony szérum CK aktivitást találtak intenzív ellátást igénylő betegekben, főleg súlyos fertőzésekben és szeptikémiában. Ezt nem a csökkent sejtpermeabilitás okozta, mivel egyéb citoplazmatikus enzimek aktivitása nem csökkent. Jelen kiadványokban (Clin. Chem., 1998, *44*, 939.) *Gunst és mtsai* közöltek ezzel kapcsolatos kutatásokat. 200 egészséges és 38 beteg (több szerv elégtelen működése, izomvesztés) egyén szérumában vizsgálták a CK aktivitást és a glutathion koncentrációt.

Bebizonyosodott, hogy az alacsony szérum glutathion szint korrelál az alacsony szérum CK aktivitással. Kimutatták, hogy glutathion hiányos esetekben az assay thiol redukáló összetevőivel nem lehet helyreállítani a CK aktivitást. Az endogén glutathion konzerválja a CK-t, amíg az a keringésben tartózkodik. Ezen kutatócsoport feltételezte betegek izomsérülését, mivel emelkedettnek találta a szérum mioglobin szintet és aldoláz aktivitást. Így szerintük a májbeteg és a többszörös szervi elégtelenségben szenvedő betegeikben a feltételezett izomkárosodás magyarázhatja az alacsony CK szintet. Ilyen esetekben nem ideális marker a mioglobin és az aldoláz. Az első veseelégtelenségekben, a második májbetegségekben is emelkedhet. Egyikük sem képes különbséget tenni a szív és a vázizom eredetű izomkárosodás között.

Szerencsére az újabb markerek, mint a szénsav anhidráz III képesek azonosítani a vázizom, míg a szív troponinok a szíveredetű sérüléseket. A Gent csoport létrehozott egy szolgálatot, amely a szubnormális CK aktivitás egyéb okait vizsgálja. A különböző esetek ismerete és az újabb tesztek alkalmazása megóvhat a téves diagnózistól.

Kovács Ferenc dr.

Keringő transzferrin receptor assay-A a közeljövőben. Skikne, B. S. (University of Kansas Medical Center, Kansas City, USA): Clin. Chem., 1998, *44*, 7.

A transzferrin receptorok (Tfr) transzmembrán fehérjék, amelyek a legtöbb sejt felszínén megtalálhatók. Normál körülmények között a sejtmetabolizmus számára szükséges vasat (Fe) biztosítják.

Különböző szervek sejtjein különböző a Tfr koncentráció. A legtöbb a nagy mennyiségű Fe-t felhasználó szervek sejtjein van (erythroid csontvelő, placenta). A Tfr sejtfelszíni koncentrációját pontosan szabályozza a Tfr mRNS, a sejt vastartalmának és szükségletének megfelelően.

Az Fe hiányos sejtek sok, míg a vassal telítettek kevés Tfr-t tartalmaznak. A Tfr-t izolálták a szérumból is (sTfr) és azt találták, hogy koncentrációja kapcsolatban van a sejtek teljes receptor tartalmával.

Tanulmányok mutatták, hogy a szérum Tfr koncentráció emelkedik vashiányos anémiában és hasznos marker a mikrociter anémiák diagnózisában. A keringő Tfr a sejtreceptor protolízisével keletkezik és legnagyobb része transzferrinhez kapcsolódva kering. Az sTfr referenciatartománya különböző módszerekkel meghatározva különböző, a használt kalibrátortól függően.

Allen és mtsai szérumból izolált, tisztított Tfr-t használtak enzim-immunoassay rendszerükben kalibrátorként (Clin. Chem., 1998, *44*, 35.). A referencia határok így: 0,57–2,8 µg/l.

Egy másik mérésben (*Suominen és mtsai,* Clin. Chem., 1997, 43, 1641.) a referenciaintervallum: 1,3–3,3 mg/l (a használt kalibrátort nem határozták meg). Egyéb előző tanulmányokban placenta tfr-ből izolált, transzferrinhez kötött Tfr-t használva kalibrátorként a referenciatartomány ≅3,5–8,5 mg/l. Remélhetőleg az együttműködés megteremti majd az optimális kalibrátort és az minden felhasználó számára hozzáférhető lesz. Az sTfr koncentráció nem különbözik egészséges nőben és férfiben. *Allen és mtsai* azt találták, hogy feketékben kissé, a tengerszint felett magasabban élőkben nagyobb mértékben emelkedett az sTfr koncentrációja. Ezen különbségek miatt minden laboratóriumnak meg kell határoznia a saját referenciatartományát. A tengerszint feletti magassággal kapcsolatos különbség az eltérő intenzitású csontvelő erythroid aktivitást tükrözi. Az sTfr-ek legkevesebb kétharmada az erythroid prekurzorokból származik.

A Tfr koncentráció csökken redukált erythropoiesissel járó betegségekben (aplasztikus anémia) és csökkenthet fokozott Fe felhalmozási betegségekben. A Tfr szint nő fokozott vvt képzéssel járó betegségekben (hemolítikus anémiák) és ineffektív vérképzésekben (megaloblasztos anémiák, myelodysplasiás szindrómák).

A Tfr meghatározás fő értéke a mikrociter anémiák elkülönítésében rejlik. Szöveti Fe-hiányban az sTfr szintje emelkedik és az erythroid prekurzorok vashiányának fokát tükrözi. Egy tanulmányban vashiányos anémiát idéztek elő gyakori vérvételekkel egészséges emberekben. A szérum ferritin a vasraktárak kiürülése miatt csökkent, míg az sTfr szint a szokásos szöveti Fe-hiányt jelző markereknél (transzferrin szaturáció, MCV, vvt, protoporfirin) előbb vált kórossá (emelkedett). A vasraktárak ürülésével fokozatosan esik a ferritin szint, majd üres raktáraknál ezen analit koncentrációja a referenciatartomány alsó értéke alá esik. Újabb Fe vesztésre beindul a vashiányos erythropoiesis, az sTfr koncentráció emelkedik, mutatva a megnövekedett sejtfelszíni receptorszámot és az anémia súlyosságát.

A microciter anémia megfelelő vizsgálata magában foglalja a szérum ferritin mérését is. Az sTfr/ferritin hányados hasznos kiegészítő. Az sTfr mérése főleg a kiürült Fe raktár és a vashiányos erythropoiesis elkülönítésében értékes. Ilyen helyzet gyakran előfordul gyermekkorban, időseknél és terhességben, amikor a vasraktárak egységesen csökkentek, de nem biztos, hogy a vashiányos vérképzés is megjelenik. Terhességben a hemoglobin koncentráció fiziológiásan csökken, az sTfr szint csak szöveti Fe-hiány esetében nő meg, mutatva az Fe terápia szükségességét. Nagyon nehéz elkülöníteni az Fe-hiányos anémiát a krónikus betegségekhez társuló anémiától főleg akkor, amikor mindkét kórkép jelen van.

A használatos markerek gyakran nem elégségesek a tiszta elkülönítéshez, s ilyenkor csontvelővizsgálat szükséges. Az sTfr nem emelkedik krónikus betegségekhez társult anémiában.

Mast és mtsai közlése szerint, ha anémiás, krónikus betegségben szenvedő beteg szérum ferritinje 30 µg/l, akkor Fe-hiány is jelen van és további információt nem ad az sTfr meghatározás. Ugyanebben az esetben, ha a ferritin koncentráció 30 µg/l, az sTfr mérése szükséges az egyidejű vashiány kizáródására. A Tfr koncentráció egyéb mikrociter anémiákban is emelkedik (szideroblasztos anémia, talasszémiák), de ezek jól elkülöníthetők az Fe-hiányos anémiától. Az sTfr mérése segítséget nyújt az erythropoietin terápiára adott válasz megítélésében is.

Alacsony sTfr koncentráció, a referenciatartomány felső részébe eső, vagy azt meghaladó ferritin szinttel, csökkent erythroid aktivitást és megfelelő vasraktárakat mutat, ami valószínűsíti a választ.

Magas receptorérték alacsony, vagy a referenciatartomány alsórészébe eső ferritinnel a válasz hiányát mutatja, mivel egyidejűleg Fe-hiány is fennáll. Erythropoietin kezelés alatt az sTfr meghatározás önmagában nem elégséges a vashiányos erythropoiesis kimutatására, mivel maga a fokozott vérképzés is emeli az sTfr számot.

Kovács Ferenc dr.

Helyreigazítás

Az Orv. Hetil., 1999, *140*, 1128. oldalon alulról a 4. bekezdés első két mondata helyesen így hangzik: „A szuperantigének olyan toxinok, amelyek behálózzák az antigént prezentáló sejteken az MHC II komplexumot és a CD4 sejteken a T-sejtreceptort. A túlingerelt immunrendszerben a CD4 lymphocyták poliklonális stimulációja a lymphokinek túltermelését váltja ki viharos klinikai tünetek kíséretében."

A szerző és olvasóink szíves elnézését kérjük.

KÖNYVISMERTETÉSEK

Kleinebrecht–Fränz–Windorfer: Gyógyszeres kezelés terhességben és szoptatás alatt. – Praxisorientált kézikönyv orvosoknak és gyógyszerészeknek. *Golden Book Kft. Kiadó, Budapest, 1999.*

Ez a könyv, amely a Golden Book Kiadó gondozásában, *Fekete Farkas Pál dr.* kitűnő fordításában jelent meg, ugyancsak hézagpótló mű a magyar orvosi szakirodalomban. Jóllehet korábban is ismert volt, hogy egyes gyógyszerek alkalmazása terheseknél és szoptatóknál káros lehet a magzatra vagy a csecsemőre, mégis a témát élesen a terhesek által szedett nyugtató, a thalidomid (Contergan) súlyos magzati végtagcsonkító hatása vetette fel 1965-ben. Azóta a gyártók igyekeznek fokozott figyelmet fordítani arra, hogy a forgalmazott gyógyszerük nem károsítja-e a magzatot vagy a szoptatott csecsemőt. Érthető, hogy sem a gyógyszertani, sem a szülészeti vagy gyermekgyógyászati tan- és kézikönyvek – szabott terjedelmük miatt – nem foglalkozhatnak olyan részletességgel ezzel a kérdéssel, mint ahogyan ez a könyv teszi. Ebben ugyanis gyorsan megtalálható, hogy egy adott gyógyszer adható-e terhesnek vagy szoptató anyának. A könyv érdeme, hogy a Magyarországon forgalmazott gyógyszerek gyári nevei is megtalálhatók a tárgymutatóban. Olykor az ellenjavallat feltételes, hiszen egyrészt az állatkísérletes vizsgálatok nem mindig bizonyíthatóak az emberi alkalmazást illetően, másrészt ezek elmaradása miatt a gyártók inkább óvatosságra intenek. Minden bizonytalanság ellenére a könyv íróinak a szemlélete – helyesen – az anya életé-

nek védelmét tartja elsődlegesnek, ugyanakkor óv minden gyógyszer felesleges alkalmazásától. Ugyancsak a fordító gondosságát dicséri az, hogy függelékben megadja azoknak a magyarországi humángenetikai tanácsadók nevét és címét, ahová az orvosok ilyen jellegű kérdéseikkel fordulhatnak.

Nyerges Gábor dr.

EDICERF, a radiológiai szakvizsgára felkészülés anyaga
CERF és MRT, Budapest, 1997–1999

1997-ben kezdődött, és ebben az évben immár a harmadik kötet megjelenésével folytatódik annak az összesen öt kötetesre tervezett sorozatnak a kiadása, amely a Francia Oktató Radiológusok Társasága (Conseil des Enseignants de Radiologie en France, CERF) és a Magyar Radiológusok Társasága közös vállalkozásában juthat el az olvasókhoz. Az összesen mintegy 2000 oldalon megjelenő írásos anyag eredetileg a francia radiológusok szakvizsgára felkészítését, illetve a szakorvosok továbbképzését szolgálta, kijelölve az elméleti alapokat, meghatározva a szakmai standardot, a jó klinikai gyakorlat vezérfonalát. A magyar változat az eredetileg 7 kötetes munka alapján készült el.

Eddig a következő kötetek jelentek meg: 1. Uroradiológiai, nőgyógyászati és szülészeti radiológia, emlődiagnosztika 2. Mellkasi és cardiovascularis radiológia 3. Csont-ízületi radiológia. A közeljövőben tervezik a további két kötet (Neuroradiológia, Hasi radiológia) megjelentetését. Mindhárom már megjelent kötetről elmondható, hogy igen korszerű szemléletet tükröz: a normális és a kóros állapotok részletes leírása mellett logikusan, érthetően, didaktikusan határozza meg a választható képalkotó eljárások előnyeit, hátrányait, teljesítőképességét, alkalmazásuk optimális sorrendjét. Újszerű az anyag összeállítási formája: klinikai összefüggéseiben, logikus csoportosításban, tömören foglal össze minden lényeges kérdést. Megkülönböztetett jelentőségű az egyes eltérések differenciáldiagnosztikai értékének megvilágítása is. Minden fejezetben súlyuknak megfelelően helyet kapnak a klasszikus mellett a legmodernebb vizsgáló eljárások (ultrahang, computertomographia, mágneses rezonancia, képalkotás, képalkotó módszerekkel vezérelt intervenciók stb.) is. A tárgyalt területekkel kapcsolatban alaposan ismertetik az utóbbi években felfedezett és klinikai jelentőséget nyert betegségek, terápiás eljárások radiológiai vonatkozásait is.

A kiadvány legnagyobb hátránya egyúttal az előnye is: igaz ugyan, hogy nem tartalmaz nyomtatott képanyagot, csak vázlatos ábrákat, ugyanakkor az Interneten keresztül (http:// www.med.univ-rennes1.fr/cerf/cerf. html) elérhető egy olyan, kb. 3800 radiológiai esetet, 15 000 képet tartalmazó képgyűjtemény (angol, illetve francia nyelvű leírással), amely a folyamatos frissítésnek köszönhetően mindig aktuális, nagyszerűen illusztrálja a kötetek szöveges információit, és mennyisége lényegesen meghaladja azt a szintet, ami nyomtatott formában megjeleníthető lenne.

A sorozat számos szakember közreműködésének gyümölcse. A népes francia szerzőgárda és a magyar fordítást készítő lelkes radiológus csapat munkájának eredménye Forrai Gábor és Fornet Béla gondos szerkesztésében kerül a magyar olvasók kezébe. Felelősséggel kijelenthető, hogy ez a munka hiányt pótol a magyar nyelvű radiológiai szakirodalomban, sikerrel töltve be az űrt az elsősorban orvostanhallgatóknak szóló tankönyvek, kézikönyvek, illetve a szűkebb szakterületet nagyobb mélységben tárgyaló monográfiák között. Melegen ajánlhatom e kötetek elmélyült forgatását a szakvizsgára készülő radiológus rezidensek, illetve az egy-egy diagnosztikai problémára segítséget kereső, vagy a szakvizsga utáni továbbképzésben részt vevő radiológusok mellett azoknak a klinikus kollégáknak is, akik napi munkájuk során gyakran veszik igénybe a képalkotó diagnosztika által nyújtott segítséget.

Palkó András dr.

Török László dr. és Csatár Éva dr.: A genitoanalis tájék bőrbetegségei
Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest, 1999. 191 oldal, 283 döntően színes ábra és fénykép.

A genitoanalis tájék bőrbetegségei hosszú időn keresztül rejtve maradtak, mivel a betegek személyi okokból csak későn fordultak ilyen tünetekkel az orvoshoz, másrészről pedig az urológusok, nőgyógyászok és sebészek érdeklődési területe nem elsősorban a bőrbetegségekre irányult, jóllehet a genitáliák vizsgálatakor e kórképekkel találkozhattak.

Az utóbbi években a szexuális szokások megváltozásával egyre többen keresik fel a szakembert a genitoanalis terület bőrelváltozásaival. Ennek következtében e kérdéskörrel foglalkozó szakirodalom külföldön jelentős mértékben megnőtt, ezen betegségek diagnosztizálására és kezelésére intézetek is létrejöttek, sőt a vulva betegségeinek tanulmányozására külön társaság is alakult. Hazánkban mindezideig nem jelent meg olyan könyv, amely a genitoanalis régió bőrelváltozásaival vagy külön a proktológiai betegségekkel foglalkozott volna.

Török László dr. és Csatár Éva dr. kitűnő munkásságának köszönhetően és a Medicina Könyvkiadó Rt. jóvoltából került kiadásra a jelenleg bemutatott bőséges illusztrációval demonstrált szakkönyv. A bőrgyógyász és proktológus által írt könyv ismerteti a genitoanalis tájék anatómiai, funkcionális és kórtani összefüggéseit, az ide lokalizálódó betegségek általános diagnosztikáját és kezelését szakmájuknak megfelelően. Elsősorban a bőrgyógyász és proktológus szemszögéből foglalkoznak a gyakorlat szempontjából fontos kórképekkel.

A könyv tíz fejezetre osztott.

Az I. fejezet a genitális és perianalis tájék anatómiáját írja le, foglalkozik az élettani sajátosságokkal, a genitoanalis régió vizsgálatával, valamint a terápiás lehetőségek általános szempontjaival.

A II. fejezet a férfi genitálék, a III. pedig a vulva jellegzetes dermatosisait mutatja be, bőséges képanyaggal illusztrálva a betegségeket. Az egyes fertőzések jellegzetes tüneteinek bemutatása mellett súlyt helyez a szerző a praecancerosus laesiók bemutatására is. Ezzel lehetőséget ad a korai felismerésre és az időben alkalmazott terápiás beavatkozásra.

A IV. fejezet az inguinalis, perinealis és perianalis régió jellegzetes bőrbetegségeit tárgyalja, köztük a bakteriális infekciók és mycosisok is bemutatásra kerülnek.

Az V. fejezetben a genitoanalis praedilectióval bíró betegségek bemutatása történik, kihangsúlyozva a genitoanalis herpes simplex infekciókat, valamint a syphilises megbetegedésről fontos tudnivalókat.

A VI. fejezet egyéb dermatosisok genitoanalis manifesztációit tárgyalja, köztük a vesiculobullosus dermatosisokat, valamint számos tumor (benignus és malignus) jellegzetességeit.

A VII. fejezet a genitoanalis régió gyermekkorban előforduló dermatosisát mutatja be.

A VIII. fejezet a szisztémás megbetegedéseket, belgyógyászati kórfolyamatokat kísérő genitoanalis elváltozásokat demonstrálja, utalva a kórfolyamatok hátterére is.

A IX. fejezet színes képanyaggal szemlélteti a gyógyszermellékhatások és egyéb iatrogén ártalmak genitális bőrreakcióit.

A X. fejezetben a szerzőtárs, *Csatár Éva dr.*, az ambuláns proktológia rövid összefoglalását adja.

A szerző felhívja a figyelmet arra, hogy a szakmai ismeretek és technikai lehetőségek fejlődése már jelenleg is lehetővé teszi, hogy a járóbeteg-ellátás keretein belül olyan beavatkozásokra kerülhessen sor, melyre korábban csak fekvőbeteg-ellátásban kerülhetett sor. A könyv rendkívül színes és gazdag képanyaga nagyban hozzájárul ahhoz, hogy a szöveges részben leírtakat könnyen megérthessük.

Mint ahogy a szerzők írják, a könyv elsősorban genitoanalis régió betegségeivel „hivatalból" foglalkozó bőrgyógyász, urológus, nőgyógyász, proktológus és andrológus munkáját segíti legjobban, de haszonnal forgathatják azok is, akik csak esetenként találkoznak az intim tájék kórképeivel (belgyógyászok, gyermekorvosok és háziorvosok).

Fehér János dr.

MEGJELENT

Érbetegségek
1999. évi 1. szám

Dr. Kasza Gábor, dr. Kollár Lajos, dr. Rozsos István: Femoro-poplitealis thrombendarteriectomiák videoangioscopos kontroll mellett
Dr. Szabó Éva, dr. Páldeák László, dr. Kósa Ágnes, dr. Hunyadi János: Curiosin additív kezelés ulcus cruris transzplantációja során
Dr. Papp László, dr. Andrew R. L. May, dr. Farrukh Bajwa: A visceralis artériák aneurysmiáiról – sikeresen operált ruptúrált truncus coeliacus aneurysma-esetünk kapcsán
Dr. Gurzó Zsuzsanna, dr. Gyimesi András, dr. Zámori Csaba, dr. Iványi János: Változások a diabeteses betegek végtag gangraena miatti amputációjának megítélésében
Dr. Wéber György: Harmadszor a Harvardon

Magyar Belorvosi Archivum
1998. évi 5. szám

Dr. Simon Attila, Dr. Berényi István, Dr. Tahy Ádám, Dr. Veress Gábor: Verapamil hatásának rövid távú vizsgálata a terhelés indukálta myocardium-ischaemiára
Dr. Domán József, Dr. Arkossy Ottó, Dr. Mázik Róbert, Dr. Krizsán Mária, Dr. Polner Kálmán, Dr. Kaszás Ilona: Idiopathiás tubulointerstitiális nephritis. Klinikai, laboratóriumi, hisztológiai jellemzők, az etiológiai beosztás nehézsége
Dr. Gion Gábor: Immunszuppresszió és az ópioidok
Dr. Keltai Katalin, Dr. Ökrös Péter, Dr. Kempler Pál, Dr. Jánoskuti Lívia, Dr. László Zoltán, Dr. Csaba Krisztina, Dr. Littmann László: A P-hullám hiánya az EKG-n
Dr. Jakó János, Dr. Nagy Péter, Dr. Szerafin László: Gastrointestinalis lymphomák a szabolcs-szatmár-bereg megyei leukaemia/lymphoma regiszterben
Dr. Szenes Mária, Dr. Tárnok Ferenc, Dr. Csermely Lajos, Dr. Kutas János, Dr. Sipos József: A primer duodenumcarcinomáról négy esetünk kapcsán
Dr. Márk László, Dr. Szolnoki Zoltán, Dr. Simondán György, Kondacs András, Dr. Wolf Ildikó, Dr. Fazekas Tamás: Az arteria carotisok atherosclerosisának és az ischaemiás szívbetegség rizikófaktorainak kapcsolata magas veszélyeztetettségű populációban

---

Magyar Belorvosi Archivum
1998. évi 6. szám

Dr. Rák Kálmán: Bisphosphonat-kezelés myeloma multiplexben (szupportív terápia vagy több?)
Dr. Jakó János: Kolónia-stimuláló faktor kezelés agranulocytosisban
Dr. Kiss Attila: Kolónia-stimuláló faktorok neutropeniákban
Dr. Telek Béla: Erythropoetin: Biológiai és klinikai vonatkozások
Dr. Rejtő László: Az interferon-α szerepe a polycythaemia vera és az esszenciális thrombocythaemia kezelésében
Dr. Ujj György: Az interferon-kezelés krónikus myeloid leukaemiában, „hajas" sejtes leukaemiában és myeloma multiplexben
Dr. Kiss Csongor, Dr. Szegedi István, Dr. Jakab Zsuzsa, Dr. Kiss Magdolna, Dr. Felszeghy Enikő, Dr. Oláh Éva: Kolónia-stimuláló faktorok alkalmazása másodlagos granulocytopeniás gyermekekben
Dr. Szentkuti András: Új adatok a bisphosphonatok hatásmechanizmusához
Dr. Udvardy Miklós: Anti-CD-20 és más monoklonális antitestek jelentősége a malignus hematológiai betegségek kezelésében

---

Magyar Nőorvosok Lapja
1999. évi 2. szám

Tóth András dr., Erdei Edit dr., Drávucz Sándor dr., Doszpod József dr.: Genetikai szempontok a meddőség kezelésével kapcsolatban
Pusztai Zoltán dr., Szabó János dr., Godó György dr.: A szabadgyök mechanizmus szerepe a terhességi toxaemia patogenezisében
Ruzicska Zsolt dr., Kelemen András dr., Bódis József dr.: A Foley katéter alkalmazása középidős vetélésekben és terhességmegszakításokban
Zalányi Sámuel dr., Szegődi Gábor dr.: A spontán vetélés megváltozott klinikuma
Horváth Boldizsár dr., Turay András dr., Kovács Bernadett főisk. h., Horvát Mónika főisk. h.: Premenstrualis diszfória és szindróma előfordulása egészségügyi főiskolás hallgatók körében
Demeter Attila dr., Szirmai Katalin dr., Rigó János Jr. dr., Joó József Gábor dr., Csaba Ákos dr.: A Cervicalis Intraepithelialis Neoplasia (CIN) terhesség alatti diagnosztikája és therapiája
Glasz Tibor dr., Cseh Imre dr., Sebők János dr.: A nőgyógyászati műtéti készítmények makroszkópos pathologiai feldolgozása. Méhnyakrák miatt végzett hysterectomia (Információáramlás klinikus és pathologus között) II.
Winkler László dr.: Differenciál diagnosztikai nehézséget okozó óriás pyometra
Tarnai László dr., Herczeg János dr., Szántó Ferenc dr.: Kóros emlőstimulációs teszt (EST) – meconiumos magzatvízcsászármetszés

---

MRE-INFO
1999. évi 1. szám

Hodinka László dr.: Az MRE és az EULAR eseményeiből
Dávid Dezső dr.: Butzbach-i krónika
Merétey Katalin dr.: MRA információk
Géher Pál dr.: Beszámoló az UEMS 40. ünnepi üléséről
Gömör Béla dr.: UEMS
Baráth Barna dr.: Egy éves a Berlin-Chemie Magyarországi Képviselete
Martos Éva dr.: Magyar Sportorvos Társaság
Hankiss János dr.: Az orvoskép és személyiség változása a fejlődés melléktüneteként II.
Koó Éva dr.: Orvostudomány és költészet
Zolnay Péter dr.: A makói reumatológia története napjainkig – Sziebig Ferenc dr. összeállítása alapján
Bender Tamás dr.: Balneo-blokk
Sárközi Anna-Mária dr.: A MÁV Kórház Reumatológiai Osztálya fennállásának 70. évfordulója alkalmából rendezett ünnepi tudományos ülésről
Szekeres László dr.: „Valós riport egy calabriai utazásról"
Megyaszai Márta dr.: Omega-3 zsírsavak alkalmazása rheumatoid arthritisben
Gömör Béla dr.: James Paget
Gujás Márta dr., Lőveri László, Sárospataki Csaba: Versek
Gömör Béla dr.: Reprodukció a „Fizioterápia a kultúrtörténetben" Hévízen 1995. november 10-én elhangzott előadásból

---

Psychiatria Hungarica
1999. évi 1. szám

A régi-új szerkesztőség levele az olvasóhoz
Az addiktológiai pszchiátria aranykora
Sigmund Freud: A kokainról
Gerevich József: Tradicionalitás és alternativitás Sigmund Freud kokaintanulmányában
A depresszió hazai kutatásának újabb eredményei
Csorba János, Rózsa Sándor, Sarungi Emőke, Makra Judit, Széll Katalin: Öngyilkossági kísérletet elkövetett, szuicidumról fantáziáló és nem-szuicid depressziós serdülők összehasonlító vizsgálata
Linka Emese, Bartkó György, Agárdi Tamás, Kemény Katalin: Demencia és depresszió időskorú belgyógyászati fekvőbetegeknél
Kovács Mónika, Bartkó György: Fájdalomtünetek depresszív szindróma miatt pszichiátriai osztályra felvett betegeknél
Rihmer Zoltán: Időskorú depressziós betegek fluoxetin kezelése
Szerkesztőségi állásfoglalás a IV. fázisú humán farmakológiai klinikai kipróbálások eredményeinek PH-beli közléséről
Resch Mária: A pszichózis kezelésének családterápiás megközelítése
Veér András: Tervezet nemzeti drogstratégia kialakítására
Állásfoglalás a pszichiátriai gondozók tevékenységéről
Keresztes Zoltán: Beszámoló az 1998. évi 5. Őszi Analitikus Konferenciáról
Sós Iván: Tizanidin: Új terápiás lehetőség az opioid-addikció kezelésében
Csorba József: A drogfogyasztás mint bűncselekmény: egy parlamenti döntés előtt
Arató Ottó 1910–1998
A halálközeli élmény NMDA-ketamin elmélete

Transzfúzió
1999. évi 1. szám

Hollán Zsuzsa: Az Országos Vértranszfúziós Szolgálat (OVSZ) története
Második rész: Hematológia, Immunológia, tudományos kutatás az Országos Hematológiai és Vértranszfúziós Intézetben (OHVI) (1959–1990)
Rácz Zoltán: Statisztikai adatok és módszerek (biometria) alkalmazása vérellátással kapcsolatos közleményekben
M. Tóth Antal: A beteg véleménye figyelembe vételének határai transzfúzió alkalmazásánál az Egészségügyi Törvény alapján
Kovács Attila, Endreffy Emőke, Petri Ildikó, Varga Éva, Kovács László, Pokorny Gyula: Primér Sjögren syndromás betegek HLA II. osztályú allél polimorfizmusa
Referáló rovat (Rovatvezető: M. Tóth Antal)
Az Országos Vérellátó Szolgálat hírei
Mikola István: Az OVSZ koncepciója

GYÓGYSZER HÍRADÓ

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 1999. április 1. és április 30. között törzskönyvezett készítmények

Készítmény neve	Forg. eng. tulajdonos	Hatóanyag(ok)		Hatástani besorolás
		neve	menny.	
Fluoxetin-TEVA kapszula	TEVA	fluoxetinum	20 mg	antidepresszáns
Granocyte 34 pre-filled injekció	Rhone Poulenc	lenograstimum	33,6 M NE	immunmoduláns anyag
Sumamed 500 mg tabletta	Pliva/Chinoin	azithromycinum	500 mg	makrolid antibiotikum
Ipaton filmtabletta	EGIS	ticlopidinium chloratum	250 mg	thrombocytaaggregáció-gátlószer
Calgel fogzási gél	Glaxo Wellcome	lidocainium chloratum,	33 mg	fogászati készítmény
		cetylpyridinium chloratum	10 mg	
Fluoxetin-Chinoin 20 mg kapszula	Chinoin	fluoxetinum	20 mg	antidepresszáns
Betaloc 10 mg tabletta	EGIS	metoprololium tartaricum	10 mg	béta-receptor blokkoló
Noriplex tabletta	EGIS	indapamidum,	0,625 mg	ACE-gátló
		perindoprilum butilaminicum	2,00 mg	
Noriplex forte tabletta	EGIS	indapamidum,	1,25 mg	ACE-gátló
		perindoprilum butilaminicum	4,00 mg	
Noliprel tabletta	Lab. Servier	indapamidum,	0,625 mg	ACE-gátló
		perindoprilum butilaminicum	2,00 mg	
Noliprel forte tabletta	Lab. Servier	indapamidum,	1,25 mg	ACE-gátló
		perindoprilum butilaminicum	4,0 mg	
Novonorm 0,5 mg tabletta	Novo Nordisk	repaglinidium	0,5 mg	vércukorszint csökkentő szer
Novonorm 1 mg tabletta	Novo Nordisk	repaglinidum	1 mg	vércukorszint csökkentő szer
Novonorm 2 mg tabletta	Novo Nordisk	repaglinidum	2 mg	vércukorszint csökkentő szer
Tavanic 250 mg tabletta	Hoechst Marion Roussel	levofloxacinum	250 mg	baktériumellenes szer
Tavanic 500 mg tabletta	Hoechst Marion Roussel	levofloxacinum	500 mg	baktériumellenes szer
Tavanic iv. 500 mg infúziós oldat	Hoechst Marion Roussel	levofloxacinum	500 mg	baktériumellenes szer
Octanate 250 por injekcióhoz	Octapharm	factor VIII	250 NE	vérzéscsillapító szer
Octanate 500 por injekcióhoz	Octapharm	factor VIII	500 NE	vérzéscsillapító szer
Octanate 1000 por injekcióhoz	Octapharm	factor VIII	1000 NE	vérzéscsillapító szer
Naramig 2,5 mg tabletta	Glaxo Wellcome	naratriptanum	2,5 mg	migrénellenes szer
Pritor 40 mg tabletta	Glaxo Wellcome	telmisartanum	40 mg	ACE-gátló
Pritor 80 mg tabletta	Glaxo Wellcome	telmisartanum	80 mg	ACE-gátló
Isonicid 100 mg tabletta	Pannonpharma	isoniazidum	100 mg	TBC-ellenes szer
Micardis 40 mg tabletta	Boehringer Ingelheim	telmisartanum	40 mg	ACE-gátló
Micardis 80 mg tabletta	Boehringer Ingelheim	telmisartanum	80 mg	ACE-gátló
Advil 200 mg tabletta	Wyeth Lederle	ibuprofenum	200 mg	nem szteroid gyulladás-csökkentő
Servipep 20 mg filmtabletta	Novartis/Biochemie	famotidinum	20 mg	fekélyellenes szer
Servipep 40 mg filmtabletta	Novartis/Biochemie	famotidinum	40 mg	fekélyellenes szer
Diclofenac-PP szemcsepp	Pannonpharma	diclofenacum natricum	5 mg	gyulladásgátló hatású szemészeti készítmény
Gutalax cseppek	Boehringer Ingelheim	natrium picosulfat-monohydrat	7,5 mg	hashajtó

Készítmény neve	Forg. eng. tulajdonos	Hatóanyag(ok)		Hatástani besorolás
		neve	menny.	
Vasocardin 100 mg tabletta	Slovakofarma	metoprololium tartaricum	100 mg	béta-receptor blokkoló
Amiodarone-Rivopharm 200 mg tabletta	Rivopharm S. A.	amiodaronium chloratum	200 mg	antiarrhythmiás szer
Altiazem RR retard kapszula	Instituto Lusofarmaco d'Italia	diltiazemium chloratum	180 mg	kálcium antagonisták
Tramadol B 50 mg kapszula	Biogal	tramadolium chloratum	50 mg	fájdalomcsillapító
Tramadol B 100 mg végbélkúp	Biogal	tramadolium chloratum	100 mg	fájdalomcsillapító
Tramadol B cseppek	Biogal	tramadolium chloratum	100 mg	fájdalomcsillapító
Tramadol B 50 mg injekció	Biogal	tramadolium chloratum	50 mg	fájdalomcsillapító
Tramadol B 100 mg injekció	Biogal	tramadolium chloratum	100 mg	fájdalomcsillapító
Comtan 200 mg filmtabletta	Novartis	entacaponum	200 mg	Parkinson-ellenes szer
Estragest TTS tapasz	Novartis	oestradiolum, norethisteronum aceticum	5,00 mg 15,0 mg	nőgyógyászati készítmény
Contramal 100 mg/ml cseppek	Biogal	tramadolium chloratum	100 mg	fájdalomcsillapító
Contramal 100 mg/ml adagolópumpás cseppek	Biogal	tramadolium chloratum	100 mg	fájdalomcsillapító
Contramal 100 mg végbélkúp	Biogal	tramadolium chloratum	100 mg	fájdalomcsillapító
Contramal retard filmtabletta	Biogal	tramadolium chloratum	100 mg	fájdalomcsillapító

Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Országos Gyógyszerészeti Intézet forgalomba hozatali engedélyével – az Egészségügyi Közlönyben történő kihirdetése után – kerülhetnek forgalomba.

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

HÍREK

A **Magyar Orvostudományi Társaságok és Egyesületek Szövetsége a Magyar Orvosi Kamarával,** az **Egyetemi Klinikák Szövetségével, a Semmelweis Orvostudományi Egyetemmel,** a **Debreceni Orvostudományi Egyetemmel, a Pécsi Orvostudományi Egyetemmel,** a **Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemmel** és a **Haynal Imre Egészségtudományi Egyetemmel** együttműködve rendezi meg az *V. Magyar Orvosnapot.*

Időpont: *1999. szeptember 10.,* péntek, 9.30–16.30 óra

Helyszín: MTESZ székház, I. em. 135. (Budapest V., Kossuth L. tér 6–8.)

Témák:

Evidence Based Medicine

Szakképzés, továbbképzés új rendje

Az Orvosnap célja, hogy évente egyszer találkozzanak a különböző jogállású orvosszervezetek és képviselői annak érdekében, hogy az adott időszak legaktuálisabb szakmai, szakmapolitikai kérdéseit megvitassák és konszenzussal kialakítsák közös állásfoglalásaikat, amelyeket a döntéselőkészítők, illetve döntéshozók elé tárnak munkájuk segítése érdekében. Ugyanakkor segítenek az orvostársadalomnak eligazodni a témákkal összefüggő kérdések és értelmezések dzsungelében.

Információ: MOTESZ, Szervezési Osztály, 1051 Budapest, Nádor u. 36.
Tel.: 312-3807, Fax: 383-7918

A **magyar von Hippel-Lindau Társaság** megalakulásáról 1998. októberében az érintett egyének, hozzátartozók és orvosok részvételével megalakult, és 1999-ben bejegyzést nyert a Magyar von Hippel-Lindau Társaság. A Társaság célja a VHL betegek és a VHL génjét potenciálisan hordozó egyének lehető legteljesebb körű egészségügyi ellátásának, habilitációjának és rehabilitációjának elősegítése, speciális gyógykezelések és finanszírozásuk megszervezése, érdekeik képviselete, érvényesítése és védelme. Az érintett, ill. potenciálisan érintett egyének jelentkezését a SOTE II. Belgyógyászati Klinikája (Endokrinológiai Szakrendelés) és a Debreceni Orvostudományi Egyetem II. Belgyógyászati Klinikája (Dr. Pfliegler György) várja.

A Társaság székhelye: 1132 Budapest, Váci út 14. IV/2, ahol további információ szerezhető.

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

Az Orvosi Hetilap 1999, *140,* 1040. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (LXXXVI. sorozat) Hidvégi Julianna dr. (Szolnok), Kósa Judit dr. (Budapest) küldött helyes megfejtést. A szerencse Kósa Judit dr.-nak kedvezett. Szívből gratulálunk, nyereményét postán küldjük el.

XIII. ker. Csanády u. elején 40 m^2-es 1 szoba hall, teljesen felújított lakás, orvosi rendelőnek kiadó. Tel.: 329-4433.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Svábhegyi Állami Gyermekgyógyintézet** főigazgató főorvosa (1121 Budapest XII., Mártonhegyi út 6.) pályázatot hirdet a *Kardiológiai Osztályra 2 fő gyermekgyógyász szakorvosi* állás betöltésére azonnali belépéssel.
Bérezés a közalkalmazotti törvényben foglaltak szerint. További gyermekpulmonológiai vagy gyermekkardiológiai szakvizsgával rendelkezők előnyben részesülnek az alkalmazásnál. Első szakvizsga előtt állók pályázatát is várjuk.
Jelentkezés személyesen dr. Simon György főigazgató főorvosnál.
Előzetes bejelentkezés a 395-8363-as vagy a 395-4922/153-as telefonszámon.

A **Svábhegyi Állami Gyermekgyógyintézet** főigazgató főorvosa (1121 Budapest XII., Mártonhegyi út 6.) pályázatot hirdet a *2 fő gyermekgyógyász/gyermekpulmonológus szakorvosi* állás betöltésére azonnali belépéssel.
Bérezés a közalkalmazotti törvényben foglaltak szerint. Első szakvizsga előtt állók pályázatát is várjuk.
Jelentkezés személyesen dr. Simon György főigazgató főorvosnál.
Előzetes bejelentkezés a 395-8363-as vagy a 395-4922/153-as telefonszámon.

A **Zirc Városi Erzsébet Kórház-Rendelőintézet** pályázatot hirdet a *belgyógyászati osztályon megüresedett orvosi állásra.* Az állás azonnal betölthető. Pályakezdők jelentkezését is várjuk.
Pályázatot a kórház orvos-igazgatójához kell benyújtani. Lakás megbeszélés tárgyát képezi.

Kisteleki Egészségügyi Közhasznú Társaság ügyvezető igazgatója (6760 Kistelek, Kossuth u. 19.) pályázatot hirdet az alábbi állásokra:
- *szülész-nőgyógyász szakorvos,*
- *fül-orr-gégész szakorvos.*

Pályázati feltétel:
- orvosi diploma
- szakorvosi oklevél
- önéletrajz
- erkölcsi bizonyítvány
- UH jártasság
  (szülész-nőgyógyász szakorvos)

Bérezés: megegyezés szerint
Pályázati határidő: megjelenést követő 28 napon belül.
Pályázat benyújtása: Dr. Vígh József ügyvezető igazgató úrhoz (6760 Kistelek, Kossuth u. 19.) Tel.: 62-259-611

A **Fejér Megyei Szent György Kórház** (8000 Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3.) az alábbi megüresedett orvosi állásokra várja a jelentkezőket:
- *Neurológiai Osztály: szakorvosok (v. szv. előtt állóknak)*

Pályázati feltétel: diploma, szk., önéletrajz
Előny: immunológiai érdeklődés
- *Gyermekosztály: szakorvos*

Pályázati feltétel: diploma, szk., önéletrajz
- *Patológia: szakorvosok és pályakezdők*

Pályázati feltétel: diploma (szk.), önéletrajz
Bérezés: kiemelt
- *Onkológiai Osztály: szakorvos*

Pályázati feltétel: diploma, szk. (sebész, urológus, belgyógyász, szülész-nőgyógyász)
Előny: onkológiai szv.
Határidő: megjelenéstől számított 30 nap.
Pályázatokat a fenti címre, dr. Nyári Ildikó főigazgatóhoz kell benyújtani.

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** (1041 Budapest, Nyár utca 103.) járóbeteg-ellátási orvos-igazgatója pályázatot hirdet az alábbi állás betöltésére:
- *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.
Címe: Budapest IV., Görgey Artúr út 30. IV. emelet

A **Veszprém Megyei Önkormányzat Tüdőgyógyintézete** (8582 Farkasgyepű) felvételt hirdet *4 fő orvos* részére az aktív tüdőgyógyász osztályokra beosztott orvosi állásra. Szolgálati lakást biztosítunk, utazási költségtérítést fizetünk, étkeztetés nyersanyagáron.
Bérezés: a KJT előírása szerint, végzettségnek és gyakorlati időnek megfelelően, teljesítményhez kötött bérezés, valamint a munkahelyre előírt munkahelyi pótlék.
Vállalunk átmeneti időszakot, amely szakmai gyakorlati időnek beszámít.
Pályázatokat a hirdetés megjelenésétől számított 30 napon belül az intézet orvos igazgatójánál kell beadni.
Érdeklődni az intézet 89/358-013 és a 358-015 telefonszámokon lehet.

A **Budapesti Mentőszervezet** *orvos munkatársat* keres fő-, illetve részfoglalkozásban is az ellátási területén működő felnőtt sürgősségi, háziorvosi ügyeletekbe.
Jelentkezés személyesen, Budapest V., Markó u. 22. II. emeleti titkárságon.

A **Szent Rókus Kórház és Intézményei** főigazgatója pályázatot hirdet *orvosi állásra Belgyógyászati Osztályra.*
Feltételek: szakvizsgával rendelkező szakorvos vagy szakvizsga előtt álló belgyógyász orvos részére.
Illetmény: KJT. szerint
Az állás azonnal betölthető, a hirdetés megjelenésétől számítva 2 héten belül fogadjuk a pályázatokat.
Jelentkezés: Humánpolitikai Osztály, Kajus Katalin, Humánpolitikai osztályvezető, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 2.

Budapesti természetgyógyászati rendelőbe felügyelő orvosi munkára, heti néhány órai elfoglaltsággal rátermett orvost keresünk.
Tel.: 359-0052, 359-0051.

Az **EuroCare Egészségügyi Szolgáltató Rt. 1. sz. Dialízisközpontja** (1115 Budapest, Tétényi út 12–16.) pályázatot hirdet a *belgyógyászat és nephrologia* iránt érdeklődő kezdő orvos, valamint *belgyógyász,* illetve *nephrologus szakorvos* jelölt vagy szakorvos részére a Dialízisközpontban megüresedett orvosi állásra.
Pályázati feltétel az általános orvosi diploma.
A pályázathoz csatolandó:
- szakmai önéletrajz
- orvosi diploma másolata (esetleg szakvizsga-bizonyítványmásolat)
- MOK tagsági igazolvány másolata
- 1 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.

A pályázatokat a fenti címre kérjük benyújtani dr. Kiss István orvos-igazgatónak.
Pályázati határidő: *1999. június 30.*

Belgyógyász, ált. orvostan, háziorvos szakorvosokat keres részmunkaidőbe az ország egész területéről, székesfehérvári magánügyeleti szolgálat. Exkluzív munkakör – teljesítményarányos bérezés.
Szakmai önéletrajzzal mellékelt fényképes jelentkezéseket várunk az „Inspekcio" 6701 Szeged, Pf. 2422 címre.

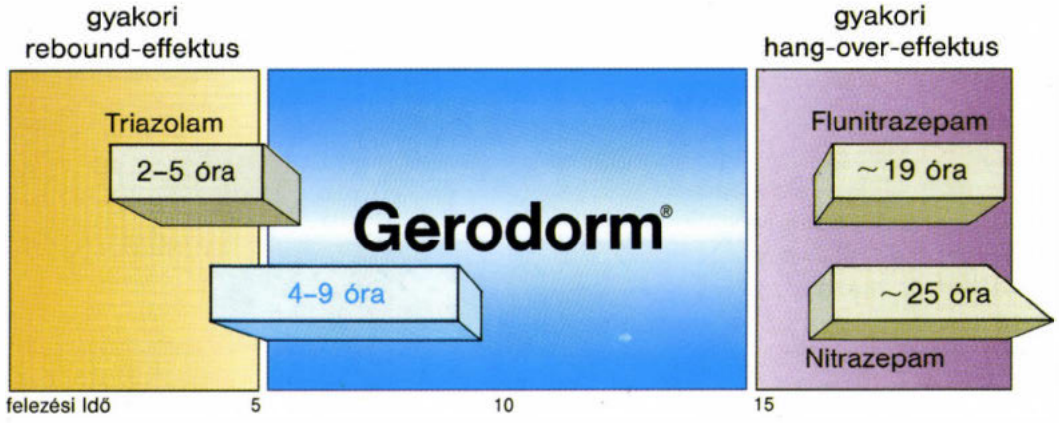
Gerodorm®
CINOLAZEPAM

Az új éjszakai nyugalom

világos, egyszerű, biztonságos

A hatékony el és átaltatószer,
rövid felezési idővel (4–9 óra).

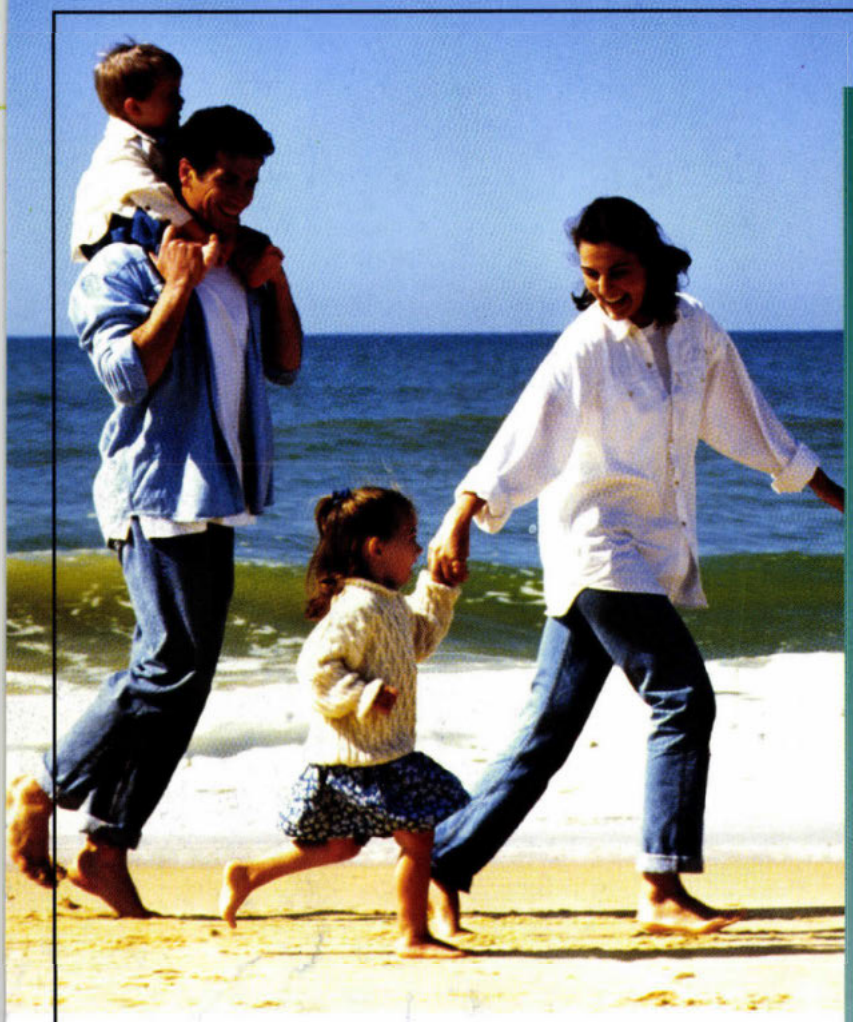
GRÜNBERGER, J./SALETU, B./KAES, G.: Further Pharmacokinetic and -Dynamic Studies with a Hypnotic Dosage of Cinolazepam Utilizing Pharmaco-EEG and Psychometry. Advances In Therapy 4, 84–98 (1987).
SALETU, B. et al.: Short-term sleep laboratory studies with Cinolazepam in situational insomnia induced by traffic noise. Int. J. Clin. Pharm. Res. 7, 407–417 (1987).



GEROT PHARMAZEUTIKA **Magyarországi képviselet**

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

SCHERING



ÚJ MÓDSZER A FOGAMZÁS-GÁTLÁSBAN

Nagyon megbízható kontraceptív hatás

•

Használata kényelmes: „Helyezd fel és felejtsd el!"

•

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

Ön milyen fogamzásgátló módszert ajánlana ennek a hölgynek, aki aktív életet él, és most egy jódarabig nem akar újabb gyermeket? A legkorszerűbb választást mostantól az egész világon egy forradalmian új módszer jelenti: **a Mirena hormontartalmú méhen belüli rendszer.** A Mirena lelke egy, a méhbe helyezett apró henger, amelyből egyenletesen levonorgestrel hormon szabadul fel, 5 évig tartó védettséget biztosítva. A Mirena megbízhatósága egészen kimagasló, a sterilizálással egyenértékű. Eltávolítása után a fogamzóképesség rövid időn belül visszaáll. A hormon helyben hat, a hormonális mellékhatások a tablettákhoz képest elenyészőek. A spirálokkal ellentétben csökkenti a menstruációs vérzés mennyiségét, és a „nehéz napokat" rövidebbé és fájdalmatlanabbá teszi, a hölgyeknek ezért sokkal nagyobb kényelmet nyújt. A Mirena felhelyezése egyszerű, nem tart tovább 5 percnél.

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

Mirena®

a 21. század fogamzásgátlása

1999. június 20.
140. évfolyam 25. szám

295 Ft

Orvosi Hetilap

25
99

Endothelin-1 kórtani hatásai a szíven: intenzív koszorúér-szűkület és ritmusképzési zavar
Endothelin-Munkaközösség 1395

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Laparoszkópos beavatkozások a gyermekurológiában
Nyirády Péter dr., Merksz Miklós dr., Pirót László dr., Altorjay Áron dr., Pelényi Attila dr., Kiss András dr., Csontai Ágoston dr. 1403

KUTATÁS ÉS KLINIKUM

Hemodialízist kísérő folyadéktér változások nyomon követése multifrekvenciás bioelektromos impedancia analízissel
Pátri László dr., Karátson András dr., Kollmann Erzsébet dr., Németh Zsuzsanna dr., Sulyok Endre dr. 1407

AKTUÁLIS KÉRDÉSEK

A fetopathologiai feldolgozás gyakorlata
Marton Tamás dr., Hargitai Beáta dr., Patkós Péter dr., Csapó Zsolt dr., Szende Béla dr., Papp Zoltán dr. 1411

KAZUISZTIKA

„Folie a deux hallucinatoire" – indukált hallucinózis újabb esete. Új entitás?
Tényi Tamás dr., Tamás László dr., Pásztor Attila, Herold Róbert dr., Trixler Mátyás dr. 1417

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1419

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 1437

BESZÁMOLÓK 1439

KONGRESSZUSI NAPTÁR 1445

HÍREK 1447

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1447

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

Springer

Markusovszky Alapítvány

ORV. HETIL. HU ISSN 0030–6002 140 (1999) 25 • 1393–1448 • Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica

RIGEVIDON® 21+7

RIGEVIDON 21+7

21 drazsé, mindenben megfelel a Rigevidon-nak:

- *az egész világon bevált kombinációban tartalmaz levonorgesztrelt és etinilösztradiolt,*
- *különösen alkalmas ösztrogén túlsúlyos állapotokban, mint pl. hosszú ideig tartó, fájdalmas, erős és/vagy alvadékos havivérzések, prémenstruális emlőfeszülés, prémenstruációs szindróma.*

Ezen felül...

+7 hormonmentes, vastartalmú drazsé egészíti ki a ciklust.

A 21+7 drazsé csökkenti az elfelejte tabletták számát a ciklus elején, ezzel segíti a pontos szedés betartását, mely a megfelelő fogamzásgátló hatás elérésének előfeltétele.

„A virágnak megtiltani nem lehet...“!

RICHTER GEDEON RT.

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

Hungarian Medical Journal

June 20, 1999. Volume 140. No. 25.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Pathophysiologic endothelin-1 actions in the heart: coronary spasm and arrhythmogenesis
Research gruop 1395

CLINICAL STUDIES

Laparoscopy in paediatric urology
Nyirády, P., Merksz, M., Pirót, L., Altorjay, Á., Pelényi, A., Kiss, A., Csontai, Á. 1403

RESEARCH AND CLINICS

Changes in body fluid compartments estimated by multifrequency bioimpedance analysis in patients treated by haemodialysis
Pátri, L., Karátson, A., Kollman, E., Németh, Zs., Sulyok, E. 1407

ACTUAL QUESTIONS

Practice of fetopathological examination
Marton, T., Hargitai, B., Patkós, P., Csapó, Zs., Szende, B., Papp, Z. 1411

CASE REPORTS

„Folie a deux hallucinatoire" – a new case history of induced hallucinatory psychosis. A new entity?
Tényi, T., Tamás, L., Pásztor, A., Herold, R., Trixler, M. 1417

FROM THE LITERATURE 1419

LETTERS TO THE EDITOR 1437

CONGRESS REPORTS 1439

CONGRESS CALENDAR 1445

NEWS 1447

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 25. szám – 1999. június 20.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board
Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

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

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

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

Elnök – President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.
A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: http: // www. pro-patiente. hu
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 99. 5626
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002

Útmutató az Orvosi Hetilap szerzői számára

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetéseket közöl a klinikai kutatás bármely területéről. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a mindennapos klinikai orvosi gyakorlattal szoros kapcsolatban vannak.

Közlünk még folyóiratreferátumokat, leveleket a Szerkesztőhöz, beszámolókat, könyvismertetéseket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti. Az útmutató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

Kéziratok. A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne.

A kézirat tartalmazza: 1. címoldal; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrajegyzék; 9. ábrák, külön mellékletként.

Az oldalszámozást a címoldaltól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címoldalon sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, mely rövidítést nem tartalmazhat, a szerzők neve — az utolsó szerző neve előtt „és" —, a szerzők munkahelye (feltüntetve a várost is), pontos utalással arra, hogy mely szerző mely munkahelyen dolgozik.

2—3. Az összefoglalást magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön lapon. Nem tartalmazhat rövidítéseket. Megszerkesztésénél az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

Célkitűzés, módszer, eredmények és következtetés(ek) lényegre törő megfogalmazása történjék oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt — külön-külön — ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

Az Index Medicusban használt **kulcs**szavakat kell alkalmazni. Ha ilyen nincs (pl. új gyógyszer esetén), akkor az Index Medicus alapelvei az irányadók.

4. A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni.

5. A kézirat világos szerkesztése különösen fontos az olvasó számára. Az eredeti közleménynél a bevezetőben néhány mondatban meg kell jelölni a kérdésfelvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímet nem kap.

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a módszereket már közölték, csak a metodika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

A kézirathoz csatolni kell klinikofarmakológiai vizsgálatok esetén az illetékes etikai bizottság állásfoglalását, és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia — Egészségügyi Tudományos Tanács állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes. A metodikai részben erre utalni kell.

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámnál az értékek törtként való megadását és a százalék érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

A megbeszélés rész legyen kapcsolatban az ide vonatkozó legújabb ismeretanyaggal, valamint azokkal a megállapításokkal, amelyekből a szerzők a következtetéseket levonták. Az eredmények újszerűsége világosan tűnjön ki.

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A közlemény hossza. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál a 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (30 sor, 60 leütés) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat abc sorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellel elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai" (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsa") írandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

Példák:

Bajusz, S.: Interaction of trypsin like enzymes with small inhibitors. In Proteinase action. Szerk.: Elődi Pál. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1984, 277-298. old.

Casolaro, M. A. Fells, G., Wewers, M. és mtsai: Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-1-antitrypsin. J. Appl. Physiol., 1987, *63,* 2015—2023.

Rónai,P., Daubner,K.: A Dixon műtéttel szerzett tapasztalataink. Orv. Hetil., 1982, *123,* 2293—2298.

Az idézett hivatkozások száma maximálisan 50 lehet. A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának zárójelben való megadásával történjék.

Az irodalomjegyzék végén meg kell adni a levelező szerző nevét és pontos címét.

7. A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen.

8. Valamennyi ábra címét és a hozzá tartozó esetleges rövidítések magyarázatát egy közös lapon kell megadni.

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

9. A fotók mérete lehetőleg 8 vagy 17 cm széles legyen. Színes ábrák közlését indokolt esetben vállaljuk. Korábban már közölt ábra csak a szerző és a kiadó engedélyével közölhető.

Kémiai nevek és rövidítések. Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Ha márkanév említésre kerül, meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

Ortográfia. A köznyelvben meghonosodott idegen szavak írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimologikus írásmód követendő.

A kézirat beküldési helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége Budapest, Pf.: 94. 1327.

A közlemények végső elfogadása csak abban az esetben történik meg, ha azok formailag teljes egészében megfelelnek ezen útmutatásnak.

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

Endothelin-1 kórtani hatásai a szíven: intenzív koszorúér-szűkület és ritmusképzési zavar

Endothelin-Munkaközösség*

Budapest

Az endothelin-1 (ET-1), a vazoaktív peptidek nemrég felfedezett családjának egyik tagja, jelenlegi tudásunk szerint a legerőteljesebb endogén érszűkítő ágensnek tekinthető. A jelen dolgozat összegzi egy magyar kutatócsoport legújabb vizsgálatait az ET-1 szabályozó szerepéről emlősszíven. Ezek az eredmények – rávilágítva az ET-1 hatás egyedülálló kórtani és klinikai vonásaira – egyrészt valószínűsítették a peptid szerepét a koszorúerek spazmusának kiváltásában, másrészt bizonyították az ET-1 kiugróan erős hajlamát szívritmuszavarok előidézésére. A homeosztázis klasszikus elveivel ellentétben az ilyfajta hatások nem csökkentik, hanem éppenséggel növelik a variabilitást és az inhomogenitást mind a myocardialis áramláseloszlás mind a szív elektromos ingerképzésének vonatkozásában, utalva egy újtípusú regulációs elv jelenlétére a keringési rendszerben.

Kulcsszavak: endothelin-1, homeosztázis, koszorúér-keringés, pericardialis tér, szívritmuszavarok

Pathophysiologic endothelin-1 actions in the heart: coronary spasm and arrhythmogenesis. Endothelin-1 (ET-1), the member of a newly discovered family of vasoactive peptides is the most agressive endogenous vasoconstrictor agent known to science. This paper summarizes the recent work of a Hungarian research group related to the regulatory role of ET-1 in the mammalian heart. The results highlighted the unique pathophysiological and clinical features of the ET-1 action in the coronary vascular bed suggesting the potential role of the peptide in precipitating coronary spasm as well as its outstanding capacity for inducing cardiac arrhythmias. Contrary to the classical tenets of homeostasis, such effects do not reduce but increase variability and inhomogeneity (both in myocardial blood flow distribution and generation of electrical impulses), indicating the involvement of new types of regulatory principles in the cardiovascular system.

Key words: arrhythmogenesis, coronary circulation, endothelin-1, homeostasis, pericardial space

Az érrendszeri reguláció hatásaikban és képződésük módjában egymáshoz szorosan kapcsolódó szabályozó ágensek egyensúlyán nyugszik. Az egyes tényezők sajátos szerepüket mindenekelőtt a belső miliő állandóságát biztosító regulációs körökben betöltött helyük szerint kapják meg. A reguláció legvilágosabban értelmezhető és legjobban ismert elemeit a vegetatív, mindenekelőtt a noradrenerg sympathicus rostok rendszere alkotja: az érszűkítő transzmitter hatását részint a szöveti metabolizmus vazodilatátor termékei, részint a klasszikus negatív visszacsatolásos elv alapján működő reflexek tartják a megkívánt egyensúlynak megfelelő korlátok között. Az előbbi mechanizmus a lokális áramlásszabályozásban, az utóbbi a vérnyomás-szabályozásban döntő. Ez azonban korántsem a teljes kép.

A vérkeringés szabályozásának vizsgálatában az utóbbi évtizedekben, de különösen *Furchgott* 1980-as, egyszerűségében csodálatraméltó felfedezése óta (10), fokozódó figyelem fordult az ép véredényeket (valamint a szívet) kibélelő endothelialis sejtréteg felé. Kitűnt, hogy ez a vékony hártya rendelkezvén érzékelő (szenzoros) és jelátvivő (transzduktórikus) funkciókkal is, hatékony értágító ágens(ek) felszabadítása révén jelentős vazodilatátor hatást közvetít mikrokörnyezete: a végrehajtó (effektor) simaizomsejtek felé. Mindez miniatürizált vazodilatátor reflexként is felfogható (26). A legfőbb értágító transzmitternek az EDRF (nitrogén monoxid szabadgyök, NO) tűnik. Sokáig és hiába keresték az értágító mediátor helyi ellentétpárját (31), mígnem éppen egy évtizede egy japán kutatócsoport (melyet egy fiatal Ph. D. hallgató, *Yanagisawa* vezető szerzőként jegyzett) bámulatos gyorsasággal megoldotta a feltételezett vazokonstriktor agonista ágens azonosításának problémáját, kémiai szerkezetükben és legalapvetőbb farmakológiai hatásaikban leírva az endothelineket (49). Ám ezzel – ahogyan a jelentős felfedezések esetén lenni szokott – nem egyszerűen lezárult a véredények regulációjának egy fontos fejezete, hanem újtípusú kérdések sokasága előtt nyílt meg az út.

Az endothelinek felfedezése a homeosztázisos szabályozás elvei alapján régóta várható volt, de ezek az ágensek nem bizonyultak a homeosztázis keretei közé könnyen beilleszthetőnek. A homeosztázis elve a belső miliő változékonyságának minél gyorsabb és minél tökéletesebb visszaszorítását mondja ki szükségességként (3). Ha a miliő egyensúlyát destabilizáló tényezők megzavar-

* Bohnemeier Holger dr. (Berlin), Fazekas Levente dr. (Budapest), Gellér László dr. (Budapest), Horkay Ferenc dr. (Budapest), Juhász-Nagy Sándor dr. (Budapest), Kékesi Violetta dr. (Budapest), Merkely Béla dr. (Budapest), Paul Martin dr. (Berlin), Ruskoaho Heikki dr. (Oulu), Selmeci László dr. (Budapest), Solti Ferenc dr. (Budapest), Szabó Gábor Balázs dr. (Heidelberg), Szabó Tamás dr. (Budapest), Szokodi István dr. (Oulu), Tóth Miklós dr. (Budapest), Turbucz Piroska dr. (Budapest)

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ják, negatív visszacsatolásos szabályozó hurkokon keresztül érvényesülő mechanizmusok állítják vissza az egyensúlyi állapotot. Zavaró tényezők híján eleve egyensúlyi („steady state") helyzetet kell feltételeznünk.

Eléggé nyilvánvaló ugyanakkor, hogy a szabályozásnak a változékonyságot visszaszorító, sőt kizáró módja nem egykönnyen egyeztethető össze más olyan folyamatokkal, melyek éppenséggel az egyensúlyi állapot aktív „perturbációján" keresztül mennek végbe. Ilyenek lehetnek a szerveknek a genetikai kód által lépcsőzetesen vezérelt, tehát mindig átmeneti egyensúlyok egymásutánját feltételező egyedfejlődése (morfogenezis), a szerveknek a tartósan megváltozott terheléshez történő alkalmazkodása (hipertrófia vagy atrófia), valamint a legkülönfélébb kóros állapotok. Ezek többnyire időben elhúzódó folyamatok, ám úgy tűnik, hogy iniciátor tényezőként (noha esetenként váltakozó súlyozással) ugyanazon ágensek is szerepet kapnak bennük mint a gyorsabb homeosztázisos regulációban. Sok esetben csak nehezen mondható meg, különösen valamely újonnan felismert ágens vonatkozásában, hogyan transzformálódik a közvetlenül észlelhető („akut") effektus hosszabb távon érvényesülő – pl. hipertrófiás – jelenséggé, de a szokványostól jelentősen eltérő közvetlen hatások esetén alapos okkal gyanakodhatunk, hogy a szóbanforgó regulátor szubsztancia effektusa az utóbbi szerepkörben döntőbb. Ugyanakkor egy új regulátor ágens hatásmódjának megismerését másként mint pontosan körüljárható közvetlen effektusainak feltérképezésével aligha lehet kezdeni. Az endothelinek esetén ugyanez a helyzet.

A hatóanyag melyet a malac endothelsejt tenyészetből eredetileg izoláltak (endothelin-1, ET-1) homológ peptidek (ET-1, ET-2, ET-3) családja egyik tagjának bizonyult (31). Valamennyiükre jellemző szerkezeti tulajdonságok: 21 aminosavat tartalmaznak; a C-terminális aminosav triptofán; az 1. (N-terminális) és a 15. valamint a 3. és a 11. aminosavakat diszulfid hidak kötik össze; az utolsó hat (16.–21.) aminosav a molekula hidrofób „farokrészét" képezi. A legkarakterisztikusabb és legpotensebb hatást az ET-1 fejti ki, amit az endothelialis sejtek szelektíven választanak el, míg a szervezet többi szövetei (igen kevés kivétellel) szintén szecernálnak endothelineket – a három izoformot együtt, váltakozó arányban.

Az ET-1 mRNS-t kódoló gén közreműködésével képződő 220 aminosav tartalmú preproendothelin az anyavegyülete a proendothelinnek vagy más néven nagy („big") ET-nek, s erről a 38 aminosavból álló, alig hatékony peptidről hasítja le az endothelin konvertáló enzim (ECE) a tulajdonképpeni hatásos molekulát (48). Ez utóbbi a döntő lépés: az ET-1 ugyanis eltérően több más kardio- és vazoaktív peptidtől (pl. az ANP-től, 32) nem tárolódik a sejtben, hanem tüstént szecernálódik mégpedig jórészt „polarizáltan" (abluminálisan). Eme tipikusan parakrin működés teszi, hogy a keringő vér ET-1 szintje csak nagyon közvetetten és tökéletlenül tükrözi a peptid ténylegesen ható koncentrációját. Saját törekvéseink egyik központi mozzanata volt (amint erre a későbbiekben rátérünk), hogy új úton közelítsük meg a peptid effektivitásának a felszabadulás és a hatás parakrin voltából adódó problémáit.

A kívülről bejuttatott (exogén) endothelinekre adott elsődleges válasz az igen intenzív és tartós érszűkület, amely, ellentétben legtöbb presszor ágens (pl. a katecholaminok) hatásával nemcsak a szomatikus vagy zsigeri periférián (4), hanem az ún. életfontos szervek (szív és központi idegrendszer) erein is szembetűnő (31). E peptidek a szervezet valaha is megismert legpotensebb érszűkítő anyagai a hatáserősség következő sorrendjében: ET-1 > ET-2 > ET-3. Két alapvető ET receptort azonosítottak, mindkettő a G-protein kapcsoltságú „receptornagycsalád" (superfamily) tagja hét transzmembrán tartománnyal (domainnel). Közülük az ET_A receptorok dominálnak az ET_B receptorok felett az érsimaizomban és a myocardiumban, míg az endothelsejtekben kizárólag ET_B receptorok találhatók; az előbbi lokalizációban mindkét receptor érszűkületet (ill. a szíven inotrop választ) közvetít, míg az endotheliumban indirekt módon – nitrogén-oxidot és prosztaglandinokat felszabadítva – az ET_B receptorizgalom vazorelaxációt okoz. Szelektív affinitásuk folytán az ET-1–ET_A receptorrendszer és az ET-3–ET_B receptorrendszer két különálló hatástani vonalat jelent (14).

Az ET expressziót több különféle növekedési faktor, citokin (pl. TNF_α, TGF_β), valamint egész sor vazoaktivitással bíró endogén ágens (katecholaminok, angiotenzin II, vazopresszin, trombin, bradikinin stb.) stimulálja – közöttük mind értágító mind pedig érszűkítő hatóanyagok egyaránt vannak, az utóbbiak túlsúlyával (28, 31). Minthogy az ET maga is értónust növelő (presszor) hatóanyag – emellett számos vizsgálat szerint mitogén ágens is – az említett kapcsolatokban a pozitív visszacsatolásos elvű szabályozás lehetősége eleve benne van. Mi több, ez az implicit lehetőség egészen merész távlatú formát ölt abban a rendkívül sajátos visszacsatolási körben, melynek révén az endothel-sejtek ET_B receptoraira ható ET-1 autokrin reguláció révén fokozza az ET-1 gén expresszióját, vagyis a peptid önmaga termelődését erősítheti fel (33). Nem kevésbé elgondolkoztató tény, hogy az ET-1 felszabadulása jelentősen növekszik a myocardiumban lezajló ischaemiás történések során, experimentálisan létrehozott szívischaemiában éppúgy mint koronária-betegségben szenvedő páciensekben, holott a peptid maga is képes szívizom-ischaemia előidézésére (24, 30, 31).

Az ET-1 effektust gátló farmakológiai beavatkozások (peptid- vagy non-peptid szerkezetű receptor antagonisták, ECE inhibitorok, monoklonális antitestek adása) az állatkísérletes vizsgálatok egy jelentős hányadában mérsékelték a szíven az ischaemiás (ill. reperfúziós) károsodást, más vizsgálatokban azonban nem (24, 30). Az ellentmondásos eredményekre racionális magyarázatot egyelőre nehéz adni. Nem kevésbé konfúzus a kép a szisztémás vérnyomás-szabályozás vonatkozásában (14). Az ellentmondásosság mindkét jelenségcsoportban a patofiziológiás szerep melletti és elleni érvek ütközését is jelenti.

Ugyanakkor – teljesen váratlan módon – genetikai vizsgálatokból kitűnt, hogy mind az ET-1–ET_A receptorrendszer, mind az ET_3–ET_B receptorrendszer fontos, noha egymástól eltérő szerepet visz a velőléc-eredetű sejtek embrionális migrációjának irányításában az ontogenezis során. A vonatkozó rendszereket specifikusan érintő „gén kiütés" (knock out) következtében patkányokban egyrészt súlyos craniofacialis malformációk és a brachialis ívet involváló nagyér fejlődési zavarok lépnek fel (ET-1–ET_A rendszer, 23), másrészt a vastagbél

myentericus ganglionjainak hiánya (Hirschprung-betegség-szerű állapot) és a bőr melanocitáinak képződési zavara áll elő (ET_3–ET_B rendszer, 1).

Homozigótákban a fejlődéskárosodás észlelt mértéke az extrauterin élettel nem egyeztethető össze; a heterozigóták egy része túlél (14, 23). Mindazonáltal az ET-génkiütéses patkányok nem bizonyultak hipotenzívnek: ellenkezőleg, vérnyomásuk még valamivel magasabb is mint a normál kontrolloké. Felvetődött, hogy ez a (mérsékelt) hipertónia esetleg az ET_B receptorok kiesésének indirekt következménye lehet oly módon, hogy gyengülnek az egyébként általuk vezérelt endothelialis vazorelaxációs (depresszor) mechanizmusok. Az elvégzett ellenőrző vizsgálatok azonban megcáfolták ezt az – amúgy is erőltetett – magyarázatot (14). A képet tovább bonyolítja az a megfigyelés, hogy a knock out-tal ellentétes beavatkozás, ET-1 génbevitel ugyancsak presszor hatást eredményez (14).

A felsorolt jelenségek csupán kiragadott példák az endothelinek hatásmódjával kapcsolatban észlelt nem várt, sőt ellentmondásos jelenségek sokaságára. A paradox jelenségek halmozódása alapján a hosszabb távra tekintő vizsgálóban erősödik a késztetés, hogy az endothelinek hatásának a biológiai szabályozásban betöltött helyét ne egyedül a homeosztázisos reguláció egyértelmű aritmetikájában keresse, ahol az egyensúly felbillenésének azonnali következménye az ellensúlyi válasz, melynek során az ellentétes hatással bíró ágensek egymás átmeneti túlsúlyát következetesen kiegyenlítik. Kétségtelen, hogy az endothelineket könnyebb valamifajta kórtani szerepkörbe illeszteni mint az élettani szabályozó ágensek közé; ez részben a szokványostól sokban elütő hatástani mintájukból, részben sajátos effektusaik intenzitásából, részben pedig – ez éppen kutatásainak során vált világossá – az effektusaikhoz kapcsolódó egyéb regulátor szubsztanciákkal való szokatlan viszonyukból következik a szabályozás visszacsatolásos köreiben. A biológiai szabályozás ésszerűségébe vetett hit természetesen eleve ellene szól – akár a hatások rövidebb időszakán belül is – az endothelinek tisztán patológiás szerepkörének, joggal, de a hatásmechanizmus rendszerbe foglalása szempontjából (legalábbis a szíven) a patofiziológiai nézőpont felőli megközelítés nagyon is hasznosnak bizonyult. Az endothelinek okkal gyanított részvétele számos humán kórtani folyamatban blokkolóik terápiás alkalmazását ismételten felvetette; a kérdés vonatkozó irodalma ma már igen terjedelmes. Hogy e szerek esetleges klinikai alkalmazása járhat e majd terápiás haszonnal és ha igen, milyen kórképekben, ma még elhamarkodott lenne megjósolni. Kétséges továbbá, hogy az endothelinek legalább megközelítő pontosságú hatástani arculatának megrajzolása nélkül megválasztható-e helyesen a hozzá illeszkedő terápia.

Hazai munkaközösségünk az utóbb említett „arculatmeghatározó", (elsődlegesen a kórtani értelmezést megalapozó) kutatómunka végzésére vállalkozott részint állatkísérletes, részint pedig klinikai vizsgálatok segítségével. A munkaközösség 1992 óta tett észlelései alapján egy szűkebb ám fontos területen, a szívfunkciók és a koszorúér-keringés terén, mostanra már lehetőségünk van saját mérési adatainknak köszönhetően elég világos képet rajzolni a legmarkánsabb hatású endothelin: az ET-1 effektusairól. Az alábbiakban ennek a kutatásnak tömören összegzett áttekintését nyújtjuk. A rendelkezésre álló terjedelem természetesen nem teszi lehetővé az összességükben többszáz kísérletet és humán megfigyelést felölelő egyes vizsgálatsorozatok bizonyítási apparátusának felvonultatását. Legtöbbjükre csak röviden, esetleg csak egy-két mondat erejéig utalhatunk. Valamennyi itt érintett észlelésünket azonban részletesen tartalmazzák már megjelent vagy (kisebb részben) közlésre elfogadott publikációink, melyek közül az irodalomjegyzékben csak a legfontosabbakra hivatkozunk.

Az ET-1 erős vazokonstriktor potenciájának ismeretében a koszorúerekre gyakorolt effektus méltán állítható a peptid kardiális hatásainak előterébe. Kimutattuk (20, 21), hogy közvetlenül az érpályába juttatva (in situ kutyaszív elülső leszálló koronária artériájába; a LAD-ba) ez ET-1 már egyszeri 1 nmol dózisban csaknem teljes „áramláslezárást" okoz (−91 ± 3%-os véráramláscsökkenés), míg a küszöbdózis ennek mintegy századrésze (10 pmol, −11 ± 2%-os áramláscsökkenés). Ennek megfelelően a peptid 10^{-11} és 10^{-9} mol közötti tartományban gyakorlatilag teljes spasztikus dózishatás görbét ír le (21). Folyamatos bejuttatási mód (infúzió) esetén nem csupán a küszöb számszerűsége magasabb (> 30–40pmol/min), hanem kumulatíve a teljes spazmust kiváltó bólus adag két-háromszorosa is bejuttatható mérsékeltebb (30–35%-osat meg nem haladó) koszorúér-szűkület mellett (22, 42); az ágens mintegy „belopható" az érpályába.

A jelenségek ugyanezen vonalába illeszthető tény, hogy a hatás éppen a vérellátást leginkább károsító kritikus tartományában válik rendkívül tartóssá és a dózishatás görbe meredekké: 0,3–0,5 mmol felett az eladdig viszonylag mérsékelt (< 50%) és viszonylag rövid időtartamú (< 2 min) vaszkuláris reakció ugrásszerűen vált át teljes vagy csaknem teljes spazmusba mely – részlegesen ugyan –, de hosszabb időtávon (> 10 min) is fennmarad (20, 21). Másszóval a patológiás jellegűvé provokált vaszkuláris fenomén „explóziószerűen" jön létre, ami a non-lineáris (kaotikus) regulátor rendszerek jellemző vonása. E képbe illeszkedve az ET-1 áramláscsökkentő hatását bármily tartós és intenzív legyen is az, sohasem követi vazodilatátoros irányú átcsapás („reaktív hiperémia"), holott ez a koronária-szűkítő ágensek többségére messzemenően jellemző (19), a legklasszikusabb érszűkítő regulátorok – a katecholaminok – esetén pedig olyannyira törvényszerű, hogy az elsődleges konstrikció látszatra tökéletesen elvész a másodlagos koszorúér-tágulatban. Az utóbbi jelenség magyarázata az, hogy a vérellátás bármilyen eredetű korlátozása tüstént működésbe lépteti a szövetek regulátor metabolitjai (főként az adenozin és inozin) révén a homeosztázisos értágító kompenzációt, másrészt – esetenként – a specifikus vazodilatátoros kompenzációt (pl. katecholaminerg izgalomban a β-adrenoceptor hatást), különösen ha szívserkentéssel társuló effektusról van szó (Az endothelinek egyébként maguk is pozitív inotropok!)

Kézenfekvőnek látszott a feltevés, hogy az ET-1 tartós és intenzív koronária-konstriktor hatásában fontos szerepet játszik a kompenzációs mechanizmusok bénítása, amit vizsgálataink valóban igazoltak. Ezek során bebizonyosodott, hogy a vazodilatátor ágensek képződésének gátlása nem lehet a közvetlen ok, mivel az adenin-nukleozidok felszabadulása a myocardiumból már mérsékeltebb hatású endothelinre is szignifikánsan, erős ET-1 spazmusban pedig nagyságrendileg nő (9, 21), hasonlóan az EDRF (NO) analóg viselkedéséhez (31).

Ezzel szemben a metabolikus koronária autoreguláció hemodinamikai mértékéül szolgáló reaktív hiperémia közepes ET-1 hatás során felére (9), jelentős spazmus során mintegy ötödére esik (20), azaz az endogén nukleozidképződés és nukleozidhatás egymással éppen ellentétes irányban mozdul el.

Ezzel összhangban már ET-1 küszöbhatás során mind az exogén adenozin, mind az exogén inozin kiváltotta koronária-tágulat dózishatás görbéje erőteljesen jobbra tolódik (20). Ugyanígy viselkedik a provokált (intrakoronáriás acetilkolin révén létrehozott) NO hatás is, mely már küszöbszintű ET-1 koronária-szűkület alatt is drasztikusan (kb. ötödére) csökken (20, 41).

Mindeme megfigyeléseinkhez a legfőbb kiegészítést az az adat jelenti amely szerint az adenozin visszaszoríthatja a szívben az ET-1 képződést (45), valamint az a – sokszorosan megerősített – észlelés mely a koszorúér áramlási deficit bármely formáját az ET-1 felszabadulás egyik fő stimulusaként jelöli meg (28, 30). Ezek szilárd tények, ám következményeikben ellentmondásosak. Ily módon felismeréseink a már ismert adatokkal kiegészülve egyszerre jelölnek ki az ET-1 által indukált koronária-szabályozásban pozitív visszacsatolásos (a vazokonstrikció irányában önmagát gerjesztő) körfolyamatot (20), azaz a dilatátor tényezők (adenozin, inozin, NO) hatékonyságának gátlásával felerősített effektivitású fokozott ET-1 felszabadulást a peptid által okozott myocardialis vérellátás csökkenés során, valamint az utóbbival ellentétes konvencionális negatív visszacsatolást, vagyis potenciált endogén adenin nukleozid és NO felszabadulást, melyek továbbmenve akár gátolhatják is az ET-1 képződését (20). A szóbanforgó elemek közül megítélésünk szerint legérdekesebb az ischaemiás negatív feedback egyedülálló gátlása, amit az ET-1-et a humán koronáriaspazmus egyik lehetséges és fontos precipitátorává minősíti.

Mindez ugyanis indokolhatja (ha részmechanizmusaiban nem is tisztázza) azt az általunk elsőként feltárt jelenséget, hogy az ET-1 az áramlási szinttől némileg függő mértékben, de nagyságrendileg azonos módon szűkíti a mesterségesen fixált vérellátás szerint hypo-, normo- és hyperperfundált in situ koszorúereket (20), valamint gyakorlatilag azonos mértékben csökkenti a tartósan ischaemiássá tett (kollaterális-dependens) és normál vérellátású myocardium-zónák vérellátását (20, 21). Másszóval az ischaemiás feedback kimutathatóan elégtelenül funkcionál ET-1 hatás során (19). [E vizsgálatoknál az áramlási jelenségek analízisében igen jó szolgálatot tett a munkacsoportunk által kidolgozott kvantitatív kardiotermográfiás technika alkalmazása a lokális áramlási viszonyok dinamikáját más metodikáknál sokkalta jobban követő nagy tér- és időbeli felbontóképességének köszönhetően (29)].

A lokális értágító mechanizmusok és az ET-1 közötti antagonizmusnak, mindenekelőtt az endogén ET-1/NO közti viszonynak külön speciális jelentősége lehet transzplantált szíven. Kimutattuk, hogy a transzplantáció legkritikusabb akut fázisában (az első 24 órán belül) a heterotranszplantált patkányszív endothelialis eredetű (EDRF-függő) koszorúér-tágító kapacitása súlyosan károsodik: jóval kifejezettebben mint más szívfunkciók (36). Az ET-1 farmakológiai kikapcsolása ebben a fázisban jelentősen javítja a myocardialis vérellátással és az éradaptációval párhuzamban a heterotranszplantált szív mechanikai teljesítőképességét is, bizonyítva az éralkalmazkodás mértékének meghatározó jelentőségét a szívműködés egészére nézve (36).

A különféle regulátor ágensek antagonizmusának szubcelluláris mechanizmusai csak kevéssé ismertek. Minthogy, mint kimutattuk (8), az adaptív koszorúér-tágulatban és az adenin-nukleozid hatásban egyaránt kulcsszerepet játszó ATP-kapuzott membrán K^+-csatorna (K_{ATP}) specifikus farmakológiai blokkolójának: glibenclamidnak szelektív adása után az ugyancsak szelektíven bejuttatott ET-1 szignifikánsan már nem csökkenti tovább az erek kompenzatorikus tágulatra való képességét, noha a potenciált adenin-nukleozid felszabadulás a szívizomból ilyenkor az ET-1-re még számottevően tovább növekszik (9, 20), feltehetően mindkét ágens közös sejtszintű hatástani úton osztozik, azaz az ET-1 is bénítja az ATP-kapuzott eredetű dilatátor mechanizmust. Valószínűsíthető, de még nem bizonyított hipotézisünk szerint (melyet itt nincs mód részleteiben indokolni) ez a gátlás, akárcsak más rendszerekben (9), a koronáriák vonatkozásában is a szubszarkolemmális sejtkompartmentben lejátszódó G_i proteineket involváló történésekhez kötődik (27, 47).

Fenomenológiailag némiképp hasonló, ám intracelluláris mechanizmusát tekintve lényegesen eltérő hatástani átfedés lehet az ET-1 és az angiotenzin II (Ang II) kiváltotta koronária-konstriktor reakciók között, melyek kölcsönhatását az in situ koszorúér-keringésben az emberi kórfolyamatokban köztudottan szeszélyes felléptű koronáriaspazmus modellezésének céljából tanulmányoztuk (19, 22). Kimutattuk, hogy – némiképp a várakozásokkal ellentétben – legkülönfélébb dóziskombinációkban (de mindig a küszöbszintet lényegesen meg nem haladó dózisban!) adott ET-1 és Ang II kumulatív konstriktor hatása a kombinációk túlnyomó többségében szignifikánsan kisebb mint a két ágens külön-külön mért effektusának summált értéke (22), kivéve a tartós Ang II és az ugyancsak tartós ET-1 expozíciónak alávetett preparátumok egy meglehetősen nehezen definiálható csoportját: ezekben a kumulált érszűkítő hatás igen gyorsan és váratlanul extrém fokú spazmusba csap át (19). Mindkét típusú jelenség érthető; az előbbi (konvencionálisabb) jelenség az intracelluláris $[Ca^{2+}]_i$ növekvény behatárolt mértékű maximumára utalhat, ez utóbbi – nyilvánvalóan érdekesebb – jelenség viszont az ET-1 és az Ang II felszabadulása közt kimutatott pozitív feedback kapcsolódás ismeretében (28) akár patogenetikai fontosságú lehet. Bekövetkeztének feltétele egyértelműen egyfajta bifurkáció fellépte a két rokonhatású ágens interaktív hatásterében.

Az ET-1 által előidézhető koszorúeres hatások sokarcúsága tagadhatatlan. Mindez – általánosítva – leginkább úgy jellemezhető, hogy a regulált rendszer az őt hirtelen ért hatásra a szabályozás kezdeti egyensúlyának függvényében meglehetősen szélsőséges állapotokat vehet fel, vagyis kaotikus vonásokat mutat (5). Mint a biológiai szabályozás több más szervrendszert érintő analóg eseteiben (5), a reguláció non-lineáris dinamikájú vonásai párhuzamban jelennek meg a homeosztázis jólismert elemeivel. Bár e két elv sokban különbözik, egymás érvényesülését nem zárják ki, hanem hatásaik következményei kiegészítik egymást. Megállapított tény, hogy a „vegyes", azaz a negatív és pozitív visszacsatolásos hurkokat egyformán tartalmazó rendszerek (amilyen, mint kimutattuk, az ET-1 involvációját feltételező regulációs szisztéma a koronária-keringésben), a kaotikus viselkedés tipikus forrásai (13). A „kimenet", a végső effektus az ad hoc kiindulási állapottól, valamint e szabályozási hurkok finom funkcionális egyensúlyától függ.

Jelenlegi ismereteink az adott területen korántsem elegendő teljességűek ahhoz, hogy az ET-1 hatás ellentmondásosságát minden oldalról megvilágítsák. Jó példa erre a peptid képződé-

sének kétarcúsága szívbetegekben (18, 21). Nyitott szívműtétekre kerülő betegek szívizom-mintáiban tanulmányoztuk az endothelin-1-et konvertáló enzim (ECE-1) expresszióját oly módon, hogy az mRNS extrakciót majd a megfordított transzkripciót követően a minták cDNS tartalmát határoztuk meg kvantitatív polimeráz láncreakciós assay (qPCR) segítségével; a kapott adatokat glicaldehid-foszfát-dehidrogenáz assay (GAPDH qPCR) segítségével standardizáltuk. Mint ismeretes, az ECE-1 aktivitásától függ, milyen rátával képződik a peptid a szervekben, vagyis mekkora az ET-1 endogén hatékonysága. Adataink szerint, ha a betegeknek volt „regenerálódó" infarktusa, náluk az ECE-1 expresszió közel kétszeresnek mutatkozott mint a többi (főként billentyűbetegségben szenvedő) páciensnél ($5{,}8 \pm 0{,}6$ vs $3{,}2 \pm 0{,}8$ fg/ng, ECE/GAPDH, $p < 0{,}01$). Az akut anginás rohamokat elszenvedő betegekkel szembeni egybevetésben ez az arány éppen fordítottnak bizonyult; az anginás betegek ECE-1 expressziója alig több mint fele volt a többi páciensekének (18). Felvetésünk szerint ez arra utal, hogy akut ischaemiás történések (angina) esetén kompenzációs, azaz homeosztázisos mechanizmusok „visszafoghatják" az ET-1 képződését és effektust, míg olyan esetekben ahol az érújraképződés és a regeneratív mechanizmusok jutnak érvényre az ET-1-nek mind potenciális mitogénnek jótékony szerepe megnő, függetlenül a peptid spasztikus hatásától. A vaszkuláris újjáképződés koszorúér-elzáródás után az ontogenetikus, azaz csak korlátozottan homeosztázisos biológiai folyamatokat rekapitulálja (34).

Továbbmenve: mind a hosszabb távú, mind a rövid távú ET-1 effektusok elemzésekor kulcsfontosságú kérdéssé válik az ágensnek a szervezetben ténylegesen ható koncentrációja (31). E kérdés kapcsán vizsgáltuk, hogyan viszonyulnak a pericardialis térben mérhető ET-1 szintek az érrendszer keringő folyadékfázisaiban mérhető szinthez (15, 38). Ennek elemzésére indított magyar kutatóknak az a régebbi, mintegy negyedszázados felvetése (37) mely szerint a pericardialis térben fellelhető ágensek egyszersmind a biológiai szabályozás hatótényezői is, vagyis a szívburokban lévő transsudatum – tartalmát tekintve – nem pusztán a „passzív" folyadékfázis. Az általunk választott megközelítés feltételezhető hasznát erősítette az a tény is, hogy éppen munkacsoportunk mutatta ki: legalább egy peptidhormon, az ANP koncentrációja a pericardialis folyadékban – akár szívműtétre kerülő betegekben (17), akár kísérleti állatban (39) vizsgálva – lényegesen nagyobb mint a vérplazmában, holott az ANP esetén elsődleges funkciója szerint nem parakrin hatásmechanizmus szerinti, hanem „valódi" keringő hormonról beszélhetünk (32). Az ET-1 tartalmat megmérve arra a mennyiségi szempontból meglepő megállapításra jutottunk, hogy a peptid koncentrációjának különbsége a pericardialis tér és a plazma között rendkívül nagy, a kettő aránya nagyságrendileg felülmúlja az ANP esetén észlelt grádienst.

Az emberben nyert értékek: 73 ± 10 vs $3{,}3 \pm 0{,}5$ pg/ml, míg kutyában 853 ± 140 vs $20 \pm 3{,}5$ pg/ml ET-1 (17, 38). Egyedi esetekben közel 10^3-szoros nagyságrendi differencia is mérhető volt az utóbbi speciesben (38); emellett mind emberben, mind kísérleti állatban a pericardialis térben mért ET-1 szintek messze a legmagasabbak mint amilyeneket biológiai folyadékfázisban valaha is észleltek (31). A szívet fedő mesothelium és az endothelium között szoros ontogenetikai rokonság áll fenn (46). Feltételezhetjük továbbá, hogy a pericardialis tér viszonyai (ellentétben a plazmafázissal) megközelítik, vagy legalábbis valamilyen áttétel szerint reálisan tükrözik az ET-1 parakrin funkciója során az erek falában kialakuló lokális koncentrációs viszonyokat annál is inkább, mivel ebben a térben az ET-1 eliminációja (jelzett peptiddel mért felezési ideje) sokkal lassúbb, vizsgálataink szerint kb. csak ötödannyi mint a vérplazmában (17, 38). Kimutattuk, hogy e megnyújtott „hormonális jelenlét" nem magyarázható peptidet inaktiváló neutrális endopeptidáz fékezett aktivitásával a pericardialis térben sem kísérleti állatban, sem pedig emberben (38, 44).

Mindezek alapján nem meglepő, hogy az ET-1 effektust potenciálisan (bár elégtelenül) antagonizáló adenin-nukleozid transzmitterek (adenozin + inozin) pericardialis és plazmabeli koncentrációs viszonyait vizsgálva nagyon hasonló arányokat észleltünk (6, 7) azzal a lényegbevágó különbséggel, hogy a tisztán homeosztázisos elv szerint felszabaduló adenin-nukleozidok pericardialis koncentrációja koronária-betegekben jóval nagyobb mint ischaemiás szívbetegségben nem szenvedő páciensekben (6). A homeosztázisos elvet „meghaladó" ET-1 esetén ilyen elkülönítés eddigi adataink szerint kétséges (44). A pericardialis térben az ET-1 és az adenin-nukleozidok esetleges kölcsönhatásának jövőbeni tisztázása viszont újabb adatokkal szolgálhat az ischaemiás szívbetegségben fennálló kardiovaszkuláris szabályozás természetéről.

Az ET-1 pathogenetikai szerepkörét tekintve nem lenne teljes a kép a peptid intenzív arrhythmogenitásának érintése nélkül, annál kevésbé, minthogy az endothelinek felfedezése időben nagyjából egybeesett a szívritmus szabályozás nem lineáris dinamika szerinti vizsgálatának kezdetével (5, 13), azzal a szemléleti kerettel, melyben – felfogásunk szerint – az ET hatás leginkább elhelyezhető. Továbbra is vitatott azonban, vajon a szívfrekvencia-változások „idősoraiban" megjelenítődő determinisztikus káosz vagy éppen ellenkezőleg: ennek átmeneti (esetleg végleges) kikapcsoltsága, „fázislemerevedése" (phase locking), számítható e az arrhythmogenitás fontosabbik tényezőjének (5). E teoretikusan vitatott pont gyakorlati, experimentális szinten is megközelíthető.

Az a tény, hogy spasztikus hatású nagyobb dózisú ET-1 hirtelen bejuttatva a myocardiumot ellátó érhálózatba súlyos szívritmuszavarok forrása lehet, önmagában nem meglepő (31). Meglepő és újdonságszámba megy viszont munkacsoportunknak az az eredeti (42), és az utóbbi néhány évben sokoldalról elemzett és megerősített (12, 25, 43) megfigyelése, miszerint az ET-1 csekély, a koszorúér-áramlást drasztikusan nem csökkentő dózisa (30–60 pmol/min) a koszorúerekbe tartósan infundálva nagy következetességgel vált ki kamrai tachyarrhythmiát (42), majd egy kritikus időnek (> 30 min) eltelte után akár kamrafibrillációt. Következtetéseink szerint a peptid mérsékelt koronária-spasztikus és arrhythmogen hatása, bár bizonyos fokú mértékben átfedi egymást, fenomenológiailag mégis szétválasztható (25, 42), azaz az arrhythmogen effektus minden valószínűség szerint elsősorban direkt myocardialis jelenségnek tekinthető. Kimutattuk, hogy a kamrai tachyarrhythmia hátterében álló elsődleges elektrofiziológiai jelenség az akciós potenciál megnyúlása és a következményes korai utódepolarizáció (early afterdepolarization, EAD) megjelenése (12, 25). (A szívizom-ischaemia direkt hatása szerint megrövidíti az akciós potenciált!) Feltehető, hogy ez a jelenség, melyet kalcium-antagonista (verapamil) véd ugyan (35), de csak részlegesen, az ET-1 celluláris hatása során aktiválódó másodlagos jelátalakító rendszerek egyidejű involválódá-

sával és többszörös összefonódásával függ össze. Másszóval az ET-1 hatására nem csupán egyetlen vagy néhány, hanem gyakorlatilag valamennyi intracelluláris kardiostimulatív jeltovábbító szisztéma felfokozottan lép működésbe. Minthogy minimális dózisú ET-1 alkalmazásával első ízben sikerült nagy következetességgel ható endogén arrhythmogén szubsztanciát azonosítanunk (42), s minthogy az így kialakult tachyarrhythmia (25) és akciós potenciál diszperzió (12) jelentős valószínűséggel irreverzíbilis kamrafibrillációba torkollik, az ET-1 szóba jöhet az emberben kialakuló, gyakran végzetes ritmuszavarok, a hirtelen szívhalál kiváltójaként (38). Emellett a peptid, vizsgálataink szerint, nem csupán a koszorúér-rendszerbe juttatva, hanem a pericardialis zsákba infundálva is arrhythmogén hatású (11, 16, 40) – bár ez esetben a kamrafibrilláció felléptének valószínűsége valamelyest csekélyebb (38). Megjelenési formáit és kialakulásának időbeliségét tekintve a súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegek életfolyamatát többnyire lezáró ritmuszavarok meglepő hűséggel tükröződnek az ET-1-gel így előidézhető experimentális arrhythmiákban, s az ehhez elégséges intrapericardialis peptidkoncentrációk sem térnek el lényegesen a kísérleti állatok egy részében mérhető maximális szintektől (38). További vizsgálatokat igényel azonban annak eldöntése, valóban játszhatnak e a lokálisan feldúsult endothelinek végzetes szerepet az említett humán kórképek patomechanizmusában.

IRODALOM: 1. *Baynash, A. G., Hosoda, K., Giaid, A. és mtsai:* Interaction of endothelin-3 and endothelin-B receptor is essential for development of epidermal melanocytes and enteric neurons. Cell, 1994, *79,* 1277–1285. – 2. *Bohnemeier, H., Pinto, Y. M., Horkay, F. és mtsai:* Endothelin converting enzyme-1 mRNA expression in human cardiovascular disease. Clin. Exp. Hypertension, 1998, *20,* 417–437. – 3. *Cannon, W. B.:* The Wisdom of the Body. Norton, New York, 1932. – 4. *Dóbi, I., Kékesi, V., Tóth, M. és mtsa:* Endothelin-induced long-lasting mesenteric vasoconstriction: A hypothetical mechanism of non-occlusive intestinal infarction. Acta Chirurg. Hung., 1991, *32,* 199–208. – 5. *Elbert, T., Ray, W. J., Kowalik, Z. J. és mtsai:* Chaos and physiology: deterministic chaos in excitable cell assemblies. Physiol. Rev., 1994, *74,* 1–47. – 6. *Fazekas, L., Horkay, F., Kékesi, V. és mtsai:* Enhanced accumulation of pericardial fluid adenosine and inosine in patients with coronary artery disease. Life Sci., 1999, in press. – 7. *Fazekas L., Horkay F., Kékesi V. és mtsai:* Adenozin és inozin koncentrációjának fokozódása szívkoszorúérbetegek perikardiális folyadékában. Cardiol. Hung., 1998, *27,* 119–124 .– 8. *Fazekas L., Soós, P., Fazekas, R. és mtsai:* Role of K_{ATP} channels in the metabolic adaptation of the coronaries. Adv. Exp. Med. Biol., 1999, in press. – 9. *Fazakas, L., Szabó, T., Barát, E. és mtsai:* Compensation of endothelin-1-induced coronary vasoconstriction. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1998, *31,* S106–108. – 10. *Furchgott, R. F., Zawadzki, J. V.:* The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature, 1980, *288,* 373–376. – 11. *Gellér, L., Merkely, B., Horkay, F. és mtsai:* Electrophysiological effects of intrapericardial infusion of endothelin-1. PACE, 1998, *21,* 151–156. – 12. *Gellér, L., Merkely, B., Lang, V. és mtsai:* Increased monophasic action potential dispersion in endothelin-1-induced ventricular arrhythmias. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1998, *31,* S434–436. – 13. *Glass, L., Guevara, M. R., Shrier, A.:* Universal bifurcation and the classification of cardiac arrhythmias. Ann. NY. Acad. Sci., 1987, *584,* 168–178. – 14. *Hirata, Y.:* Endothelin peptides. Curr. Op. Nephrol. Hypertension, 1996, *5,* 12–15. – 15. *Horkay, F., Laine, M., Szokodi, I. és mtsai:* Human pericardial fluid contains the highest amount of endothelin-1 of all mammalian biological fluids thus far tested. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1995, *26,* S502–504. – 16. *Horkay, F., Szokodi, I., Merkely, B. és mtsai:* Potential pathophysiologic role of endothelin-1 in canine pericardial fluid. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1998, *31,* S401–402. – 17. *Horkay, F., Szokodi, I., Selmeci, L. és mtsai:* Presence of immunoreactive endothelin-1 and atrial natriuretic peptide in human pericardial fluid. Life Sci., 1997, *62,* 267–274. – 18. *Horkay, F., Tóth, M., Bohnemeier, H. és mtsai:* Endothelin converting enzyme-1 gene expression of cardiac surgical patients. Am. J. Hypertension, 1996, *9,* 86A. – 19. *Juhász-Nagy S.:* Érszűkítő tónusszabályozás a koszorúér-keringésben. Ép és kóros reguláció. Scientia, Budapest, 1996. – 20. *Juhász-Nagy, A., Kékesi, V., Fazekas, L. és mtsai:* Uneven flow distribution in the heart induced by endothelin. Adv. Exp. Med. Biol., 1999, in press. – 21. *Kékesi,, V., Tóth, M., Dóbi, I. és mtsai:* Comparison of endothelin-1 induced coronary responses in normal and regionally ischemic hearts. J. Vasc. Res., 1992, *29,* 148–149. – 22. *Kiss, P., Horváth, I., Szokodi, I. és mtsai:* Endothelin does not interact with angiotensin II in the coronary vascular bed of anesthetized dogs. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1998, *31,* S103–105. – 23. *Kurihara, Y., Kurihara, H., Suzuki, H. és mtsai:* Elevated blood pressure and craniofacial abnormalities in mice deficient in endothelin-1. Nature, 1994, *368,* 707–710. – 24. *Lüscher, T. F. (ed.):* The Endothelium in Cardiovascular Disease. Springer-Verlag, Berlin, 1995. – 25. *Merkely, B., Gellér, L., Tóth, M. és mtsai:* Mechanism of endothelin-induced malignant ventricular arrhythmias in dogs. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1998, *31,* S437–439. – 26. *Miller, V. M.:* Interaction between neural and endothelial mechanisms in control of vascular tone. News Physiol. Sci., 1991, *6,* 60–63. – 27. *Miyoshi, Y., Nakaya, Y., Wakatsuki, T. és mtsai:* Endothelin blocks ATP-sensitive K^+ channels and depolarizes smooth muscle cells of porcine coronary artery. Circ. Res., 1992, *70,* 612–616. – 28. *Nayler, W.:* Second Generation of Calcium Antagonists. Springer-Verlag, Berlin, 1991. – 29. *Papp, L., Álló, G., Szabó, Z. és mtsa:* Natural history of acute regional myocardial ischaemia revealed by infrared thermography in the canine heart. Acta Morph. Hung., 1985, *33,* 123–142. – 30. *Pernow, J., Wang, Q. P.:* Endothelin in myocardial ischaemia and reperfusion. Cardiovasc. Res., 1997, *33,* 518–526. – 31. *Rubanyi, G. M., Polokoff, M. A.:* Endothelins: molecular biology, pharmacology, physiology, and pathophysiology. Pharmacol. Rev., 1994, *46,* 325–415. – 32. *Ruskoaho, H.:* Atrial natriuretic peptide: synthesis, release, and metabolism. Pharmacol. Rev., 1992, *44,* 479–602. – 33. *Saito, S., Hirata, Y., Imai, T. és mtsa:* Autocrine regulation of endothelin-1 gene in rat endothelial cells. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1995, *25,* S84–S87. – 34. *Schaper, W., Schaper, J.:* Collateral Circulation: Heart, Brain, Kidney, Limbs. Kluwer Acad. Publ., Boston, 1993. – 35. *Solti, F., Tóth, M., Merkely, B. és mtsai:* Verapamil reduces the arrhythmogenic effect of endothelin. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1998, *31,* S386–387. – 36. *Szabó, G., Fazekas, L., Bährle, S. és mtsai:* Endothelin-A and -B antagonists protect myocardial and endothelial function after ischemia/reperfusion in a rat heart transplantation model. Cardiovasc. Res., 1998, *39,* 683–690. – 37. *Szentiványi, M., Magyar, Zs., Juhász-Nagy, A.:* The physiological role of the epicardium. Acta Physiol. Hung., 1973, *44,* 403–404. – 38. *Szokodi, I.:* Endogenous biologically active peptides (atrial natriuretic peptide, endothelin-1, adrenomedullin) and heart function: experimental and clinical approach. Thesis, Budapest, 1997. – 39. *Szokodi, I., Horkay, F., Kiss, P. és mtsai:* Characterization and stimuli for production of pericardial fluid atrial natriuretic peptide levels in dogs. Life Sci., 1997, *61,* 1349–1359. – 40. *Szokodi, I., Horkay, F., Merkely, B. és mtsai:* Intrapericardial infusion of endothelin-1 induces ventricular arrhythmias in dogs. Cardiovasc. Res., 1998, *38,* 356–364. – 41. *Tóth, M., Kolossváry, E., Kékesi, V. és mtsai:* Subthreshold doses of endothelin attenuate the acetylcholine-induced coronary vasodilation in the dog. J. Vasc. Res., 1992, *29,* 214. – 42. *Tóth, M., Solti, F., Merkely, B. és mtsai:* Ventricular tachycardias induced by intracoronary administration of endothelin-1 in dogs. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1995, *26,* S153–155. – 43. *Tóth, M., Solti, F., Merkely, B. és mtsai:* Bradycardia increases the arrhythmogenic effect of endothelin. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1998, *31,* S431–433. – 44. *Turbucz, P., Kiss, P., Horkay, F. és mtsai:* High pericardial fluid levels of endothelin are not caused by altered neutral endopeptidase activity in cardiac patients. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1998, *31,* S287–289. – 45. *Velasco, C. E., Jackson, E. K., Morrow, J. A. és mtsai:* Intravenous adenosine

suppresses cardiac release of endothelin after myocardial ischaemia and reperfusion. Cardiovasc. Res., 1993, *27*, 121–128. – 46. *Virágh, S., Chalice, C. E.:* The origin of the epicardium and the embryonic myocardial circulation in the mouse. Anat. Rec., 1981, *201*, 157–168. – 47. *Watanuki, M., Horie, M., Tsuchiya, K. és mtsai:* Endothelin-1 inhibition of cardiac ATP-sensitive K^+ channels via pertussis-toxin-sensitive G-proteins. Cardiovasc. Res., 1997, *33*, 123–130. – 48. *Xu, D., Emoto, N., Giaid, A. és mtsai:* ECE-1: a membrane-bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin-1. Cell, 1994, *78*, 473–485. – 49. *Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S. és mtsai:* A novel constrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature, 1988, *322*, 411–415.

(Juhász-Nagy Sándor dr., *Budapest*, Városmajor u. 68. 1122)

FELHÍVÁS

Tájékoztatjuk Önöket, hogy az

Egészségügyi Szakdolgozók 1999. évi XII. Kongresszusa
1999. szeptember 29.–október 2. között Budapesten
kerül megrendezésre.

A kongresszus helyszíne: **Budapest Novotel Kongresszusi Központ** (Budapest XII., Jagelló u. 1–3.)
A kongresszus idei programját műhelymunkára alkalmas prekonferenciák egészítik ki.

A prekonferenciák témakörei **(1999. szeptember 29.):**

A természetgyógyászati tevékenység és az ápolás.
Az ápolási folyamat a pszichiátriai ellátásban.
A kutatásra alapozott ápolás.
Megváltozott asszisztensi szerepek a laboratóriumokban és a diagnosztikai egységekben.
Sürgősségi helyzetek a betegágynál.

A kongresszus témakörei **(1999. szeptember 30.–október 2.):**

„Emlékek a múltunkból" – visszatekintés az elmúlt évek egészségügyi ellátásának a fejlődésére.
„Segítsünk, hogy segíthessenek" – a család szerepe a gondozásban és az ápolásban.
„Mit, hogyan és mennyiért" – minőségbiztosítás és gazdaságosság az egészségügyben.
„Szabályozottság, felelősség és annak határai" – jogi és etikai kérdések a gyakorlatban.
„Egy életen át tanulni" – a szakképzések és továbbképzések trendjei.
„Kihívások az új évezred küszöbén" – csatlakozás az EU-hoz.

A kongresszus szervezőbizottsága pályázatot nyújt be annak érdekében, hogy a kongresszust az Egészségügyi Szakképzési és Továbbképzési Tanács továbbképzési pontszerző eseménynek nyilvánítsa.

A rendezvény házigazdája:
Egészségügyi Szakképző és Továbbképző Intézet
1085 Budapest, Horánszky u. 15.
Tel.: 338-3390, 338-3190, fax: 338-3944
E-mail: eti@mail.datanet.hu

A kongresszus szervezőbizottságának elnöke:
Vízvári László főigazgató

A kongresszus szervezőbizottságának tagjai:
Baukó Mária, Kara Hedvig, Mucha Márkné, Somogyvári Zoltánné, Tóth Károlyné, Vártok Józsefné.

További információ a kongresszus szervezőjénél:
MOTESZ Kongresszus- és Kiállításszervező Iroda
1051 Budapest, Nádor u. 36.
Tel: 311-6687, 312-3807, fax: 383-7918
E-mail: motesz@elender.hu

VÉGRE!

MAGYARORSZÁGON IS KAPHATÓ!

ASPIRIN PROTECT 100 mg

MADE BY BAYER

TOVÁBBI RÉSZLETES INFORMÁCIÓKÉRT KÉRJÜK OLVASSA EL AZ ALKALMAZÁSI ELŐIRATOT, VAGY FORDULJON IRODÁNKHOZ:

BAYER HUNGARIA KFT. 1012 BUDAPEST, PÁLYA UTCA 4-6. TELEFON: 212-1540

Bayer

Laparoszkópos beavatkozások a gyermekurológiában

Nyirády Péter dr., Merksz Miklós dr., Pirót László dr., Altorjay Áron dr.[1], Pelényi Attila dr.[2], Kiss András dr. és Csontai Ágoston dr.

Fővárosi Önkormányzat Heim Pál Gyermekkórháza, Budapest, Urológiai-sebészeti osztály (osztályvezető: Csontai Ágoston dr.)
Sebészeti Osztály (osztályvezető: Tasnádi Géza dr.)[2]
Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Budapest, I. sz. Sebészeti Klinika (tanszékvezető: Kiss János dr.)[1]

A szerzők ismertetik a laparoszkópia történetét, az urológiai sebészetben való alkalmazásának hazai és külföldi fontosabb állomásait. Beszámolnak a gyermekurológiai lehetőségekről. Ismertetik az osztályukon 1995 óta végzett laparoszkópos beavatkozások indikációit, módszerét és eredményeit. 1995. október és 1998. szeptember között 83 laparoszkópos beavatkozás történt. 59 betegben végeztek bal oldali varicokele miatt laparoszkópos vena testicularis ligaturát és 22 betegben 24 nem tapintható here miatt laparoszkópos diagnosztikus beavatkozást. Ebből 9 gyermekben került kivitelezésre az orchidopexia. Ismertetik műtéti eljárásukat. Betegeik szövődménymentesen gyógyultak. 5 gyermek igényelt műtétet követően fájdalomcsillapítót. A műtét időtartama varicokele esetében 15–20 perc, laparoszkópos orchidopexiánál 30–40 perc volt. Az ellenőrző vizsgálatok során egy (1,5%) gyermekben alakult ki hydrokele és egy (1,5%) betegben a varicokele nem szűnt meg.

Kulcsszavak: laparoszkóp, varicokele, rejtettheréjűség

Laparoscopy in paediatric urology. The authors summarise the short history of the laparoscopy, and main steps of its use in international and Hungarian practice of urological surgery. They evaluate the possibility of laparoscopy in paediatric urological practice. Finally, they present their experience with this minimally invasive technique from 1995. Between October 1995 and September 1998, 83 laparoscopic procedures were performed. In 59 patients the vena testicularis were ligated by laparoscopy and in 22 patients 24 non palpable testes were diagnosed and operated. In 9 of the cases laparoscopic orchidopexy was performed. The authors demonstrate their operative technique. All laparoscopic interventions were tolerated well by children and they were treated without any complication. Postoperative pain medication were given for 5 children. The operative time for varix ligation ranged from 15 and 20 minutes, and for laparoscopic orchidopexy from 30 and 40 minutes. The recurrence rate of varicocele was found to be 1.5%, and postoperative hydrocele developed in one patient (1.5%).

Key words: laparoscopy, varicocele, non palpable testis

A gyermekurológia az utóbbi 2 évtizedben jelentős fejlődést mutat mind a kórismézés, mind az ellátás területén. Ebben igen nagy szerepe van az ultrahangvizsgálat mintegy 20 évvel ezelőtt kezdődő elterjedésének. Hozzáférhetővé vált a color Doppler, a computertomographia (CT) és mágneses rezonancia (MR) vizsgálat. Nem elhanyagolható a már csecsemőkorban is használható endoszkópos eszközök gyártása, a percutan technika megjelenése (transrenalis drain behelyezés, vesecysta punctio, és kőműtétek). E töretlen fejlődés jelentős állomásának tekinthetjük a laparoszkóp megjelenését a gyermekkori urológiai betegségek diagnosztikájában és terápiájában. A műtéti beavatkozások biztonságos elvégzését a korszerű aneszteziológiai és intenzív terápiás háttér biztosítja.

A laparoszkóp története századunk elejére nyúlik vissza. Emberben az első hasüregi vizsgálatokat *Jacobeus* (19) végezte az 1900-as évek elején. *Veress János* kapuvári orvos 1938-ban fejleszette ki (36) a mai napig használatos, pneumoperitoneum kialakítására alkalmas, nevéről elnevezett tűt. Az első laparoszkópos cholecystectomia *Mühe* nevéhez fűződik (1985). Hazánkban a nőgyógyászat és a sebészet mellett az urológia is alkalmazni kezdte a laparoszkópot (9, 10, 15, 16, 20, 35). *Kisbenedek és munkatársai* 1989-ben végeztek cryptorchismus miatt diagnosztikus laparoszkópiát (19). Elsőként 1992-ben *Tóth és Holmann* számoltak be sikeres urológiai laparoszkópos műtéteikről (35). *Fél* 1994-ben kismedencei staging lymphadenectomiát (10), 1995-ben *Holmann* nephrectomiát (18) végzett.

A Heim Pál Gyermekkórház urológiai-sebészeti osztályán 3 éve történnek laparoszkópos beavatkozások, kezdetben a sebészeti munkacsoporttal együtt. Az alábbiakban beszámolunk a gyermekurológiai-sebészeti osztályunkon laparoszkóppal végzett diagnosztikus és terápiás eljárásokkal szerzett tapasztalatainkról.

Betegek és módszer

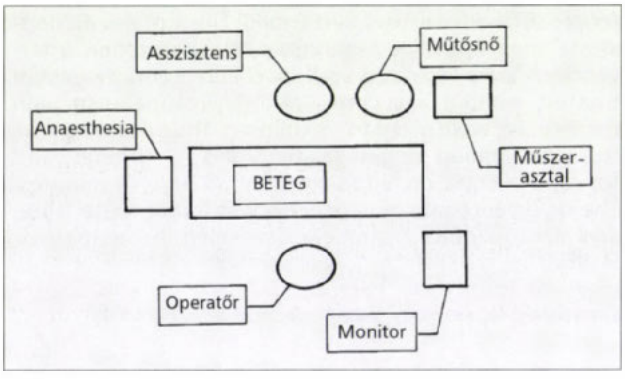
A Fővárosi Önkormányzat Heim Pál Gyermekkórháza Urológiai-sebészeti Osztályán 1995 októbere óta végzünk laparoszkópos urológiai beavatkozásokat.

Indikációk: 1. nem tapintható herék diagnosztikája; 2. intraabdominalis here esetén laparoszkóppal végzett vagy asszisztált orchidopexia; 3. abdominalis helyzetű, hypoplasiás here eltávolítása; 4. klinikai tünetekkel járó varicokele esetén vena testicularis magas lekötése.

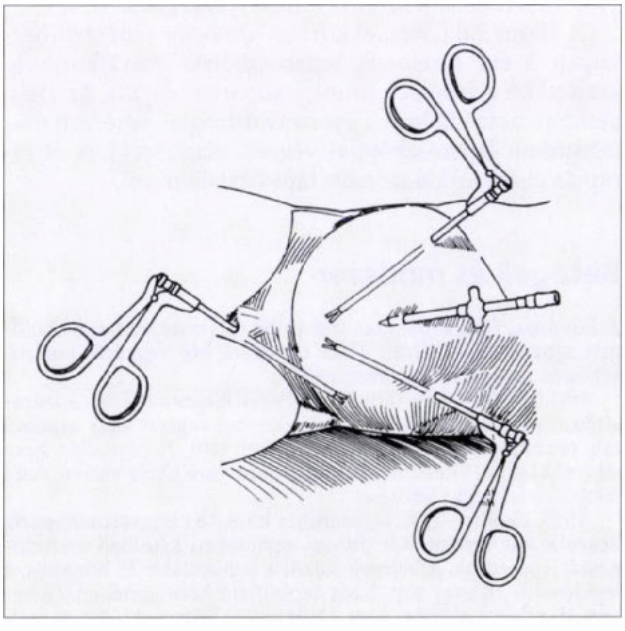
1995. október–1998. szeptember között 81 fiúgyermekben 83 beavatkozás történt. Két fiúban együlésben kétoldali orchidopexiát végeztünk. A betegek közül a legfiatalabb 21 hónapos, a legidősebb 18 éves volt. Nem tapintható here esetében 22 betegünk átlagos életkora 5 év 7 hónap (21 hónap–11 év). A varicokele miatt operált 59 fiú átlag életkora 13 és fél év (7 év–18 év).

Műtéti előkészítés

A betegek a műtétet megelőző nap délutánján kerülnek felvételre osztályunkra. Este könnyű vacsorát fogyasztanak és székletrendezés történik. Ezt követően nem fogyasztanak folyadékot sem. A beavatkozás előtt hólyagjukat kiürítik. Katéter behelyezését nem tartjuk szükségesnek. A laparoszkópia intubációs narkózisban történik, folyamatos EKG monitorizált kapnográffal (27, 32). A gyermek bőrét a sternum processus xyphoideusától combközépig dezinficiáljuk, különösen nagy gondot fordítunk a scrotum fertőtlenítésére. Az izolálást a köldöktől 3–4 haránt ujjnyira cranialisan, oldalt a spina iliaca anterior superior vonalában, caudalisan kettősen végezzük – itt combközépig, illetve a mons pubisig izolálunk. Az operatőr az operálandó oldalhoz képest az ellenoldalon áll. Vele szemben az asszisztens és a műtősnő. A laparoszkópos gépi eszközök – a videoberendezést tartó állvány – a beteg lábánál található *(1. ábra)*. A köldök alatt ejtett kis metszésen Veress-tűn keresztül a hasüreget általában 12 Hgmm-ig CO_2-vel töltjük fel. Az Olympus S5-ös kamerát a 30 fokban tekintő optikával 5-ös porton vezetjük be. Tájékozódunk a hasüregben. A beteget Trendelenburg helyzetbe és ellenoldali irányba forgatjuk. Amennyiben nem tapintható here miatt történik a beavatkozás általában elegendő ez az egy behatolás. A műtét jellegétől függően további segédtrokárt/trokárokat vezetünk be. Saját gyakorlatunkban a két spina iliaca anterior superior és a köldök közötti középpontban. A kliprakó befogadására alkalmas 10-es trokárt az operálandó oldallal ellentétesen helyezzük be *(2. ábra)*.



1. ábra: Műtői felállás



2. ábra: Trokárok helyzete laparoszkópos orchidopexiánál

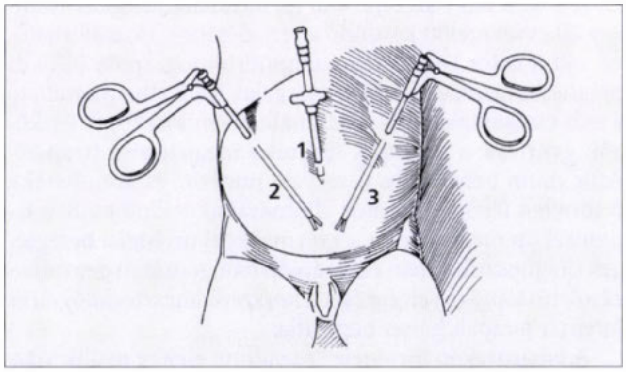
Nem tapintható here

Az eljárás elsődleges célja annak tisztázása, van-e egyáltalán here az érintett oldalon (2). Amennyiben a here és a ductus deferens veleszületett hiánya (agenesia testis) igazolódik, a vizsgálatot befejezzük. Hasonlóképpen járunk el a hasüregen belül vakon végződő ductus deferens (aplasia testis) esetében. Ha herét találunk és orchidopexia mellett döntünk, általában két út áll előttünk: a laparoszkópia befejezése és nyitott műtét végzése, vagy nagyobb endoszkópos tapasztalatot igénylő, laparoszkópos orchidopexia (4). Ekkor első lépés a here mobilizálása. A here burkát az azonos oldali porton bevezetett atraumatikus fogóval megragadjuk és az ellenoldali porton keresztül tompán koagulálás mellett preparálunk. A gubernaculumot kapcsok között átvágjuk, így a here mobilisabbá válik. A here felszabadítását tovább folytatjuk tompán és élesen, vigyázva a herét ellátó ér-, idegképletekre és a ductus deferensre. Amennyiben az érképletek hossza már megengedné a here scrotumba vitelét, de a ductus rövid, a plica umbilicalis medialis klippek közötti átvágása, vagy a here, a plican kialakított nyíláson való áthelyezése értékes centimétereket eredményez. Ha a ductus hossza elégséges, de az érképletek rövidek, nehezebb az operatőr helyzete. Mivel osztályunkon az irodalomból ismert rossz prognosztikai eredmények miatt (8) Fowler–Stevens orchidopexia nem történt, ezt az egyébként technikailag könnyebben megoldható beavatkozást természetesen laparoszkóppal sem végezzük. Az ereket meghosszabbítani nem lehet, de a relatív hosszukat megnövelhetjük úgy, hogy eredésüktől a lefutásukat a lehető legrövidebb úton vezetjük. A peritoneum hátsó falát az erek lefutása mentén felhasítjuk és az ereket medial felé helyezzük. A here mobilizálása, a scrotumon bevezetett negyedik port segítségével történik. Amennyiben a szükséges hosszúságot így sem érjük el a herét a lehető legcaudalisabb helyzetben rögzítjük, és egy év múlva második lépcsőben nyitott műtéttel helyezzük a scrotumba.

A lágyékcsatornába bebukó ductus deferens esetén a diagnózis pontos felállításához segédtrokárt kell bevezetni. Ennek segítségével preparáljuk ki – ellazult hasfal mellett – a vakon végződő ductust, a hypoplasiás, vagy a lágyékcsatornába csúszott kellő méretű herét. A csökevényes herét eltávolítjuk és szövettani vizsgálatra küldjük.

Varicokele

A varicokele miatt indokolt kezelés elvégzése előtt minden esetben hasi és here UH-vizsgálatot végzünk, esetleges retroperitonealis térszűkítő folyamat kizárására. A tág vénák műtét előtti és posztoperatív keringési vizsgálata kórházunkban color Doppler-vizsgálattal történik. A műtét eredményességének és az arteria testicularis intaktságának meghatározására a műtétet megelőzően és azt követően kb. 6 héttel.



3. ábra: Trokárok helyzete laparoszkópos varicokelectomiánál

A műtét menete: A pneumoperitoneum kialakítása és a kamera bevezetését követően megtekintjük a bal oldali inguinalis terület alsó peritonealis áthajlását, melyen keresztül áttetszik a vaskosan tágult bal oldali testicularis véna, a cremaster rostok és tőle medialisan, még külön futva a ductus deferens. Előbb bal oldalon a spina iliaca anterior superior és a köldök közötti távolság felezőpontjánál vezetünk be 5-ös, majd jobb oldalon a klipprakó befogadására alkalmas 10-es portot *(3. ábra)*. A bal

oldalon atraumatikus fogóval megemeljük a peritoneumot a vena testicularistól kissé mediálisan és a canalis inguinalis belső gyűrűjétől 4–5 cm-re. A jobb oldali olló elektrokoagulálás mellett a megemelt redőt „megcsípi". Ezt követően kipreparáljuk a tágult vénát, figyelve arra, hogy az artéria intakt maradjon. A beteget anti-Trendelenburg helyzetbe hozzuk és várunk, míg a herevénák fel nem telődnek. Ekkor a különválasztott tágult vénát atraumatikusan lefogjuk és az asszisztens a bal scrotumfélben lévő visszérből megpróbálja kipréselni a vért (28). Amennyiben a here vénás vérét más kollaterális véna is szállítja, a préseléskor a fő törzs leszorításakor, kitágul. Kollaterális esetén ezt is klippek között átvágjuk.

Posztoperatív ellátás

A műtétek után a betegek pár óra múlva felkelnek. Másnap reggel saját lábukon távoznak. Orchidopexia esetén 3–4 napos fekvés szükséges. Betegeink a műtétet jól viselik, csak néha számolnak be a műtéti sebek enyhe fájdalmáról (mely intraoperatívan lokálisan befecskendezett Marcainnal csökkenthető). Előfordul diffúz hasi diszkomfortérzés, melyet az inszufflálás következtében a hasi izmok megfeszülését követő hasizomláz okoz. Egy hétig otthoni pihenést javasolunk.

Eredmények

Huszonkét betegünkben történt laparoszkópos műtét 24 nem tapintható here miatt (2 gyermekben mindkét oldalt). 12 herét találtunk meg a hasüregben. Három betegben az abdominalis hypoplasiás herét eltávolítottuk. Hat betegben 8 hasüregben lévő herét a herezacskóba pexáltunk laparoszkóppal. Egy gyermekben a diagnosztikus beavatkozás után az orchidopexiát nyitott műtéttel végeztük. 12 további nem tapintható herét vizsgáltunk laparoszkóppal, amikor aplasia, vagy agenesia testis diagnózist állítottunk fel. A 9, scrotumba helyezett here életképes, a rendszeresen végzett ambuláns ellenőrző vizsgálatokon. Átlagos követési idő 7 hónap volt.

Hatvanöt betegben végeztünk bal oldali II. és III. fokú varicokele miatt laparoszkópos vena testicularis ligaturát. Betegeinket rendszeresen ambulánsan ellenőrizzük. Jelenleg leghosszabb utánkövetés 3 év, ez idő alatt 1 (1,5%) serdülőnél találtunk recidívát, ezért 3 hónap múlva scrotalis feltárást végeztünk. A műtétet követően hydrokele egy betegben (1,5%) alakult ki. A műtét után 6 héttel végzett color Doppler here UH-vizsgálaton minden esetben a herében jó keringés volt kimutatható.

Az elvégzett műtétek során súlyosabb műtéti vagy posztoperatív szövődmény nem volt. Három alkalommal a Veress-tű praeperitonealis helyzete miatt CO_2 jutott a hasfal rétegei közé, ezek közül egyben scrotalis emphysema is kialakult. Ez egy gyermekben sem okozott komplikációt. Posztoperatív fájdalomcsillapítást mindössze 5 gyermek igényelt.

Megbeszélés

A gyermekurológiai gyakorlatban a laparoszkópot először a nem tapintható herék diagnosztizálására használták (*Cortesi,* 1976) (2). Indikációs körét viszonylag gyorsan kiterjesztették, főként az urológiai sebészi ellátás terén. Ma már rutinszerűen használják herevisszértágulat esetén a vena testicularis ligaturájára (5, 26, 34). Kiterjedtebb műtétek (nephrectomia, haeminephrectomia, pyelum plasztika, ureterotomia) az arra felkészült gyermekurológiai központokban történik (6, 8, 21, 33, 36). A laparoszkópia kivitelezése nagyobb gyermekben felnőttekéhez igen hasonló. Kisebb (8 év alatti) gyermek esetében figyelembe kell venni, hogy az elülső hasfal és a hasi szervek közti távolság rövid, az eszközök bevezetésénél fokozott óvatossággal kell eljárni. A hashártya elülső fala rugalmas, kevéssé tapad a fasciához, ezért gyakran az eszköz maga előtt tolja, így a CO_2 a praeperitoneumba kerülhet. A vékony hasfal mellett a gáz könnyebben elszökhet, subcutan emphysema alakulhat ki. A húgyhólyag a kismedencéből már közepesen telt állapotban is előbukik, könnyen sérülhet, ezért fontos a hólyag kiürítése műtét előtt. A laparoszkópia legelterjedtebb indikációs területe a gyermekurológiában a nem tapintható herék diagnosztikája (1, 11–14, 31). A laparoszkóp kiválóan alkalmas a hasüregben elhelyezkedő here kimutatására, vitathatatlanul megbízhatóbb, és pontosabb, mint az ismert radiológiai vizsgáló módszerek (UH-vizsgálat, computertomographia, mágneses rezonancia vizsgálat). Könnyen megállapítható a here agenesia is. Retineált heréjűekben a here mintegy 10–15%-ban tapintható (25, 30), sőt e szám még magasabb is egyes szerzőknél (14, 23), minthogy nagyban függ a fizikális vizsgálatot végző orvos jártasságától. Fontos, hogy gyakorlott vizsgáló állapítsa meg a here helyzetét vagy állítsa fel az abdominalis here diagnózisát, és ezzel együtt a laparoszkópia indikációját. Saját, nagy betegcsoporton végzett vizsgálataink során 1195 le nem szállt heréből 124 volt nem tapintható, ez 10,38%-nak felel meg (24). Az arány bemutatása azért fontos, mert a laparoszkópia műtéti indikációja elsődlegesen egyszerű fizikális vizsgálaton alapul. Ahol lényegesen magasabb arányban fordul elő nem tapintható here, fennáll a gyanú, hogy a fizikális vizsgálat nem volt megfelelő. Elengedhetetlen, hogy a beavatkozás előtt az altatott beteg fizikális vizsgálatát ismételjük meg, hiszen az ellazult hasfali izomzat mellett a tapintás sokkal megbízhatóbb leletet ad. Korábban az inguinalis terület és a hasüreg műtéti feltárása volt az elfogadott eljárás nem tapintható here esetén. Egyes szerzők vitatják, hogy mennyire tekinthető teljes értékűnek és a dignózis szempontjából megbízhatónak a lágyékcsatorna feltárása útján a valós anatómiai helyzet megállapítása (3, 22). Véleményünk szerint, amennyiben nyitott processus vaginalis vagy lágyéksérv van az érintett oldalon, akkor a here gyakorta található a hasüregben.

Ha a herét a hasüregben megtaláltuk, és orchidopexia végzése indokolt, azt végezhetjük nyitott műtéttel, illetve laparoszkóp segítségével. Osztályunkon laparoszkóppal történik ezen orchidopexiák nagy része. Az endoszkópos beavatkozások időtartama hosszabb, de végső megoldás tekintetében nagyobb biztonságot nyújt az állandó vizuális kontroll. Agenesia testisnél további teendő nincs. Aplasia esetén a képlet laparoszkópos eltávolítása és szövettani vizsgálat javasolt. Kétoldali hypoplasiás, abdominalisan retineált here esetén orchidopexia indokolt, ha a képletek hossza azt megengedi. Súlyos fokú here hypoplasia (és ellenoldali ép here) esetén megfontolandó a képlet eltávolítása. Intraabdominalis és igen rövid fu-

niculusú herék esetén számos intézetben egy- vagy kétüléses Fowler–Stevens-műtétet végeznek, az a. és v. testicularis átvágásával és a here scrotumba helyezésével (8, 11, 23). Ilyenkor a beavatkozást követően gyakori szövődmény a here elhalása (23), ezért e beavatkozást mi nem végezzük. A kicsiny, vagy nem mobilizálható abdominalis herét eltávolítjuk, a daganatos elfajulás lehetősége miatt.

A varicokele ellátásának számos lehetősége ismert. A laparoszkópos beavatkozásnak előnyei: kellő gyakorlattal könnyen és rövid idő alatt elvégezhető, az optikai rendszer segítségével a műtéti terület alaposan áttekinthető. Vénás kompressziót előidézve, a kollaterális vénák is felismerhetők és elláthatók. Sokan a laparoszkópos ligatura során a vénával együtt az arteria testicularist is átvágják. Vitatott volt, hogy ez a here károsodását okozza-e. Az eddigi megfigyelések arra utalnak, hogy a belső inguinalis gyűrűtől cranialisan végzett átvágás nem jár here atrophiával, ettől distalisan azonban óvakodni kell az arteria átvágásától. A beavatkozások eredményességét varicokele-műtét után recidíva-aránnyal (és felnőttkorban a spermakép javulásával) állapíthatjuk meg. Az eddig ismert eljárások után a recidíva-arányt 20–25%-ban adják meg (8). Ismert, hogy az inguinalis műtétek után főleg gyermekekben gyakran alakult ki hydrokele. Eddig operált betegeinkben egy esetben találtunk recidívát, illetve hydrokelét.

Összegezve, a laparoszkópia a gyermekurológia egyes kórképeiben bizonyítottan nagy előnyt jelent a diagnosztikában és a terápiában. A kisebb műtéti megterhelés, a kis metszések kedvező kozmetikai eredménye, a gyors felépülés, a kevés posztoperatív adandó fájdalomcsillapító alátámasztják a laparoszkópia létjogosultságát. Eredményeinket tekintve hasznosnak és követendőnek tartjuk a módszer alkalmazását.

IRODALOM: 1. *Cortes, D., Thorup, J. M., Lenz, K. és mtsai:* Laparoscopy in 100 consecutive patients with 128 impalpable testes. Br. J. Urol., 1995, *75*, 281–287. – 2. *Cortesi, N., Ferrari, P., Zambardae, E. és mtsai:* Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. Endoscop., 1976, *8*, 33. – 3. *Deans, G. T., O'Relilly, P. H., Brough, W. A.:* Laparoscopy for undescended testes: embryological considerations. Brit. J. of Urol., 1995, *76*, 806–807. – 4. *Docimo, S. G., Moore, R. G., Kavoussi, L. R.:* Laparoscopic orchidopexy in the prunebelly syndrome. Urol., 1995, *45*, 679. – 5. *Donovan, J. F., Winfield, H. N.:* Laparoscopic varix ligation. J. Urol., 1992, *147*, 77. – 6. *Eraky, I., El-Kappany, H. A., Ghoneim, M. A.:* Laparoscopic nephrectomy: Mansoura experience with 106 cases. Br. J. Urol., 1995, *75*, 271–275. – 7. *Esposito, C., Ascione, G., Garipoli, V. és mtsai:* Complications of paediatric laparoscopic surgery. Surg. Endosc., 1997, *11*, 655. – 8. *Fahlenkamp, D., Winfield, H. N., Schönerger, B. és mtsai:* Role of laparoscopic surgery in paediatric urology. Eur. Urol., 1997, *32*, 75. – 9. *Fél P.:* A laparoszkópos pelvinális lymphadenectomia. Magy. Urol., 1995, *7*, 189. – 10. *Fél P.:* A laparoszkópia lehetőségei az urológiában. Magy. Urol., 1998, *10*, 45. – 11. *Ferro, F., Lais, A., Gonzalez-Serva, L.:* Benefits and afterthoughts of laparoscopy for the nonpalpable testis. J. Urol., 1996, *156*, 795. – 12. *Godbole, P. P., Morecroft, J. A., Mackinnon, A. E.:* Laparoscopy for the impalpable testis. Br. J. Surg., 1997, *84*, 1430. – 13. *Gulanikar, A. C., Anderson, P. Á. M., Schwarz, R. és mtsa:* Impact of dignostic laparoscopy in the management of the unilateral impalpable testis. Brit. J. Urol., 1996, *77*, 455–457. – 14. *Hayashi, Y., Mogami, T., Sasaki, S. és mtsai:* Transinguinal laparoscopy for nonpalpable testis. Int. J. Urol., 1996, *3*, 274. – 15. *Hollman, E., Tóth, Cs., Pásztor, I. és mtsai:* Laparoszkópos varicokelectomia. LAM, 1992, *2*, 518. – 16. *Holman E., Salah, M. A.:* Laparoszkópos csomózást helyettesítő új eljárás: „klipp csomó". Magy. Urol., 1995, *7*, 43. – 17. *Holman E., Alkalissy A., Tóth, Cs.:* Laparoszkópos transperitonealis nephrectomia. Magy. Urol., 1995, *7*, 237. – 18. *Holman E., Tóth Cs.:* Laparoscopia az urológiában. Alapítvány a daganat- és kőmentes Magyarországért, Debrecen, 1995. – 19. *Jacobeus, H. C.:* Kurze übersicht über meine Erfahrungen mit der Laparoskopie. Münch. Med. Wschr., 1911, *58*, 2017. – 20. *Kovács G., Győrffy L., Kiss F. és mtsai:* Abdominálisan retineált herék laparoszkópos eltávolítása során észlelt heretumor. Magy. Urol., 1993, *5*, 281. – 21. *Liu, K., K., Yeung, C. K., Lee, K. H. és mtsa:* Ectopic ureter as a cause of wetting: the role of laparoscopy in its management. Aust. N. Z. J. Surg., 1996, *66*, 325. – 22. *Lakhood, K., Thomas, D. F. M., Najmaldin, A. S.:* Is inguinal exploration for the impalpable testis an outdated operation? Brit. J. of Urol., 1996, *77*, 452–454. – 23. *Merguerian, P. A., Mevorach, R. A., Shortliffe, L. D. és mtsa:* Laparoscopy for the evaluation and management of the nonpalpable testicle. Urology, 1998, *51*, 3. – 24. *Merksz, M., Tóth, J.:* Testicular-Epidydimal Fusion Abnormality in Undescended Testis. Int. Urol. Nephrol., 1987, *19*, 179. – 25. *Merksz M.:* A hereleszállás zavarai és andrológiai jelentőségük. In: Klinikai Andrológia. Szerk.: Papp Gy. Medicina, Budapest. 1999. – 26. *Mischinger, H. J., Colombo, T., Rauchenwald, M. és mtsai:* Laparoscopic procedure for varicocelectomy. Br. J. Urol., 1994, *74*, 112–116. – 27. *Monk, T. G., Weldon, B. C.:* Anaesthetic considerations for laparoscopic surgery. J. Endourol., 1992, *6*, 88. – 28. *Nyirády, P., Pirót, L., Altorjay, Á. és mtsai:* Diagnostic tools for laparoscopic varicocele operation - a chance to prevent recurrence. Brit. J. Urol., 1998, *81*, 2, (Suppl.), 67. – 29. *Papp, Gy., Abdulla, M.:* Diagnosis and therapy of varicocele. Fertility aspects. Acta Chir. Hung., 1987, *28*, 271. – 30. *Perovic, S., Janic, N.:* Laparoscopy in the diagnosis of non-palpable testes. Br. J. Urol., 1994, *73*, 310–313. – 31. *Silber, S. J. és Cohen, R.:* Laparoscopy for cryptorchidism. J. Urol., 1980, *124*, 928. – 32. *Sosa, R. E., Wingram, J., Poppas, D. és mtsai:* Physiological considerations for laparoscopic surgery. J. Endourol., 1992, *6*, 85. – 33. *Tan, H. L., Roberts, J. P.:* Laparoscopic dismembered pyeloplasty in children: preliminary results. Br. J. urol., 1996, *77*, 909–913. – 34. *Tan, S. M., Ravintharan, T., Lim, P. H. C. és mtsa:* Laparoscopic varicocelectomy: technique and results. Br. J. Urol., 1995, *75*, 523–528. – 35. *Tóth Cs., Holman E., Pásztor I. és mtsai:* Laparoszkóppal vezérelt percutan kőeltávolítás kismedencei distópiás veséből. LAM., 1992, *2*, 738. – 36. *Veress, J.:* Neues Instrumet zur Ausführung von Brust oder Bauchpunktionen. Dtsch. Med. Wochenschr., 1938, *41*, 1480. – 37. *Wilson, B. G., Deans, G. T., Kelly, J. és mtsa:* Laproscopic nephrectomy: initial experience and cost implications. Br. J. Urol., 1995, *75*, 176–280.

(Nyirády Péter dr., *Budapest*, Üllői út 86. 1089)

Recepciós munkakörbe

II. kerületi egészségcentrumba jó megjelenésű, egészségügyi gyakorlattal rendelkező hölgyet keresünk

ÉRDEKLŐDNI A 267-2469-ES TELEFONSZÁMON LEHET

Hemodialízist kísérő folyadéktér változások nyomon követése multifrekvenciás bioelektromos impedancia analízissel

Pátri László dr.[1], Karátson András dr.[2], Kollmann Erzsébet dr.[1], Németh Zsuzsanna dr.[1] és Sulyok Endre dr.[1]

Baranya Megyei Kerpel-Fronius Ödön Gyermekkórház, Pécs (igazgató: Sulyok Endre dr.)[1]
Fresenius M. C. Dialízis Centrum, Pécs (igazgató: Karátson András dr.)[2]

A bioimpedancia egyszerű, noninvazív módszer a testösszetétel mérésére. Célunk volt, hogy krónikus uraemiás, hemodializált betegekben vizsgáljuk a hemodialízissel járó folyadékváltozások hatását a mért impedancia jellemzőkre, kapcsolatot keressünk a multifrekvenciás impedancia analízis által nyert adatok és az ultrafiltrátum volumene között, valamint adatokat nyerjünk a víztereknek a kezelés hatására létrejövő változásaira. Méréseinket 19, átlagéletkorukat tekintve 36,7 éves betegeken végeztük, a hemodialízis előtt, és azt követően. A dialízis után valamennyi mérési frekvencián (1, 5, 10, 50, 100 kHz) szignifikánsan emelkedett impedancia értékeket mértünk ($p < 0,001$). A betegek testtömegváltozása (x) és az 50 kHz frekvencián mért ellenállás változása (y) közt fordított korrelációt állapítottunk meg: $y = 8,4830–2,1850x$ ($r = 0,7167$, $p < 0,01$). Az impedancia analízissel (BIA) számított összvíztartalom $38,47 \pm 8,567$ literről (56,07%) $35,06 \pm 8,045$ literre (52,80%) csökkent ($p < 0,001$), az extracelluláris tér csökkenése $15,76 \pm 2,992$ literről (22,97%) $14,06 \pm 2,736$ literre (21,17%) ugyancsak szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,001$). A számított összvíztartalom-változás (x) és a testtömegváltozás (y) közötti kapcsolat a következőnek adódott: $y = -0,5590 + 0,5864x$ ($r = 0,4898$, $p < 0,05$), az impedancia analízis esetünkben 55%-kal túlbecsülte a folyadékleadás mértékét. A két érték közötti eltérésért jelentős részben a hemodialízis során extra- és intracelluláris tér között feltételezett folyadékmozgások tehetők felelőssé.

Kulcsszavak: hemodialízis, bioelektromos impedancia analízis, összvíztartalom, extracelluláris folyadéktér

Changes in body fluid compartments estimated by multifrequency bioimpedance analysis in patients treated by haemodialysis. Bioimpedance is a simple non-invasive method of assessing body composition. The aim of this study was to investigate the effect of changes in body fluid related to haemodialysis on measured bioimpedance parameters, to determine correlation between bioimpedance data and the volume of ultrafiltratum, and to collect data on alterations of body fluids resulting from a treatment. Measurements were done on 19 patients (mean age 36,7 years) prior to and after haemodialysis. After dialysis we found significantly higher impedance values on each measured frequency (1, 5, 10, 50, 100 kHz) ($p < 0,001$). An inverse correlation was found between the changes in body weight (x) and resistance at 50 kHz (y): $y = 8,4830–2,1850x$ ($r = 0,7167$, $p < 0,01$). Total body water calculated by bioimpedance analysis (BIA) decreased from $38,47 \pm 8,567$ litres (56,07%) to $35,06 \pm 8,045$ significantly ($p < 0,001$), and the reduction of extracellular water proved to be also significant [from $15,76 \pm 2,992$ litres (22,97%) to $14,06 \pm 2,736$ litres (21,17%), $p < 0,001$]. The relationship between the change in calculated body water (x) and the volume of ultrafiltratum (y) is: $y = -0,5590 + 0,5864x$ ($r = 0,4898$ $p < 0,05$), bioimpedance in our study overestimated the fluid loss by 55%. The intradialytical shifts between extra- and intracellular spaces might be responsible for the difference in the two values.

Key words: haemodialysis, bioelectrical impedance analysis, total body water, extracellular water

A multifrekvenciás bioelektromos impedancia analízis (MFBIA) modern módszer a test folyadéktereinek gyors, noninvazív vizsgálatára.

E paraméterek meghatározására alkalmazott hagyományos módszerek (pl. antropometria, D_2O-, ^{18}O-izotóp, bróm- vagy radiosulfat hígulás) mellett újabban mind szélesebb körben nyert létjogosultságot. Ehhez korábban is ismertek voltak az elméleti alapok, de technológiai akadályok miatt csak a 80-as évektől nyílt mód alkalmazásának kiterjesztésére (2, 11, 22, 34, 35).

A BIA mérések elve, hogy adott vezetőrendszer váltakozó árammal szembeni, körfrekvencia függő ellenállása (impedanciája, Z) és adott vezető térfogata között matematikailag leírható viszony áll fenn (16, 25, 29).

Az L hosszúságú henger esetén az impedanciát a következő összefüggés írja le: $Z = \sigma \cdot L/A$, ahol σ a fajlagos ellenállás, L a vezető hossza, A a vezető keresztmetszete. Tekintve, hogy a vezető térfogata $V = A \cdot L$, a képlet behelyettesítésével és átrendezésével adott biológiai egység térfogatához jutunk. $V = \sigma \cdot L^2/Z$. A biológiai szövetekben a Z impedancia rezisztív (ohmikus, R) és kapacitív (reaktans, Xc) ellenállásokból tevődik össze, amelyek döntően függenek a víz és ionmennyiség nagyságától és eloszlásától (5, 15, 21, 26). A poláros membránproteinek a lipid bilayerrel együtt kapacitív ellenállásként viselkednek. Alacsony mérési frekvencia esetén a sejtmembrán magas kapacitása miatt szigetel, ekkor az extracelluláris tér határozható meg, a szignálfrekvencia emelése pedig az intracelluláris tereket is mérhetővé teszi (27, 33, 41).

Rövidítések: BIA = bioelektromos impedancia analízis; MFBIA = multifrekvenciás bioelektromos impedancia analízis; R = ellenállás (rezisztencia); Xc = reaktancia; Z = impedancia; σ = fajlagos ellenállás; TBW = összvíztartalom; ECW = extracelluláris folyadéktér

Az elektromos paraméterekből (ellenállás, impedancia, reaktancia, kapacitás, fázisszög) populációspecifikus képletekkel kiegészítő változók (életkor, nem, testtömeg, testfelszín) esetleges felhasználásával jutunk el az élettani változókhoz (8, 12–14, 32, 37). Ennek alapján a BIA alkalmasnak bizonyult a folyadékháztartás és tápláltság változásainak nyomon követésére számos pathologiás körülmény között: említhetjük a legkülönbözőbb okokból létrejött alultápláltságot és annak terápiájának követését (1, 17, 38), vagy a folyadékháztartás heveny zavarait (18, 23). A krónikus vesebetegség a hemodialízist jellemző folyadékmozgások (4, 7, 9), hemodinamikai sajátosságok, táplaltsági jellemzők (3, 6, 17, 20, 45) miatt számos kérdést vet fel, amik megválaszolásához a MFBIA jelentős eszköz lehet (18, 19, 24). Vizsgálataink során arra a kérdésre kerestük a feleletet, hogy az impedancia értékek hogyan módosulnak a hemodialízis hatására, a mért paraméterek és az ultrafiltrátum mennyisége között milyen kapcsolat áll fenn, és ezen adatok segíthetnek-e a klinikai állapot jobb megítélésében, a terápia hatékonyabbá tételében.

Betegek és módszer

Vizsgálatainkat a Pécsi Fresenius M. C. Dialízis Központ és a Baranya Megyei Kerpel-Fronius Ödön Gyermekkórház betegein végeztük. Valamennyien chronicus uraemiás betegek voltak, 16 és 55 év közöttiek, az átlagéletkor 36,7 év, a testmagasság 166,8 ± 10,92 cm volt. A nemek aránya közel azonos (10 nő, 9 férfi) volt. A vizsgálatokra az Etikai Bizottság jóváhagyását követően, a betegek felvilágosítása után került sor. A dialízist standard 138 mmol/l Na, 102 mmol/l Cl, 32–34 mmol/l $NaHCO_3$ koncentrációjú oldattal végeztük, mely diabeteseknél 1,0 g/l glucose-t tartalmazott, a nem diabeteseknél pedig cukormentes volt. Na- és ultrafiltráció profilozás történt. A betegek hyperozmoláris oldatot, illetve gyógyszert nem kaptak. A hemodialízis során a betegek a szokásos étkezésben részesültek (2–3 dl folyadék + 2 szendvics). Ezt, illetve a < 500 ml/nap diuresist, a kezelés időtartamára eső 100–150 ml perspirációt a szükséges ultrafiltrációnál 400–500 ml rászámításával vettük figyelembe. Az impedancia analízist megelőzőleg és a dialízist követően a betegek gravimetriás súlymérését végeztük el, a fentieket figyelembe véve ez a különbség jelentette esetükben az ultrafiltrátum mennyiségét. Az impedancia vizsgálatot 8–16 óra között konvencionális módon (legalább két órával étkezés után, nem vezető felületen, 10 percnyi abdukált végtagokkal történő fekvést követően) jobb kéz hátra a 3. metacarpus, a radiocarpalis ízület fölé, a jobb lábra, a 3. metatarsus fölé, valamint a bokaízület magasságában elhelyezett 5 cm^2 átmérőjű LecTec Tracets 3000 típusú egyszerhasználatos felszíni elektródokkal végeztük (16, 30, 31, 35). A vizsgálatokat Dietosystem Human-IM Scan készülékkel (Dietosystem s.r.l. Milano, Olaszország) hajtottuk végre, amely 800 μA áramerősséggel, alacsony (6 V) feszültséggel, 300 Hz–100 kHz frekvenciatartományban mér. A nyert adatokból [impedanciaértékek 1–5–10–50–100 kHz-nél, ellenállás 50 kHz-nél, Xc (reaktancia), fázisszög] az összvíztér és az extracelluláris víztartalom számításához *Deurenberg és mtsai* képleteit használtuk fel (15).

$$TBW_{(liter)} = 0{,}37640\ H^2/Z_{50} + 0{,}1753\ W - 0{,}11A + 2{,}83S + 6{,}533$$

$$ECW_{(liter)} = 0{,}23413\ H^2/Z_5 + 4{,}2$$

ahol H a testmagasság cm-ben, Z_{50} és Z_5 a mért impedancia ohmban 50 és 5 kHz frekvencián, W a testtömeg kg-ban, A az életkor években (15, 34). A férfiak és nők eltérő folyadéktartalmát jelzi az S változó, melynek értéke férfiakban 0, nőkben 1. A statisztikai analízist Student t-próbával végeztük el.

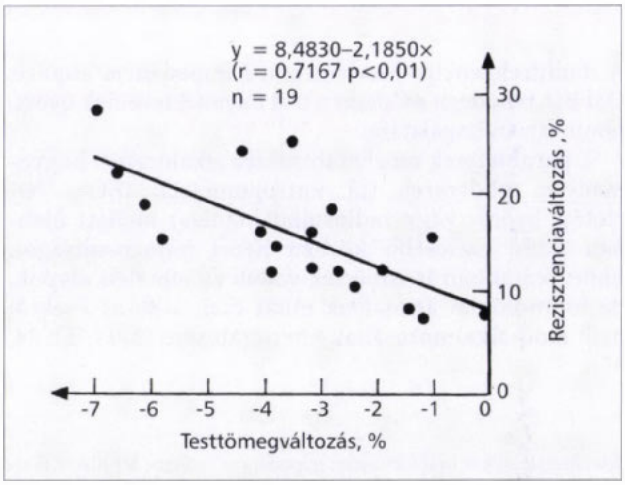
Eredmények

A hemodialízis során diffúzióval és ultrafiltrációval távozó folyadékmennyiség elektromos szempontból a vezetőképesség csökkenéseként jelenik meg, ezért valamennyi mérési frekvencián a dialízist követően az indulási értéket jelentősen meghaladó impedanciaértékeket találunk *(1. táblázat)*. Az ellenállás értékében is jelentős növekedés volt megfigyelhető, a reaktancia esetében ugyancsak. Klinikai szempontból nagyobb jelentőségű kérdés, hogy a testtömeg és a rezisztenciának a megváltozása között milyen kapcsolat áll fenn. A rezisztencia emelkedése (y) és a testtömeg csökkenése (x) között szignifikáns, fordított korrelációt állapítottunk meg: $y = 8{,}4830 - 2{,}1850x$ ($r = 0{,}7167$, $p < 0{,}01$). Az *1. ábra* mutatja, hogy minél nagyobb a dialízis során a testtömegvesztés, tehát minél nagyobb az ultrafiltrátum mennyisége, annál nagyobb a várható emelkedés a rezisztenciában. Bizonyos szerzők pl. *Talluri és Maggio* e kapcsolat alapján egyfajta biagram elkészítését is javasolják, hiszen ez egyben segítséget adhat az ideális szárazsúly becslésére is (40).

1. táblázat: Impedanciaparaméterek és vízterek számított térfogata dialízis előtt és után (n = 19)

Paraméter		Hemodialízis előtt (átlag ± SD)	Hemodialízis után (átlag ± SD)
Testtömeg	(kg)	68,6 ± 18,11	66,4 ± 18,17***
$Impedancia_{1\ kHz}$	(ohm)	679 ± 91,4	766 ± 88,4***
$Impedancia_{5\ kHz}$	(ohm)	582 ± 72,0	686 ± 89,5***
$Impedancia_{10kHz}$	(ohm)	558 ± 73,2	658 ± 92,1***
$Impedancia_{50\ kHz}$	(ohm)	502 ± 75,2	580 ± 90,1***
$Impedancia_{100\ kHz}$	(ohm)	472 ± 71,1	544 ± 86,0***
Rezisztencia	(ohm)	498 ± 73,8	578 ± 90,3***
Reaktancia	(ohm)	33,25 ± 7,160	43,29 ± 8,214***
TBW	(liter)	38,47 ± 8,567	35,06 ± 8,045***
	(%)	56,07	52,80
ECW	(liter)	15,76 ± 2,992	14,06 ± 2,736***
	(%)	22,97	21,17

TBW = összvíztartalom literben és a testtömeg százalékában
ECW = extracelluláris folyadéktér literben és a testtömeg százalékában
*** $p < 0{,}001$



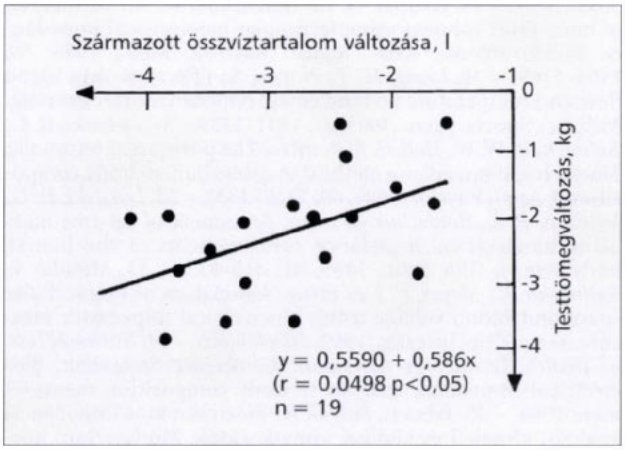
1. ábra: Rezisztencia (ohm) és testtömeg (kg) változásának kapcsolata

A számított összvíztartalom 38,47 ± 8,567 literről (56,07%) 35,06 ± 8,045 literre (52,80%) csökkent ($p < 0,001$), az extracelluláris tér 15,76 ± 2,992 literről (22,97%) 14,06 ± 2,736 literre (21,17%) ($p < 0,001$).

A betegekben az ultrafiltrátum mennyisége átlagosan 2,20 kg-nak adódott, míg a BIA összvíztartalom számítások 3,41 kg-os átlagot mutattak, ami azt jelenti, hogy a MFBIA esetünkben max. 55%-kal túlbecsülte a csökkenést. Ugyanakkor az extracelluláris tér csökkenése (1,70 kg) alulmaradt a testtömegváltozás fokának.

Vizsgáltuk azt az összefüggést, ami a BIA-val becsült folyadékmennyiség-csökkenés (x, TBW) és a gravimetriával mért testtömeg-változás (y) között fennállt *(2. ábra)*: $y = -0,5590 + 0,5864x$ ($r = 0,4898$, $p < 0,05$).

Az általunk vizsgált betegekben az extracelluláris tér csökkenése nem korrelált a dializált betegeken a testtömeg csökkenésével ($r = 0,0978$), csupán az összvíztartalomnál volt ez megfigyelhető.



2. ábra: A mért testtömeg és BIA alapján származtatott összvíztartalom változásának kapcsolata

Megbeszélés

Az összvíztér meghatározása a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében igen nagy jelentőségű a klinikai állapot pontos megítélése szempontjából. A problémát az jelenti, hogy a klasszikus hígulásos módszerek invazívak, tudományos centrumokhoz kötődnek, akárcsak a hidrosztatikus testtömegmérés is. A BIA egyszerű és gyors módszert kínál arra, hogy az összvízteret meghatározzuk (34). Az általunk végzett vizsgálatok szerint az összvíztér számított változását az ultrafiltrátumot meghaladónak találtuk a dialízis során, ez a különbség átlagosan 1,21 liternek adódott, ami 55%-nak felelt meg. Az irodalomban azt találtuk, hogy a BIA alapján számított folyadékveszteség, beteganyagtól is és vizsgálati technikától függően akár 14–70%-kal is túlbecsülhette a folyadékvesztés mennyiségét (23). Ennek az okai összetettek: *1.* A dializált betegekben az élettanitól lényegesen eltérő folyadékviszonyok állnak fenn (28). Ez azt jelenti, hogy amíg a normál populációban az ellenállás közel 85%-át kitevő végtagokban a folyadékterek közötti vízmegoszlás egyenletes, a specifikus biológiai szövetre jellemző vezetőképesség konstansnak tekinthető, addig ezekben a betegekben az individuálisan és pillanatnyilag is különböző fokú oedema (18) szerepet játszhat a megoszlás egyenetlenségeiben (33, 41, 43). *2.* Az oedema jelenléte is azt bizonyítja, hogy kóros a víznek a folyadékterek közötti megoszlása. A testhelyzettől függő folyadék redisztribúció pontatlan méréskivitelezés esetén jelentős veszteséget okozhat az ellenállásban, mint méréstechnikai akadály megnehezítheti a kivitelezést. Azonban meg kell jegyezni, hogy az ohmikus és kapacitív ellenállásnak is karakterisztikus változása zajlik le a dialízis során, amennyiben mindkettő a dialízist követően jelentősen megemelkedik, és csupán a következő 3–6 óra között tér vissza a nyugalmi szintre (36), utalva az ebben az időben lezajló redisztribúció folyamatára.

A reaktancia (Xc) változása a sejtmembrán aktív részvételét tükrözi. Ismert, hogy a krónikus vesebetegség bizonyos esetei (pl. diabeteses nephropathia) és a dialízis folyamata maga is egyes membránranszport folyamatok megváltozásával járnak (10, 42). *Spotti és mtsai* (39), valamint *de Lorenzo és mtsai* (9) adatai ezzel szemben azt támasztják alá, hogy közvetlenül a dialízis után is pontos, a deutérium-oxidos hígulásos mintától és az ultrafiltrátum mennyiségétől nem eltérő meghatározás is végrehajtható. A testtömeg változása (y) és a BIA-val számított változás (x) közötti kapcsolatot számos irodalmi adat igazolja: Wu és munkatársai: $y = 0,8440 + 0,4520x$ és más beteganyagon: $y = 0,5880 + 0,8410x$ összefüggésről számolnak be (43, 44).

Az általunk nyert kapcsolat a mérési tartományban a kettő között helyezhető el. *3.* Az impedancia nem függ ugyan az urea, a kreatinin, az elektrolit szintektől, de ezek együttes hatása már befolyásolhatja a mért ellenállást (23, 24). *4.* A BIA esetében ügyelni kell arra is, hogy specifikus ellenállást jelentősen befolyásolhatja a hőmérséklet, tehát rendkívül fontos, hogy a méréseket a bőrerek állapotát nem befolyásoló hőmérsékleten végezzük el (30, 31).

Klinikai szempontból egyik legfontosabb kérdés, hogy az ellenállás, testtömeg, ill. az ideális testtömeg becslésére a BIA jelenthet-e tényleges segítséget. Az eredményekben már szóltunk róla, hogy a testtömegváltozás és a rezisztencia százalékos emelkedése között szoros fordított korreláció áll fenn.

A *Talluri és Maggio* által (40) derékszögű koordinátarendszerben a fázisszög és reaktancia kapcsolatából szerkesztett biagram lehetővé teszi, hogy becsülhetővé váljon a testtömeg áltlagos várható változása és az ennek megfelelő reaktancia-emelkedés. Ebből következik hogy a betegre jellemző száraz súlyhoz hozzárendelhető egyfajta emelkedés, tehát adatokkal támaszthatjuk alá, hogy a dialízis előrehaladtával a beteg ezt mennyire közelíti meg. Mindazonáltal a kóros testösszetételre tekintettel ez individuális megítélést igényel.

Összegzésképpen azt mondhatjuk, hogy az impedancia analízis a dializált betegekben új, noninvazív módszer, amely populáció specifikus képletek felhasználásával segíthet a folyadék változások megbecsülésében. Az extra- és az intracelluláris tér közötti jelentős folyadék eltolódások, a betegek patológiás szövetösszetétele azonban óvatosságra intenek és szükségessé teszik, hogy a folyadékterekre ismételten, a dialízist követően a redisztribúciós idő előrehaladtával és leteltével is ellenőrző vizsgálatokat végezzünk. Ugyanakkor perspektivikus eszközt jelenthet az ideális testtömeg előrejelzésére.

Vizsgálataink nem terjedtek ki a tápláltsági jellemzők megállapítására, de irodalmi adatok alapján elmondható, hogy a BIA jól alkalmazható a tápláltsági állapot, a katabolizmus fokának a nyomon követésére, a szervezetben végbemenő átépülések detektálására (32). Az általunk végzett vizsgálatok több szempont kapcsán is arra utalnak, hogy valóban komoly eltolódásokkal kell számolni az extra- és intracelluláris tér között. Ezt alátámasztani látszanak a következő tények: a membránkapacitás jelentős változásai, illetve az extracelluláris tér vártnál alacsonyabb fokú, a testtömegváltozással nem korreláló csökkenése.

Köszönetnyilvánítás: Ezen tanulmányt az OTKA T 030673 pályázata és a „Vesebetegek ellátásának fejlesztéséért alapítvány" támogatta.

IRODALOM:

1. *Adami, G. F. Marinari, G., Gandolfo, P. és mtsai:* The use of bioelectric impedance analysis for monitoring body composition changes during nutritional support. Surg. Today., 1993, *23,* 867–870. – 2. *Barnett, A., Bagno, S.:* The physiological mechanisms involved in the clinical measure of phase angle. Am. J. Physiol., 1936, *114,* 366–382. – 3. Blagg, C. R.: Importance of nutrition in dialysis patients. Am. J. Kidney Dis., 1991, *4,* 458–461. – 4. *Bazzato, G., Scanferla, F.:* Assessment of the best compatible dialysis system: feasible application for bioelectrial impedance. Int. J. Artif. Organs., 1995, *18,* 712–715. – 5. *Cha, K., Chertow, G. M., Gonzalez, J. és mtsai:* Multifrequency bioelectrical impedance estimates the distribution of body water. J. Appl. Physiol., 1995, *79,* 1316–1319. – 6. *Chertow, G. M., Lowrie, E. G., Wilmore, D. W. és mtsai:* Nutritional assessment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. J. Am. Soc. Nephrol., 1995, *6,* 75–81. – 7. *Colin, H., Jones, S. W., Smye, C. G. és mtsai:* Exracellular fluid volume determined by bioelectric impedance and serum albumine in CAPD patients. Nephrol. Dial. Transplant., 1998, *13,* 393–397. – 8. *Chumlea, W. C., Baumgartner, R. N., Roche, A. F.:* Specific resistivity used to estimate fat free mass from segmental body measures of bioelectric impedance. J. Clin. Nutr., 1988, *48,* 7–12. – 9. *De Lorenzo, A., Deurenberg, P., Andreoli, A. és mtsai:* Multifrequency impedance in the assessment of body water losses during dialysis. Ren. Physiol. Biochem., 1994, *17,* 326–332. – 10. *de Châtel R., Mogyorósi A., Ziyadeh F. N.:* A diabeteses nephropathia diagnosztikájának és terápiájának aktuális kérdései. Orv. Hetil., 1997, *138,* 187–193. – 11. *Deurenberg, P.:* International consensus conference on impedance in body compositon 1993. Rome. – 12. *Deurenberg, P., Kusters, C. S. L., Smit, H. E.:* Assessment of body composition by bioelectrical impedance in children and young adults is strongly age-dependent. Eur. J. Clin. Nutr., 1990, *44,* 261–268. – 13. *Deurenberg, P. van der Kooy, K., Leenen, R. és mtsai:* Sex and age specific prediction formulas for estimating body composition from bioelectric impedance: a cross-validation study. Int. J. Obes., 1991, *15,* 17–25. – 14. *Deurenberg, P., van der Kooy, K., Evers, P. és mtsa:* Assessment of body composition by bioelectrical impedance in a population aged 60 y. Am. J. Clin. Nutr., 1990, *51,* 3–6. – 15. *Deurenberg, P., Tagliabau, A., Schouten, F. J.:* Multi-frequency impedance for the prediction of extracellular water and total body water. Br. J. Nutr., 1995, *73,* 349–358. – 16. *Dietosystem Scientific Monographs 3/91-* Bioelectrical impedance and body composition. Milano. – 17. *Dumler, F., Schmidt, R., Kilates, C. és mtsai:* Use of bioelectrical impedance for the nutritional assessment of chronic hemodialysis patients. Miner. Electrolyte. Metab., 1992, *18,* 284–287. – 18. *de Fijter, C. W., de Fijter, M. M., Oe, L. P. és mtsai:* The impact of hydration status on the assessment of lean body mass by body electrical impedance in dialysis patients. Adv. Perit. Dial., 1993, *9,* 101–114. – 19. *Gotch, G. A., Sargent, J. A.:* A mechanistis analysis of the national cooperative dialysis study. Kidney. Int., 1985, *28,* 526–534. –20. *Haussinger, D., Roth, E., Lang, F. és mtsai:* Cellular hydratation state: an important determinant of protein catabolism in health and disease. Lancet, 1993, *341,* 1330–1332. – 21. *Hoffer, E. C., Meador, C. K., Simpson, D. C.:* Correlation of whole body impedance with total body water volume. J. Appl. Physiol., 1969, *27,* 531–534. – 22. *Jackson, A. S., Pollock, M. L., Graves, J. E. és mtsa:* Reability, and validity of bioelectrical impedance in determining body composition. J. Appl. Physiol., 1988, *59,* 529–534. – 23. *Kong, C. H., Thompson, C. M., Lewis, C. A. és mtsai:* Determination of total body water in uraemic patients by bioelectrical impedance. Nephrol. Dial. Transplant., 1993, *8,* 716–719. – 24. *Kurtin, P. S., Shapiro, A. C., Tomita, H. és mtsa:* Volume status and body composition of chronic dialysis patients: utility of bioelectric impedance plethysmography. Am. J. Nephrol., 1990, *10,* 363–367. – 25. *Kushner, R. F.:* Bioelectrical Impedance Analysis: A Review of Principles and Applications. J. Am. Coll. Nutr., 1992, *2,* 199–209. – 26. *Kushner, R. F., Schoeller, D. A.:* Estimation of total body water in bioelectrical impedance analysis. Am. J. Clin. Nutr., 1986, *44,* 417–424. – 27. *Kushner, R. F., Shoeller, D. A., Fjeld, C. R. és mtsa:* Is the impedance index (ht2/R) significant in predicting total Water? Am. J. Clin. Nutr., 1992, *56,* 835–839. – 28. *Kushner, R. F., de-Vries, P. M., Gudivaka, R.:* Use of bioelectrical impedance analysis measurements in the clinical management of patients undergoing dialysis. Am. J. Clin. Nutr., 1996, *64* (3 Suppl.), 503S–509S. – 29. *Lukaski, H. C., Bolonchuk, W. W.:* Estimation of body fluid volumes using tetrapolar bioelectrical impedance measurements. Aviat. Space. Environ. Med., 1988, *59,* 1163–1169. – 30. *Liang, M. T., Norris, S.:* Effects of skin blood flow and temperature on bioelectric impedance after exercise. Med. Sci. Sports. Exerc., 1993, *25,* 1231–1239. – 31. *Lukaski, H. C., Bolonchuk, W. W., Hall, C. B. és mtsa:* The position of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition J. Appl. Physiol., 1986, *60,* 1327–1332. – 32. *Lukaski, H. C., Johnson, P. E., Bolonchuk és mtsa:* Assesment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. Am. J. Clin. Nutr., 1985, *41,* 810–817. – 33. *Miholic, J., Reilmann, L., Meyer, H. J. és mtsai:* Estimation of extracellular space and blood volume using bioelectrical impedance measurements. Clin. Investig., 1992, *70,* 600–605. – 34. *National Inst. of Health Technology Assesment Conference Statement.* Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement 1994. – 35. *Pátri L., Sulyok E.:* Bioelektromos impedancia analízis: elméleti és klinikai vonatkozások. Módszertani közlemény. Gyermekgyógyászat, 1997, *48,* 1: 71–78. – 36. *Scanferla, F., Landini, S., Fracasso, A. és mtsai:* On-line bioelectric impedance during haemodialysis: monitoring of body fluids and cell membrane status. Nephrol. Dial. Transplant., 1990, *5,* Suppl. *1,* 167–170. – 37. *Shizgal, H. M.:* Validation of the measurement of body composition from whole impedance. Surg. Forum., 1988, *39,* 67–74. – 38. *Simon, J. P., Schols, A. M., Westerterp, K. R. és mtsai:* The use of bioelectrical impedance analysis to predict total body water in patients with cancer cachexia. Am. J. Clin. Nutr., 1995, *61,* 741–745. – 39. *Spotti, D., Librenti, M. C., Melandri, M. és mtsai:* Bioelectrical impedance in the evaluation of nutritional status of hemodialysed diabetic patients. Clin. Nephrol., 1993, *39,* 172–174. – 40. *Talluri, A., Maggio, A.:* Bioimpedance analysis (BIA) in hemodialysis: technical aspects. Int. J. Artif. Organs., 1995, 18, 687–692. – 41. *Van Loan, M. D., Mayclin, P. L.:* Use of multi-frequency bioelectrical impedance analysis for the estimation of extracellular fluid. Eur. J. Clin. Nutr., 1992, *46,* 117–124. – 42. *Vásárhelyi B., Reusz Gy., Sallay P. és mtsa:* A dialízis hatása a Na^+/K^+-ATP-áz aktivitásra uraemiás gyermekekben. Orv. Hetil., 1996, *137,* 2193–2196. – 43. *Wu, T. J., Huang, J. J., Lin, C. Y.:* Effects of fluid retention on the measurement of body composition using bioelectric impedance. J. Formos. Med. Assoc., 1994, *93,* 939–943. – 44. *Wu, T. J., Huang, J. J., Tai, T. Y.:* Bioelectrical impedance analysis of nutritional status in uremic patients on regular hemodialysis. J. Formos. Med. Assoc., 1991, *90,* 1044–1048. – 45. *Zarowitz, B. J., Pilla, A. M.:* Bioelectrical impedance in clinical practice. DICP, 1989, *23,* 548–555.

(Pátri László dr., *Pécs,* Nyár u. 8. 7624)

AKTUÁLIS KÉRDÉSEK

A fetopathologiai feldolgozás gyakorlata

Marton Tamás dr., Hargitai Beáta dr.[1], Patkós Péter dr., Csapó Zsolt dr., Szende Béla dr.[1] és Papp Zoltán dr.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Papp Zoltán dr.) I. sz. Pathológia és Kísérleti Rákkutató Intézet (igazgató: Szende Béla dr.)[1]

A szerzők összefoglaló tanulmányban foglalkoznak az embryo-fetopathologia genetikai tanácsadásban felmerülő legfontosabb kérdéseivel. A fetopathologiai megfigyelések esetében úgynevezett genetikai-dysmorphologiai szemléletnek kell érvényesülnie. A vizsgálatot végzőnek ismernie kell a legfontosabb maior és minor anomáliákat, melyek megfigyelése lehetséges a második, de akár az első trimesterben is. A spontán vetélésekben az első trimesterben főként kromoszóma aberratiók játszanak szerepet, míg a második trimesterben az anyai okok és intrauterin infectio kerülnek előtérbe. Röviden ismertetik a terhességmegszakítás jogi vonatkozásait. Ezt követően a dokumentációs eljárásokat tárgyalják: Az adott anatómiai helyzet lefényképezése, szükség esetén röntgenfelvétel készítése mellett ma már cyto- és molekuláris genetikai módszerek figyelembevételével végezzük a fetopathologiai vizsgálatot. Hiánypótló méret- és súlytáblázat is helyet kap a dolgozatban. A dolgozat célja a sikertelen reprodukció kóroktani megközelítésének javítása.

Kulcsszavak: embryo, fetus, pathologia, congenitalis anomalia, malformatio

Practice of fetopathological examination. Authors report on the practice and most important genetic questions of fetopathological examinations. A so called genetic-morphologic approach is suggested. The observer needs special knowledge to recognize major and minor signs of defects in fetuses in the second, or sometimes even in the first trimester. Spontaneous abortions in the first trimester are caused mainly by chromosome aberrations. In the second trimester the main causes of spontaneous abortions are maternal in origin or secondary to intrauterine infection. Medical legal aspects are also reviewed. For proper documentation a photo or X-ray must be taken. Cytogenetic and molecular genetic methods are also very important tools, therefore examination must be performed before fixation. For the first time in Hungary fetal biometric data are presented with correlation between gestational age and different organ weights. Our aim is to promote better understand of fetal malformations and disorders.

Key words: embryo, fetus, pathology, congenital anomaly, malformation

A fetopathologia a gyermekpathologia (paediatric pathology) ága. A szorosan vett fetopathologia az abortumok vizsgálatával foglalkozik. Célja a vetélés okának megállapítása, a praenatalisan diagnosztizált és egyéb fejlődési rendellenességek azonosítása. Ezért a vizsgálat jelentősége vitathatatlan mind a pathologus, mind a szülész-nőgyógyász, de legfőképpen a házaspár számára, aki a következő terhesség vállalása előtt pontos diagnózisra alapozott genetikai tanácsadást vár. A feldolgozásnak nemcsak a spontán vetélés esetében van jelentősége. A fetopathologiai vizsgálat során az intrauterin, vagy a vetélést követően észlelt elváltozás dysmorphologiai és szindrómatológiai elemzésére kerül a hangsúly. Lényegesnek tartjuk ezt kiemelni, mivel sem az orvosi köztudatba, sem a pathologusok gondolkodásmódjába nem épült még be a genetikai-dysmorphologiai szemlélet. A világ egyes országaiban (pl. Nagy-Britannia) vannak már hagyományai az abortumok alapos feldolgozásának, máshol különböző megfontolásokból, a genetikai javallat alapján végzett terhességmegszakításokat követően érdemi pathologiai vizsgálat nem történik. Határozott véleményünk, hogy a pontos fetopathologiai diagnózis elengedhetetlen része a genetikai tanácsadásnak.

1. A terhességmegszakítás jogi vonatkozásai

A magzati élet védelméről szóló 1992-es LXXIX. törvény sorolja fel azokat a körülményeket, amikor a terhesség megszakítása elvégezhető. (5. pont) A terhesség csak veszélyeztetettség esetén az e törvényben meghatározott feltételekkel szakítható meg.
(6. pont)

(1) A terhesség a 12. hetéig szakítható meg, ha a) azt az állapotos nő egészségét súlyosan veszélyeztető ok indokolja; b) a magzat orvosilag valószínűsíthetően súlyos fogyatékosságban vagy egyéb károsodásban szenved; c) a terhesség bűncselekmény következménye, valamint d) az állapotos nő súlyos válsághelyzete esetén.

(2) A terhesség az (1) bekezdésben foglalt feltételek esetén a 18. hetéig szakítható meg, ha az állapotos nő a) korlátozottan cselekvőképes vagy cselekvőképtelen; b) terhességét neki fel nem róható egészségi ok, illetve orvosi tévedés miatt nem ismeri fel korábban, vagy az egészségügyi intézmény, illetve valamely hatóság mulasztása miatt haladta meg terhessége az (1) bekezdésben foglalt időtartamot.

A korábbi egészségügyi törvény a vetélés és szülés határát a 28. posztmenstruációs hétben határozta meg. Az 1997-es CLIV. törvény 12. fejezete (a halottakkal kapcsolatos rendelkezések) 216-os bekezdésének d) pontja szerint perinatalis halálnak az minősül, ha a méhen belüli halál a terhesség 24. hete után következett be, vagy a méhen belül elhalt magzat hossza a 30 cm-t, tömege az 500 g-ot eléri, illetőleg meghaladja. Ebből következik, hogy akkor beszélünk vetélésről, ha az életjelenséget nem mutató magzat kora nem éri el a betöltött 24. hetet, testhossza kisebb mint 30 cm, testtömege kisebb mint 500 g. A 219. bekezdés 1. b) pontja kimondja, hogy perinatalis halál esetén kórboncolás végzendő. Az intrauterin elhalt magzatokat nem kell eltemettetni. Róluk a jelenlegi joggyakorlat szerint több helyen a temetkezési vállalkozó gondoskodik.

2. Dokumentáció, vizsgálati eljárások

Lehetőség szerint mindig fixálatlan anyagot vizsgáljunk. A formalinban való fixálás mereviti a szöveteket és emiatt gyakran a legalapvetőbb tájékozódást is lehetetlenné teszi. A dokumentálás és a szervezet anatómiai viszonyainak megítélése, valamint a molekuláris, citogenetikai, vagy bakteriológiai vizsgálatok is lehetetlenné válnak formalinban való fixálást követően. Amíg a fetopathologiai vizsgálatra sor kerül, az abortumot 4 °C hőmérsékleten javasolt tárolni, amivel akár napokig is gátolható a postmortalis elváltozások kialakulása.

Fotodokumentáció: Klinikopathologiai és jogi szempontok miatt ajánlatos az eseteket fényképpel dokumentálni. A fotózást lehetőség szerint többirányú megvilágítással végezzük (árnyék és csillogás elkerülésére). Ennek módja vízben, vagy olyan üveglapon történő fényképezés, ahol az üveglap alatt legalábbb 10–20 cm-es légtér, majd egy indifferens színű (pl. zöld) háttér található. Színes dia segítségével később papírkép is készíthető. A képet közgyűrűk és zoom segítségével úgy állítjuk be, hogy a fényképezni kívánt képlet vagy szerv kitöltse a látómezőt. Az állóképre való tekintettel hosszú expozíciós időt választhatunk (≥ 1 másodperc) erős fényviszonyok mellett. A makrofotózás különösen érzékeny a mélységélességre, melyet növelhetünk blendézéssel [minél kisebb a blende (11–16–22), annál nagyobb a mélységélesség]. Ne feledkezzünk meg az azonosításról és a lépték jelzéséről sem.

Röntgenvizsgálat: Magyarországon nem általánosan elfogadott a cadaver, abortum vagy a specimen röntgenvizsgálata. Abortumok feldolgozása nem képzelhető el röntgenvizsgálat nélkül. Ez a megállapítás csont- és egyéb végtagfejlődési rendellenességek esetén magától értetődőnek tűnik, hozzátéve azt, hogy a jellegzetes röntgeneltérések fontossága egyenlő az inspekcióéval és a szövettani vizsgálat eredményével. Az viszont kevésbé ismert, hogy kromoszóma aberratiók esetén, pl. 45 X0, 21-es trisomia, 18-as trisomia, 13-as trisomia (lásd *1. táblázat*) jellegzetes röntgeneltérések láthatók a csigolyákon és koponyán. Ezt az olcsó és egyszerű módszert különösen akkor ajánljuk, ha macerált magzatról van szó és karyotypizálás már nem végezhető.

1. táblázat: Kromoszóma-rendellenességgel sújtott magzatok röntgenvizsgálata során észlelhető elváltozások

Kromoszóma-rendellenesség	Röntgeneltérés
45 X0 (Turner-szindróma)	nyaki borda
21-es trisomia (Down-szindróma)	os nasale agenesis, cervicalis csigolya, thoracalis és lumbalis csigolyák
18-as trisomia (Edwards-szindróma)	hiányzó, vagy hypoplasiás os nasale, os occipitale rovátkoltsága, thoracalis csigolyák
13-as trisomia (Patau-szindróma)	lumbosacralis csigolyák, thoracalis regio

Szövettani vizsgálat: A hagyományos, paraffinos haematoxylin-eosin festésű készítményeknek és speciális festéseknek is van szerepük egyes diagnózisok felállításában (vesefejlődési rendellenességek, hamartomák, tumorok, valamint az intrauterin infectio).

Citogenetikai vizsgálat: Karyotypizálást friss vetélés esetén magzati vérből és lymphocytákból, bőr fibroblastokból, valamint chorionboholyból végezhetünk, steril körülmények között vett szövetmintából. Későbbi DNS-vizsgálatok számára érdemes magzati szöveteket mélyfagyasztani -80 °C-on.

Kórbonctani vizsgálat: A magzat inspekciója érinti az arc szerkezetét, a szem és a fül állását, az ajak-szájpad vizsgálatát, a végtagokat, azok tartását, a test arányait, a testnyílások átjárhatóságát és a külső genitáliákat. A megtekintést követően pontos méréseket végzünk (testtömeg, testhossz, ülőmagasság, fejkörfogat, talphosszúság, placenta tömege, mérete, köldökzsinór tapadása, hossza, a metszlapján található erek száma). A morphologiai vizsgálatot in situ végezzük. Gallérmetszést követően, ügyelve (hogy erek ne sérüljenek), a sternoclavicularis ízületet kiízesítjük és a bordákat enyhén ívelve átvágjuk, a metszést parasagittalisan a spina iliaca anterior superiorig meghosszabbítjuk, majd a mellső hasfalat atraumaticusan lefejtjük és előrehajtjuk. Ez a módszer lehetővé teszi a szervek egymáshoz viszonyított helyzetének, méretének, a rekesznek és a belső nemi szerveknek a megítélését. A thymust tompán leválasztva a pericardiumot megnyitjuk, tájékozódunk a szív alakjáról, a nagyerek lefutásáról. A belek eltávolítását követően tudjuk a retroperitoneumot megítélni. Az ezt követő óvatos preparálással a legapróbb részlet is azonosítható. Minden jelentős eltérést a korábban részletezett szempontok figyelembevétele mellett lefotózunk. Csak miután teljes mértékben tájékozódtunk, távolítjuk el a belső szerveket, hogy azokat is lemérjük és belőlük szükség szerint szövettani vizsgálatot végezzünk. A terhességi korhoz és testtömeghez viszonyított szervsúlyokat standard táblázat segítségével tudjuk összehasonlítani a normális átlaggal (lásd *2., 3. táblázatok*).

A mellékelt *2., 3. táblázatban* klinikánk 3 éves anyagából (1995–1997) kiválasztott 280 magzat adatait dolgoztuk fel. A statisztikai feldolgozásba olyan egészséges magzatok kerültek, melyek spontán vetélés során távoztak, vagy amelyek esetében anyai ok (pl. fiatal anyai

2. táblázat: Adott posztmenstruációs terhességi héthez viszonyított magzati méretek klinikánk 3 éves anyagában

Terhességi hét	Testtömeg (g)	Testhossz (cm)	Ülőmagasság (cm)	Fejkörfogat (cm)	Talphossz (mm)	Agy tömege (g)	Tüdő tömege (g)	Szív tömege (g)	Máj tömege (g)	Vesék tömege (g)
14 (n = 7)	68 ± 27	15,1 ± 2,7	10,6 ± 1,7	10,3 ± 1,7	16,1 ± 2,8	11,5 ± 6,2	2,5 ± 0,8	0,5 ± 0,2	3,4 ± 1,5	0,5 ± 0,2
15 (n = 8)	99 ± 30	17,9 ± 1,8	12,3 ± 1,5	11,6 ± 1,1	18,5 ± 2,2	16,0 ± 7,0	3,7 ± 0,7	0,6 ± 0,3	5,0 ± 1,9	1,0 ± 0,3
16 (n = 26)	123 ± 30	19,3 ± 1,7	13,2 ± 1,3	12,2 ± 1,1	20,0 ± 3,1	17,8 ± 5,9	4,1 ± 1,1	0,6 ± 0,2	6,0 ± 2,0	1,0 ± 0,3
17 (n = 22)	175 ± 42	21,9 ± 2,2	14,9 ± 1,4	14,2 ± 1,6	24,2 ± 3,5	26,8 ± 5,7	5,9 ± 1,8	1,1 ± 0,3	8,3 ± 2,1	1,4 ± 0,6
18 (n = 42)	231 ± 57	23,0 ± 2,1	15,7 ± 1,2	15,2 ± 1,4	26,5 ± 3,6	32,2 ± 7,5	6,9 ± 2,2	1,4 ± 0,5	11,0 ± 3,9	1,9 ± 0,7
19 (n = 25)	261 ± 78	24,9 ± 2,3	17,0 ± 1,6	16,3 ± 1,6	29,8 ± 3,7	40,1 ± 7,9	7,9 ± 2,3	1,6 ± 0,6	12,6 ± 4,4	2,1 ± 0,5
20 (n = 25)	330 ± 85	28,4 ± 7,0	17,5 ± 1,7	17,2 ± 1,3	31,9 ± 4,7	50,6 ± 10,6	8,9 ± 3,5	2,1 ± 0,8	17,4 ± 6,4	2,5 ± 0,9
21 (n = 24)	392 ± 85	28,4 ± 2,2	19,4 ± 1,6	18,7 ± 1,4	36,2 ± 3,1	60,5 ± 16,9	10,7 ± 3,2	2,7 ± 0,7	20,2 ± 3,9	3,6 ± 1,2
22 (n = 19)	510 ± 54	30,7 ± 1,6	20,6 ± 1,5	20,2 ± 1,1	40,3 ± 4,5	75,7 ± 12,9	13,6 ± 3,4	3,4 ± 0,7	26,7 ± 4,1	4,1 ± 0,9
23 (n = 28)	545 ± 96	31,4 ± 2,9	21,5 ± 2,2	21,0 ± 1,5	41,8 ± 4,8	82,1 ± 15,7	13,5 ± 4,2	3,7 ± 0,9	28,8 ± 7,7	4,5 ± 1,2
24 (n = 19)	613 ± 76	32,9 ± 2,0	21,9 ± 1,0	21,4 ± 1,1	42,5 ± 2,6	87,5 ± 11,5	16,0 ± 3,7	4,4 ± 1,9	32,2 ± 7,3	5,8 ± 2,4
25 (n = 12)	706 ± 108	34,0 ± 2,4	22,9 ± 1,5	21,9 ± 1,9	44,2 ± 2,8	97,3 ± 13,7	17,2 ± 2,3	4,3 ± 1,2	34,7 ± 4,9	5,7 ± 1,5
26 (n = 10)	777 ± 110	35,0 ± 2,4	24,2 ± 3,4	22,7 ± 1,9	47,7 ± 3,3	110,9 ± 22,4	19,6 ± 5,0	5,1 ± 1,0	39,7 ± 12,4	6,7 ± 2,1

3. táblázat: Adott magzati testtömeghez tartozó magzati méretek klinikánk 3 éves anyagában

Testtömeg (g)	Terhességi hét	Testhossz (cm)	Ülőmagasság (cm)	Fejkörfogat (cm)	Talphossz (mm)	Agy tömege (g)	Tüdő tömege (g)	Szív tömege (g)	Máj tömege (g)	Vesék tömege (g)
50–99 (n = 16)	14,4 ± 1,2	16,6 ± 1,7	11,4 ± 0,7	10,9 ± 0,8	16,0 ± 1,9	13,7 ± 4,9	2,8 ± 0,58	0,5 ± 0,2	4,1 ± 0,9	0,6 ± 0,2
100–149 (n = 29)	16,2 ± 0,8	19,6 ± 1,6	13,2 ± 1,0	12,3 ± 0,7	20,1 ± 2,0	18,4 ± 5,6	4,1 ± 1,0	0,7 ± 0,2	5,6 ± 1,2	0,9 ± 0,3
150–199 (n = 28)	17,4 ± 1,2	21,6 ± 1,8	14,8 ± 1,3	14,1 ± 1,3	24,2 ± 2,9	27,4 ± 10,3	5,7 ± 1,9	1,0 ± 0,4	8,7 ± 3,7	1,4 ± 0,5
200–249 (n = 33)	18,3 ± 1,0	23,9 ± 2,6	15,9 ± 1,5	15,5 ± 1,3	26,8 ± 3,0	31,9 ± 4,8	6,6 ± 1,7	1,3 ± 0,4	10,4 ± 3,0	1,8 ± 0,4
250–299 (n = 24)	18,8 ± 1,2	24,3 ± 1,2	16,8 ± 0,8	16,3 ± 0,8	29,8 ± 1,8	40,0 ± 7,6	7,6 ± 2,1	1,6 ± 0,3	12,8 ± 2,7	2,3 ± 0,4
300–349 (n = 20)	19,9 ± 1,2	27,0 ± 1,5	17,7 ± 1,2	17,5 ± 1,1	32,7 ± 3,0	46,1 ± 5,1	10,1 ± 2,0	2,1 ± 0,4	16,2 ± 3,3	2,7 ± 0,7
350–399 (n = 12)	20,3 ± 1,0	27,5 ± 2,0	18,6 ± 0,9	18,3 ± 0,7	34,2 ± 2,5	55,8 ± 2,8	10,3 ± 3,0	2,4 ± 0,4	19,8 ± 4,1	2,8 ± 0,7
400–449 (n = 13)	21,0 ± 1,6	28,7 ± 1,6	19,3 ± 1,4	19,0 ± 1,1	35,3 ± 3,2	60,8 ± 6,1	10,4 ± 3,1	2,7 ± 0,5	21,4 ± 4,1	3,8 ± 0,9
450–499 (n = 17)	22,1 ± 1,1	29,9 ± 0,9	20,3 ± 1,2	19,6 ± 1,1	39,4 ± 2,2	69,8 ± 7,3	13,1 ± 3,7	3,3 ± 0,7	25,5 ± 5,3	4,2 ± 1,2
500–549 (n = 15)	22,6 ± 0,9	31,5 ± 2,0	21,2 ± 1,6	20,5 ± 0,9	41,2 ± 4,2	84,1 ± 17,1	12,3 ± 3,0	3,5 ± 0,6	27,7 ± 5,9	4,7 ± 1,7
550–599 (n = 19)	23,0 ± 1,1	32,1 ± 1,6	22,1 ± 1,3	21,0 ± 0,9	43,2 ± 2,9	80,6 ± 10,5	15,2 ± 3,7	3,6 ± 0,8	30,2 ± 5,0	4,8 ± 1,2
600–649 (n = 11)	23,9 ± 1,1	32,5 ± 1,4	21,8 ± 1,1	21,1 ± 1,0	42,5 ± 3,2	91,5 ± 11,9	15,1 ± 3,1	3,9 ± 1,1	30,0 ± 4,2	5,5 ± 1,7
650–699 (n = 8)	24,1 ± 1,0	33,4 ± 1,6	23,4 ± 4,0	21,5 ± 0,8	45,4 ± 3,8	90,0 ± 4,4	15,7 ± 2,7	4,4 ± 1,2	31,6 ± 8,3	4,8 ± 0,8

életkor, diagnosztikai tévedés, elmegyógyászati javallat) miatt került sor vetélésinductiora a 12. hét után. A táblázatban 24–26 hetes magzatok is szerepelnek: ezek az esetek a korábbi törvényi szabályozás értelmében, mivel életjelenséget nem mutattak, vetélésnek minősültek.

A *táblázat* adatai korrelálnak a korábbi külföldi közlések adataival. Bizonyos méretek esetében azonban a terhességi korhoz viszonyított testtömeg (szív és vesék), valamint a testtömeghez viszonyított fejkörfogat, talphosszúság, továbbá agy-, máj- és vesetömeg nem növekszik konzekvensen a terhesség korával együtt. Ennek

magyarázatát két okban látjuk: egyik ok az, hogy a megfigyelések aránylag kis esetszámra szorítkoznak (tehát a kontrollok bázisát bővítve az adatok pontosabbakká válhatnak), a méretek relatív pontatlanságának másik oka, hogy egyes esetekhez nehéz megállapítani a pontos terhességi kort. Véleményünk mégis az, hogy hasonló, magyar magzati populatióra vonatkozó *összehasonlító táblázat* eddig nem jelent meg, ezért anyagunk hiánypótlónak tekinthető.

3. Genetikai okból indukált vetélés a második trimeszterben

A fejlődési rendellenességek kialakulásának három fő mechanizmusa van: malformatio, disruptio, deformatio. Malformatio (primaer fejlődési zavar) esetén egy adott szerv fejlődése a kezdetek kezdetétől zavart szenved. Disruptio (secundaer fejlődési zavar), adott külső behatásra (teratogén ártalom, érelzáródás) következtében a szerv fejlődése leáll. Deformatio alatt azt értjük, ha (aránylag késői stádiumban) a kialakult szervet külső mechanikus behatás (összenyomatás) éri, melynek következtében változik alakja. A létrejövő elváltozások mindhárom esetben lehetnek az élettel összeegyeztethetetlenek de jó prognózisúak, vagy éppen jelentőség nélküliek is (lásd *4. táblázat*).

4. táblázat: Példák a malformatióra, disruptióra és deformatióra, enyhe és súlyos eltérések

	Malformatio	Disruptio	Deformatio
Súlyos	anencephalia	body stalk defect	tüdő hypoplasia
Enyhe	polydactylia	végtag (ujj) lefűződés	végtag flexiós contractura

Néhány fejlődési rendellenesség segítségével illusztráljuk a különböző fejlődési rendellenességek kialakulási mechanizmusát:

A *velőcsőzáródási rendellenességek (anencephalia – spina bifida – craniorachischisis)* esetében az öröklődés mellett szerepe lehet multifaktoriális etiológiának (malformatio), de ADAM (*a*mniotic *d*eformation, *a*dhesion, *m*utilation) komplex (disruptio), vagy teratogén ártalom is állhat a háttérben. Utóbbira bizarr torzképződés jellemző, mely gyakran a test egy régióját, vagy szomszédos régióit érinti. Amennyiben a velőcsőzáródási rendellenesség az os frontalet is érinti, az arcnyúlványok egyesülése is hiányt szenved, osztott orrot, hypertelorismust eredményezve. Ezt „midline facial defect"-nek is nevezzük.

A *hasfal-záródási zavar* hátterében malformatio és disuptio is állhat.

Az omphalokele olyan malformatio, amelyben a köldökgyűrűn keresztül hasi szervek türemkednek a hasfal elé. Nem szükséges, hogy a prolabált szervek hártyával borítottak legyenek, a borítás már intrauterin elpusztulhat. Súlyos esetekben nem oldható meg az elváltozás postnatalis korrekciója. 30–40%-ban kromoszóma-rendellenességgel jár.

Gastroschisis: disruptio, mely általában nem jár kromoszóma-rendellenességgel. A hasfal szabálytalan alakú, másodlagosan létrejött necrosisa.

Body stalk defect: testnyél kialakulásának zavara, disruptio, mely igen rövid vagy hiányzó köldökzsinórral jár, a magzat súlyosan torz, a placentához rögzült.

Oligohydramnion sequentia (típusos deformatios sequentia): Függetlenül az etiológiától, tüdőhypoplasiához vezet a terhesség során több héten át fennálló magzatvízhiány. (Tüdőhypoplasiáról akkor beszélünk, ha a tüdőnek a testsúlyhoz viszonyított aránya a 28. hétig $< 0{,}015$, a 28. hét felett $< 0{,}012$. A tüdőhypoplasia az élettel összeegyeztethetetlen elváltozás, mert az újszülött a csökkent légzőfelület miatt nem oxigenizálható.) Okait lásd az *5. táblázatban.* Az oligohydramnion jellegzetes külsővel, Potter sequentiával jellemezhető: lapos homlok, mélyen ülő, fejhez lapuló fülek, flexiós contracturában lévő végtagok és pes equinovarus. A Pierre Robin sequentiát is oligohydramnion következményének tartjuk (mandibulahypoplasia, micrognathia, rövidebb frenulum, glossoptosis, lágyszájpadra terjedő szájpadhasadék).

5. táblázat: A tüdőhypoplasia okai

Oligo-anhydramnion	*Vesefejlődési zavarok:* multicystás vesedysplasia (multifaktoriális öröklődés) polycystás vese *Vizelet-elvezetési zavar:* ureter és urethra obstrukciós sequentia következményes hydronephrosissal és megaurocystissel *Idő előtti burokrepedés*
Csontfejlődési rendellenességek	thanatophor (törpeség) dysplasia, achondrogenesis „asphyxiating thoracic dysplasia" (Jeune-syndrome) „short rib polydactyly syndrome"
Mellkasi térfoglaló folyamatok	diaphragma hernia a tüdő adenomatoid malformatiója
Magzati hydrops	infectio (pl. Parvovírus B19) kromoszómaaberráció (pl. 45 X0) vitium cordis idiopathiás

Az elváltozások jelentős része praenatalis ultrahangvizsgálattal felismerhető. A vetélést követően körültekintő inspekció során ezek rögzítésre kerülnek.

Szindrómának bizonyos fejlődési rendellenességek konzekvens együttes előfordulását nevezzük. Az ennél lazább, általában sporadikusan előforduló kapcsolatot asszociációnak nevezzük. Ezeket betűszóval jelöljük, melyben a betűk az érintett szervek neveinek rövidítései [pl. CHARGE: *c*olobomatous malformation of eyes, *h*eart defect, choanal *a*tresia, *r*etarded growth or mental development, *g*enital anomalies, *e*ar anomalies. Vagy pl. VACTERL: *v*ertebral, *a*nal, *c*ardial, *t*racheo-*o*esophageal, *r*enal, *l*imb (= végtag)].

Szindrómák kialakulása esetén a különböző tünetek általában egy okra vezethetők vissza, míg az asszociációk esetében valószínűleg inkább többszörös behatásról, illetőleg okról van szó.

6. táblázat: Kromoszóma-rendellenességek esetén gyakran észlelhető eltérések a magzaton

Külvizsgálati eltérések:	*Fej-arc:* microcephalia, koponya deformitás aplasia cutis congenita kis, dysmorph, mélyen ülő fülek preauricularis bőrfüggelék microphthalmia, anophthalmia mongoloid szemrés, antimongoloid szemrés hyper- vagy hypotelorismus cyclopia, ethmocephalia, cebocephalia epicanthus széles orrgyök rövid, lapos philtrum micro- vagy macroglossia mandibula hypoplasia, micrognathia ajak, szájpadhasadék *Nyak, végtagok:* vastagabb nyaki redő, széles bőrlebeny a nyakon radius hypoplasia hüvelykujj deformitás (rövidebb hallux, ujjak közötti hasadék, dysmorph hüvelykujj) polydactylia, oligodactylia vagy syndactylia 4 ujjas barázda egymást fedő ujjak („overlapping fingers") camptodactylia (karom állású ujjak) clinodactylia (medial vagy lateral felé deviáló ujjak) köröm dysplasia promineáló sarok felfelé hajló talp („rocker bottom feet") scoliosis *Hasfal, törzs, külső genitalék:* omphalocele kétes külső nemi szervek hypospadiasis
Zsigeri szervek:	*Gyomor-bél rendszer:* pylorus stenosis duodenum atresia anus atresia hernia diaphragmatica *Keringési rendszer:* vitiumok (kamrai septum defectus, pitvar-kamrai septum defectus, coarctatio aortae) arteria umbilicalis singularis *Húgyúti fejlődési rendellenesség:* pyelectasia patkó- és lepényvese multicystás vesedysplasia uterus bicornis *Központi idegrendszer:* holoprosencephalia spectrum corpus callosum dysgenesis

(Papp Zoltán: Klinikai Genetika 1995. után módosítva, a szerző engedélyével)

Kromoszóma-rendellenességre gyanús eltérések: Maior és minor fejlődési rendellenességek egyaránt utalhatnak kromoszóma-rendellenességre. Ezek felsorolását lásd a *6. táblázatban.*

Macerált magzat: A macerált (autolysált) magzat esetében is nagy jelentősége van a fetopathologiai feldolgozásnak. Bár ekkor a szövettani vizsgálat és observatio lehetőségei értelemszerűen korlátozottak, igen gyakran azonosíthatunk fejlődési rendellenességeket, vagy következtethetünk az intrauterin elhalás mechanizmusára.

4. Első trimesterbeli terhességmegszakítás

Az első trimesterbeli terhességmegszakításoknak is lehet pathologiai és genetikai vonatkozása (missed abortion, vagy ultrahanggal diagnosztizált fejlődési rendellenességek). A terhesség megszakításának lehetőség szerint olyan módját javasolt választani, amelynek során az embriózsák egyben távozik, az embrió minél kevésbé sérül, s így lehetővé válik morphologiai feldolgozása. Egy ülésben végzett terhességmegszakítás esetén, a curettage során sérült, vagy fogóval darabokban eltávolított embriót is meg lehet vizsgálni és fontos megállapításokat lehet tenni. Itt is hangsúlyozni kell, hogy a pathologus fixálatlan anyagon könnyebben tud tájékozódni.

Általában azonosíthatóak a végtagok, korlátozott mértékig megítélhető az arc, a tüdők, vesék, a szív, a húgyhólyag, a magzat neme, a hasfal és a köldökgyűrű. A fixálatlan szövetekből DNS-vizsgálatokra mintát fagyaszthatunk. Szerencsés esetben ultrahangvizsgálattal észlelt blighted ovum is felismerhető. Választ kaphatunk a hydrops okára (vitium, mellkasi térszűkítő folyamat, hernia diaphragmatica, tüdőfejlődési rendellenesség), az oligo-anhydramnion hátterére (pl. fiúmagzatok esetén az urethra atresia és tágult húgyhólyag), valamint lehetséges a cystás vesék szövettani vizsgálata is.

Az első trimesterben roncsoltan eltávolított embriók vizsgálatakor nem a negatív, hanem a pozitív lelet a diagnosztikus értékű. Nem a fejlődési rendellenesség hiányát, hanem annak meglétét lehet bizonyos esetekben igazolni.

5. Spontán vetélések

Ismert, hogy az összes fogamzás becslések szerint akár 70–80%-a spontán vetélés áldozatává válik. Ezt a felismerést az ultrahangdiagnosztika fejlődése tette lehetővé, mivel segítségével már igen korai terhességek igazolhatók. A posztmenstruációs 8–10. hétig a vetélések leggyakoribb oka kromoszómaaberráció (tetraploidia, triploidia, trisomiák, X monosomia) *(7. táblázat).*

7. táblázat: Spontán vetélések aránya különböző kromoszóma-rendellenességek esetén

Kromoszóma-rendellenességek	Spontán vetélések aránya
X monosomia	98%
21-es trisomia	85%
18-as trisomia	95%
13-as trisomia	99%

A 21-es, 18-as és 13-as trisomiáknak és a 45 X0 karyotypusú Turner-szindrómának van esélye a kihordásra. Egyes megfigyelések szerint a magzatok csak abban az esetben érik el az érett kort, ha placentalis mozaicizmus áll fenn.

A 8–10. posztmenstruációs hetet követően egyéb okok lépnek előtérbe. A második trimesterben a spontán vetélések vezető oka az infectio és a cervix incompetentia, idő előtti burokrepedés. A fetopathologiai feldolgozás során a fetoplacentaris egységet vizsgáljuk: met-

szetet készítünk a placenta széléből, közepéből, köldökzsinórból és burokból. A burkot rétestészta-szerűen feltekerjük, ezt követően fixáljuk formalinban, majd vágjuk ki. Ennek eredményeképpen a kivágott szövet csigavonal alakban fut és így reprezentatív mintát képez.

Infectiós eredetű vetélések esetén a burok és chorion gyulladását látjuk. A gyulladásos sejtek főleg granulocyták, melyek az anyai szervezetből származnak, jelenlétük chorioamnionitist igazol. A chorioamnionitis oka lehet idő előtti burokrepedésnek. Az infectio a köldökzsinórban funisitisként jelenik meg. A granulocytás infiltratio gyakran főként az erek falában látható. Az intrauterin fertőzés a magzatban is jelentkezhet, elsődleges célszerv a tüdő. A gyulladás intrauterin pneumonia formájában manifesztálódik. Ennek során a tüdőalveolusokban (korábbi fejlődési szakaszokban a terminális bronchiolusokban), anyai granulocytákat, az amnionűrből származó levált laphámsejteket találunk, a peribronchialis területeken pedig gyulladásos infiltratiót, magzati eredetű, főként mononuclearis elemeket (lymphocyta és granulocyta előalakok) látunk.

6. Következtetések

Dolgozatunkkal a fetopathologiai vizsgálatok fontosságára kívántuk felhívni a figyelmet. Az alábbi szempontokat kívánjuk hangsúlyozni:

1. A fetopathologiai vizsgálatok során feltétlenül szükséges a szindrómatológiai és dysmorphologiai szemléletmód alkalmazása. Ez jelentős eltérés a felnőtt boncolás gyakorlatától.

2. Első trimesterbeli vetéléseknél is szükséges makroszkópos vizsgálatokat végezni, segítségével számos fejlődési rendellenességet azonosíthatunk, és adott esetben következtethetünk spontán vetélés okára.

3. A fetopathologiai vizsgálatokat fixálatlan szöveteken célszerű végezni.

4. Különösen fontos a fotodokumentáció. A fetopathologiai feldolgozások során indokolt röntgenvizsgálatot is végezni.

5. Mivel a fetopathologiai lelet genetikai tanácsadás részét képezi, indokolt esetekben karyotypizálást végzünk, és DNS-diagnosztika céljára szövetet archiválunk.

Köszönetünket fejezzük ki Szabó Györgyné dr. Vásárhelyi Juliannának a statisztikai vizsgálatok elvégzésében nyújtott segítségéért.

IRODALOM: 1. *Dimmick, J. E., Kalousek, D. K.:* Developmental Pathology of the Embryo & Fetus. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, New York, London, Hagerstown, 1992. – 2. *Gilbert-Barness, E.:* Potter's Pathology of the Fetus and Infant. Mosby, St. Louis, Baltimore, Boston, Carlsbad, Naples, New York, Philadelphia, Portland, Madrid, Mexico City, Singapore, Sydney, Tokyo, Wiesbaden, 1997. – 3. *Keeling, J. W.* (Ed.): Fetal and neonatal Pathology (sec. edition). Springer-Verlag, London, Berlin, Heidelberg, New York, Paris, Tokyo, Hongkong, Barcelona, Budapest, 1993. – 4. *Keeling, J. W.:* Fetal Pathology. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York, Tokyo, 1994. – 5. *Papp, Z.* (Ed.): Atlas of Fetal Diagnosis. Elsevier, Amsterdam, London, New York, Tokyo, 1992. – 6. Papp Z. (Szerk.): Klinikai Genetika. Golden Book, Budapest, 1995. – 7. *Smith, D. W.:* Recognizable Patterns of Human Malformation. W. B. Saunders Co., Philadelphia–London–Toronto, 1978. – 8. *Wigglesworth, J. S., Singer, D. B.:* Textbook of Fetal and Perinatal Pathology. Blackwell Scientific Publications, Boston, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, Paris, Berlin, Vienna, 1991.

(Marton Tamás dr., *Budapest,* Baross u. 27. 1088)

Csabai Márta–Molnár Péter: **Egészség, betegség, gyógyítás**

Az egészségi állapot változásai, az egészség-betegség folyamatának komplex történései, a megelőzés, akárcsak a gyógyítás, pszichológiai történésekkel színezett események. Az orvosi pszichológia jelen könyve hangsúlyozza a mentális reprezentációk fontosságát. Az egészséggel kapcsolatos érzés csökkenését kísérő reakciók, a tanult tehetetlenség és a kiégés, valamint az azok „ellenszereként" egyre jelentősebbnek tartott társas támogatás részletes ismertetése, az „egészségvédő" személyiség bemutatása, a gyógyító helyzetekben megjelenő kommunikációs formák elemzése, a „nehéz beteg" kérdéskör részletes kifejtése, a hospitalizált, illetve a haldokló betegekkel kapcsolatos pszichológiai ismeretanyag bemutatása ugyancsak olvasható a kötetben. Az orvos-beteg kapcsolatot gyógytényezőként szemlélve a szerzők külön fejezetet szentelnek a pszichés krízis és a krízisintervenció kérdéskörének.
Ár: 1980,– Ft

A kötet kapható és megrendelhető **a kiadó megújult boltjában, a Múzeum utca 9.** *szám alatt, továbbá a Springer-hálózat további árusítóhelyein* **(Budapesten a Kapás utca 22.-ben és a Kútvölgyi út 4.-ben, Kecskeméten, a Könyv Shopban, a Kőhíd utca 17.-ben.)**

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

Springer

Megrendelőlap
(OH 99/25.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem a *Csabai–Molnár:* **Egészség, betegség, gyógyítás** című könyvet ..... példányban, 1980 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 a vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

..... aláírás

KAZUISZTIKA

„Folie a deux hallucinatoire" – indukált hallucinózis újabb esete. Új entitás?

Tényi Tamás dr., Tamás László dr., Pásztor Attila dr., Herold Róbert dr. és Trixler Mátyás dr.

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Pszichiátriai és Orvosi Pszichológiai Klinika, Pécs (igazgató: Trixler Mátyás dr.)

A szerzők esettanulmányukban egy alkoholos hallucinózisban szenvedő beteg feleségénél kialakult indukált hallucinózis esetét elemzik. Tárgyalják a jelenség nozológiai pozícióját és integrálják az eset konzekvenciáit a hallucinációk általános pszichopatológiája szempontjából.

Kulcsszavak: indukált hallucinátoros pszichózis, folie a deux, folie a deux hallucinatoire, hallucinációk elmélete, alkoholos hallucinózis

„Folie a deux hallucinatoire" – a new case history of induced hallucinatory psychosis. A new entity? The authors in their case report show a case of induced hallucinatory psychosis induced in a wife of a patient with alcoholic hallucinosis. They deal with the nosological position of „folie a deux hallucinatoire" (induced hallucinatory psychosis) and integrate the consequences of the case to the general psychopathological theory of hallucinations.

Key words: induced hallucinatory psychosis, folie a deux, folie a deux hallucinatoire, theory of hallucinations, alcoholic hallucinosis

Az indukált pszichózis ritka jelenség, s bár első leírása 1651-ből *Harveytől* származik (3), a jelenséget – *Lasègue és Falret* 1873-ban tartott előadása és 1877-ben 7 esetet bemutató közleménye után – leggyakrabban „folie a deux" néven említi a pszichopatológiai irodalom (2). A DSM-IV megosztott pszichotikus zavar, a BNO-10 indukált paranoid zavar néven tárgyalja a kórképet. A jelenség definíciója szerint, szoros érzelmi százalékkal összekötött egyének esetében ritkán előfordulhat, hogy a domináns tag (induktor) valódi pszichózisának tüneteit (leggyakrabban, s a DSM-IV alapján definíció szerint kizárólagosan téveszméit) a recipiens átveszi és az induktorhoz hasonlóan hangoztatja. Hallucinációk átvétele mindeddig csak teoretikusan lehetséges jelenségként volt ismert, így igen izgalmas momentuma volt a legújabb pszichopatológiai irodalomnak osztrák szerzők 1997-ben megjelentetett közleménye (1), ahol egy recipiens feleség a schizophreniában szenvedő induktor férj kommentáló hanghallásait vette át.

Dolgozatunkban egy alkoholos hallucinózisban szenvedő beteg (induktor) felesége esetében észlelt indukált hallucinózis esetét közöljük, s fel kívánjuk hívni a figyelmet ezen korábban alig tárgyalt, s a jelenleg használatos nozológiai rendszerek által is mostohán kezelt klinikai jelenségre.

Esetbemutatás

A 55 éves férjet (induktor) és 54 éves feleségét (recipiens) sürgősséggel a mentőszolgálat szállította klinikánkra. A mentőorvos elmondása szerint a szomszédok értesítették a mentőket, mivel a férj és felesége éjszaka lakásukban kiabáltak, dulakodás hangjai szűrődtek ki, az ajtót és falakat verték. A kiérkező mentőszolgálat a lakásban egy kissé összetört televíziót és annak széttört állványát találta.

Az alkoholt aznap is fogyasztó induktor férj vizsgálata és explorációja során rekonstruálható volt, hogy a beszállítás előtti 12 óra során a falon keresztül a szomszédok őt zaklató és fenyegető hangjait hallotta. Elmondta, hogy szomszédasszonya szexuális ajánlatot tett neki a falon keresztül, majd harmadik személyben az ő elpusztításáról és autója összetöréséről beszéltek az általa hallott férfi és női hangok. Emiatt feleségével lement a parkolóba, ahol azonban továbbra is hallotta a szomszédok fenyegetőzését, majd a kocsiját egy távolabbi parkolóba helyezte el. Hazatérve a szomszédok „beszólásai folytatódtak", az egyik szomszéd a falon keresztül pisztoly használatát is kilátásba helyezte. A férj elmondta, hogy hajnaltájban a rendőrök is megérkeztek, akik a „szomszédok oldalán avatkoztak be a konfliktusba", feszegették az ajtót majd kiabáltak. Ekkor a férj és felesége belülről nyomták az ajtót, hogy megakadályozzák a behatolást. Később azonban támadóik a szobában is megjelentek, a férj elmondta, hogy mielőtt rátámadtak volna a tv-t feléjük dobta. Vizsgálatakor fizikálisan acetonos lehelet, 2 harántujjas hepar, jelzett statikus tremor és minimális hyperhydrosis volt észlelhető. Tiszta tudat, megtartott orientáció és ép figyelmi funkciók mellett a beteg érzékcsalódásait döntő mértékben fenyegető, róla részben harmadik személyben is beszélő valódi akusztikus hallucinációk képezték, a kórfolyamat utolsó szakaszában komplex szcénikus vizuális hallucinációk is jelentkeztek. Másodlagos üldöztetéses téveszmék és hatalmas szorongás voltak megfigyelhetők. Betegségtudata nincs, de félelmei miatt segítséget kér.

A feleség (recipiens) explorációjakor elmondta, hogy először férje észlelte a szomszédok hangos fenyegetőzéseit, amelyek az ő megölésükről beszéltek, ezeket riadtan közölte vele, aki ezt követően nem sokkal szintén hallani kezdte a szomszédból jövő hangokat. Ő is hallotta, mikor az autójuk széttörését kilátásba helyezték, és hogy a szomszédok „pisztollyal fognak a végére járni a konfliktusnak". Észlelte férje rettegését, s mikor az induktor beszámolói után ő is hallani kezdte a fenyegetőzéseket, segített belülről nyomni az ajtót férjének. Elmentek a gépkocsijukat biztonságba helyezni, ekkor is mindketten hallották a „beszólások" folytatódását. Ezt követően a recipiens nagyon fáradtnak érezte magát, csak ült az ágy szélén lehajtott fejjel, majd altatót vett be, hogy aludni tudjon, hamarosan el is aludt, így férje vizuális élményeiről – amikor az induktor már látta is az őt fenyegető szomszédokat és rendőröket – már nem tud, azokat a recipiens nem látta. Vizsgálatakor acetonos lehelet (az érzékcsalódások megjelenése előtt 3–4 órával ivott kb. 3 dl bort), elérhető máj, elhanyagolt küllem, enyhe dysarthria és ataxia volt észlelhető. Tiszta tudat, ép tájékozottság és figyelem mellett beszámolt fenyegető har-

madik személyben beszélő, illetve részben közvelenül őt megszólító valódi akusztikus hallucinációiról. A hallucinációk rendelkeztek a valós percepció valamennyi sajátosságával, azaz az érzékcsalódások valódi és nem pszeudo-hallucinációnak voltak minősíthetők. Vizuális érzékcsalódások nem voltak explorálhatók, másodlagos téveszmés élményfeldolgozás és kifejezés szorongás azonban jellemezte. Betegségtudata nincs, de segélykérő.

Korábban egyikük sem állt pszichiátriai kezelés alatt, azonban mindketten – elsősorban az induktor férj – évtizedek óta kisebb-nagyobb mennyiségben, de gyakorlatilag folyamatosan fogyasztottak alkoholt, elsősorban bort és tömény italokat. Az elmúlt egy évben átlag fejenként napi 1–1 liter bort és 1–2 dl tömény et ittak. Az induktor férj értelmiségi munkakörben a felsőoktatásban dolgozik, a feleség vállalati munkaügyi vezetőként dolgozik. A recipiens feleség a férj második házassága, három éve házasok, ő korábban nem volt férjnél. Kapcsolatukban a férj a domináns, ő dolgozik magasabb beosztásban, „neki nagyobb a tapasztalata", a feleség szubmisszív pozíciót vett fel, „mindenben hallgatok rá" – mondja későbbi explorációjakor.

Az indukált hallucinózis vonatkozásában recipiens feleségnél pszichológiai tesztvizsgálat történt (Rorschach-teszt). A pszichológiai vélemény szerint jó intellektuális színvonal jellemzi, de a mentális szabályozás túlzottan erős. Rigiditás jellemzi, az élménytípusból hiányzik a szín, azaz az érzelem. Nemcsak az élménytípus érzelmi oldala koartált, hanem az indulati élet is sivár. Ebben észlelhető az agresszióval járó szituációk kezelhetetlensége is (VII. tábla). Infantilis agressziókezelés jellemzi, amely intenzív feldolgozatlan szorongást idéz elő. Annak ellenére, hogy a realitás index jó, ez egy igen hangsúlyos konform viselkedésből ered. Decentrálásra alig képes, csak a saját szempontjait ismeri. Annak ellenére, hogy jó intellektuális képességekkel rendelkezik, ez nem vezet sikeres elaborációs munkához, mert az észlelhető túlzott énesség keretei között a decentráció híján az elaboratív készség nem érvényesül. Összefoglalva a személyiség fő jellemzőit, az extroverzió nélküli introverzió élménytípusa és az élménytípus realitás oldalát pótolandó rigid szabályozók emelhetők ki. Ezen rigid, merev gátak azonban igen törékenyek, s kialakíthatják azt az énességet, amely pszichózisban manifesztálódhat.

Az induktor férj esetében az alkoholos hallucinózis kórismézét állítottuk fel, napi 20 mg haloperidol, napi 4 mg clonazepam és B-vitaminok adása mellett érzékcsalódásai 20 óra után megszűntek, másodlagos magyarázó doxasmái 1 hetes kezelés után halványultak el, majd szűntek meg. A recipiens feleségnél mind az exogen mind az endogen pszichózis, mind pedig a facticiosus zavar diagnózisát kizártuk, s a BNO-10 szerint indukált hallucinózis formájában megjelenő folie a deuxként diagnosztizáltuk a kórképet. Napi 10 mg haloperidol, napi 2 mg clonazepam és B-vitaminok adása és exploratív–szupportív pszichoterápiás vezetés mellett az érzékcsalódások a kezelésbevitel után 1–2 órával megszűntek, magyarázó másodlagos doxasmáit 3 nap után átértékelte, azok irrealitására belátása alakult ki. Pszichotikus élményeit a recipiens kimerültségével magyarázta, mind az induktor mind a recipiens bagatellizálta alkoholfüggőségét. Alkoholgondozói ellenőrzést vállaltak, ott kontrollon megjelentek.

Megbeszélés

Bár a „folie a deux" (megosztott pszichózis) jelensége leggyakrabban azt jelenti, hogy egy domináns és valamely pszichiátriai betegségben szenvedő egyén téveszméit egy vele együtt élő – sokszor vérrokon vagy házastárs – szubmisszív, szuggesztibilis személy is elfogadja és hangoztatni kezdi, már a jelenség legkorábbi leírásai sem vonatkoztak csupán a téveszmék átvételére. Így William Harvey első leírása esetében is két álterhesség két lánytestvérnél történő közös egyidejű megjelenése történt (3). Kétségtelen azonban, hogy a klinikai gyakorlatban a téveszmék megosztása a leggyakoribb, valamint hogy a vérrokonok közötti leggyakoribb megjelenés (testvérek, anya és lánya) az örökletes tényezők kóroktani szerepére az esetek egy jelentős részében utal (2). A házaspárok, illetve más nem vérrokon relációban megjelenő „folie a deux" esetekben a pszichológiai komponenseket elemző dinamikus pszichiátriai irodalom az identifikáció és az ambivalens kapcsolati viszonyok szerepét hangsúlyozza (2,4). Bár leggyakrabban az induktor paranoid pszichotikus vagy paranoid schizophren ritkábban affektiv pszichotikus beteg, ismert hogy ritkán organikus ok, így az induktor és a recipiens esetében egyidőben fennálló methylphenidate (Ritalin) abúzus vezet az indukált paranoid zavar kialakulásához (2). A recipiensek vonatkozásában a legtöbb irodalmi adat hangsúlyozza a kóros szubmissziót és szuggesztibilitást, sok esetben derült fény korábbi súlyos neurotikus, máskor hypoparanoid megint más esetekben depresszív személyiségjegyekre. Esetünkben az extroverzió nélküli introverzió igen ritka élménytípusa és decentrálásra való képtelenség valamint az infantilis énesség emelhető ki az elvégzett Rorschach-vizsgálat eredményéből. Közölt esetünk szempontjából jelentős az az adat is, hogy a recipiensek 25%-a esetében szomatikus betegség és alkoholdependenciával összefüggő fizikális kórkép áll fenn (2).

Ahogy a bevezetőben arra már utaltunk az indukált hallucinózis – vagy ahogy *Dantendorfer és munkatársai* (1) javaslatára nevezhetük a „folie a deux hallucinatoire" – eddig igen ritka jelenségnek számított. A DSM-IV kizárja, míg a BNO-10 elvi síkon megengedi, hogy az indukált hallucinózis eseteit folie a deuxként diagnosztizáljuk. A jelenség magyarázata az agyműködést vizsgáló funkcionális eljárások (SPECT, PET) eredményei alapján a *Spitzer* (5) által kidolgozott ún. „komputációs neurális hálózati modell" alapján kísérelhető meg (1). Ezen modell a biológiai és a pszichológiai tényezők integrációjára törekszik. A hallucinációk kialakulását a központi idegrendszer funkcionális állapota oldaláról egy ún. megnövekedett jel–zaj hányados jellemzi, amely állapot megnöveli az esélyét annak, hogy jelentéktelen események jelentős mértékben felerősítést kapjanak az egyén percepciója során. Ez a folyamat a belső beszéd normális monitorozásának a zavarát eredményezi, amely a hallucinációk megjelenéséhez vezethet. Ismert, hogy a dopamin emeli a jel–zaj arányt (ez magyarázza az induktor pszichózisát), de ismert jelenség az is, hogy különleges pszichológiai állapotok, mint súlyos szorongás vagy stressz szintén emelhetik a jel–zaj arányt, amely magyarázhatja hipotézisünk szerint a recipiens esetében kialakult hallucinózist. Figyelmeztetni kell itt azonban, hogy egy egyedi eset elemzése mentén levont – a hallucinációk eredetére vonatkozó – következtetéseinkkel kapcsolatosan óvatos mértéktartás szükséges.

Úgy véljük, hogy azon túl, hogy esetünk felhívja a figyelmet egy igen ritka és korszerű nozológiák által kissé talán mostohán vagy nem pontosan kezelt jelenségre, a közölt szerény kazuisztika a hallucinációk általános pszichopatológiai elmélete szempontjából is nyújthat némi érdekességet.

IRODALOM: 1. *Dantendorfer, K., Maierhofer, D., Musalek, M.:* Induced hallucinatory Psychosis. (Folie a deux hallucinatoire): Pathogenesis and Nosological Position. Psychopathology, 1997, *30*, 309–315. – 2. *Enoch, M. D., Trethowan, W. H.:* Uncommon Psychiatric Syndromes. Bristol, John Wright and Sons Ltd. 1979. – 3. *Greenberg, H. P.:* Crime and folie a deux: A review and case history. J. Ment. Sci., 1956, *102*, 772–779. – 4. *Howard, R.:* Induced Psychosis. Br. J. Hosp. Med., 1994, *51*, 304–307. – 5. *Spitzer, M.:* Neurocomputational models of psychopathology: What can we learn? Eur. Psychiatry, 1996, *11* (suppl. 4), 2258.

(Tényi Tamás dr., *Pécs*, Rét u. 2. 7623)

Molekuláris orvostudomány

Mitokondriális medicina: a 25-ös humán kromoszóma és mitokondriális betegségek. Walker, U. A. (Abt. Innere Med., VI. Rheumatologie und klinische Immunologie Med. Klinik und Poliklinik Klinikum der Universität, Freiburg, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1999, *124*, 189.

A respiratorikus enzimlánc-defektus mitokondriális betegség, melynek tüneteit 1962-ben írták le, de a mitokondriális DNA (mtDNA) teljes szekvenciája és a kóros mtDNA mutáció 1981 és 1988 óta ismert. Emberben az adenozin-trifoszfát (ATP) révén közvetített energia oxidatív foszforiláció útján tárolódik a mitokondriumokban. Minden eukaryota sejtnek van egy a belső mitokondrium membránban lokalizált respiratorikus lánca, ami négy fehérjekomplexumból és ATP-synthetase-ból áll. A respiratorikus láncban a tápanyagok lebomlásakor keletkező elektronok komplexumból komplexumba vándorolnak és a IV. kompolexumban oxigén és protonok útján vízzé egyesülnek. Az elektrontranszport folyamata alatt a mitokondrium belső részén lévő protonok kifelé pumpálódnak, melynek következtében elektrokémiai grádiens keletkezik, amit aztán az ATP-synthetase energiadús ATP és ADP formájában használ fel. A respiratorikus nehézlánc alegységeit különböző genetikai rendszerek kódolják. A több, mint 80 respiratorikus nehézlánc polypeptid kódolása nukleáris DNA-al (nDNA) a sejtmagban történik a cytoplasmában szintetizálódik és innen kerül a mitokondriumokba. Viszont 13 respiratorikus polypeptid szintézise a mitokondriumokban következik be és a második genetikai szisztéma útján az mtDNA kódolja. Mindez megvilágítja, hogy miért *esszenciális az emberek számára a 25-ös kromoszóma.* DNA defektus következtében a respiratorikus nehézlánc-enzim hibás vagy elégtelen szintézise miatt oxidatív deficit és cellularis ATP-hiány jön létre.

A humán mitokondriális DNA köralakú molekula, mintegy 16 kbp hosszú és minden organellumban 10-szeres kópiában található. Az mtDNA összesen 37 gént kódol, melyekhez mitokondrium-specifikus rRNA-k és mtRNA-k is hozzátartoznak; utóbbiak abban különböznek az „univerzális" genetikai kódtól, hogy feltétlenül szükségesek a 13 respiratorikus nehézlánc alegységeinek a kódolásához.

Emberben csak az oocyta és nem a spermium képes az mtDNA átörökítésére, ezért nem a Mendel-féle szabályok szerint, hanem tisztán maternálisan öröklődik; igaz, hogy ezt mindkét nemű gyermekek öröklik, ezért az mtDNA-defektussal asszociált betegségek nemcsak anyai ágon örökíthetők tovább. Bizonyos mtDNA mutációk spontán keletkeznek, vagyis nem öröklődnek és nem is örökíthetők tovább. Szinguláris mtDNA-deleciók, mint pl. *Kearns–Sayre-szindrómában* is észlelhetők tulajdonképpen spontán mutációk. Egyéb mtDNA mutációk autoszomálisan öröklődnek, mint pl. *mitokondriális gastrointestinalis encephalomyopathiában (MNGIE szindróma).*

A mitokondriális betegségek többnyire multiszisztémás kórképek és elsősorban a nem-regenerálódó szervekben fordulnak elő (vázizomzat, szív és agyvelő). Tulajdonképpen nem minden ezredik mtDNA molekula érintett a sejtben egyidejűleg, ezért aztán mutáns mtDNA a nem-mutáns vad típusú mtDNA-val együttesen is előfordulhat (heteroplasmia). Sejtosztás alatt mindkét mtDNA species a véletlenszerűség elve alapján öröklődik a leánysejtekre, aminek következtében a betegségek súlyossága a heteroplasmia fokától függ és ahol ez kifejezett, ott elég gyakran fordulnak elő mitokondriális betegségek. Másik elképzelés, hogy miért gyakoriak az agyvelőben és az izomzatban, ez a szövetek nagyfokú oxigénigényében keresendő.

Mitokondrális betegségekre jellemző tünetek tulajdonképpen nincsenek és csak több jellegzetes tünet együttes előfordulásakor vetődik fel mtDNA betegség. Posztmitotikus karakterük alapján az izomzatban és az idegrendszerben a leggyakoribbak, elsősorban a vázizmokban, de izoláltan is megfigyelhetők. Jellemzői: mozgásbeli rendellenesség, izomgyengeség, ataxia stb. Rhabdomyolysis rendkívül ritka, az EMG akár normális is lehet, se. kreatinin emelkedés nem jellemző. Legtöbbször izombiopszia segít. Gömöri f. trikróm festéssel változó kaliberű rostok láthatók (ragged fibers) melyek a kóros mitokondriumok kompenzatorikus felszaporodása következtében keletkeznek. Az oxidatív deficit jeleként hiányzik a cytochrom-c-oxydase hisztokémiailag kimutatható aktivitása. Gyakori kísérő tünet a lactacidosis, elsősorban terhelési próba után. Idegrendszeri tünete a myoclonus epilepszia, amit az izomelváltozásokkal együtt MERRF-szindrómaként ismernek.

A humán mitokondriális genom körkörös, kétszálú 16 569 bp méretű molekula, melynek mutációja következtében mintegy 14 féle mtDNA betegség differenciálható: Kearns–Sayre-szindróma, ophtalmoplegia externa, mitokondriális encephalopathia lactacidosissal és apoplexiaszerű tünetekkel, myoclonus-epilepszia, mitokondriális myopathia, izolált cardiomyopathia, diabetes mellitus (az esetek 1,5%-a), mitokondriális neuro-, gastrointestinalis encephalopathia, NARP szindróma: neuropathia, ataxia és retinitis pigmentosa, Leber-féle hereditaer opticus-neuropathia, nagyothallás aminoglycosidák következtében, multiplex szimmetrikus lipomatosis (Madelüng betegség), Pearson-szindróma (csecsemőkorban manifesztálódó exokrin pancreas-elégtelenség, az éretlen vörös- és fehérvérsejtekben vakuolizáció, gyűrűmagvú sideroblastok), Leigh-szindróma (az első hónapokban a basalis gangionok szimmetrikus nekrózisa, retinitis pigmentosa, ophtalmoplegia; gyermekkorban gyakran halálos).

A molekuláris diagnosztikában pontmutációk és deléciók szingulárisan, de többszörösen is előfordulhatnak. Az mt deléciók valamennyi szövetben, ezért perifériás vérből izolált DNA-ból is kimutathatók. Eltekintve néhány közlemény adataitól, hatásos gyógyszeres terápia nincs. Kinonszármazékok, mint Coenzym Q (Ubiquinon) és Menadion (K_3-vitamin) kinon hidroxikinon redoxpárt képeznek, ami mint „elektromos inga" segít az elektronoknak a respiratorikus láncban az enzimkomplexek megkerüléséhez. Poz. leletek esetében napi 200 mg Coenzym Q javasolt. Ajánlják a tornát, stroke esetében

thrombocytaagregáció-gátlókat, epilepszia és ritmuszavar szokványos terápiáját. Új perspektívát tulajdonképpen a 25-ös génterápia nyújthat.

Bán András dr.

Genetika

A Connexin 26 (GJB2) gén mutációi nem szindrómás recesszív süketségben, askenázi zsidó populációban. Morell, R. J., Hung Jeff Kim, Hood, J. és mtsai (Laboratoy of Molecular Genetics, National Institute on Deafness, and Other Communication Disorders, National Instituites of Health, Rockville, MD, USA): N. Engl. J. Med., 1998, *339*, 1500–1505.

Bevezetés: A congenitalis süketség előfordulási gyakorisága 1‰, az esetek 50%-a örökletes. Ez utóbbiak 80%-a ún. nem szindrómás recesszív süketség, amikor a halláskárosodás nem társul egyéb klinikai tünettel. Genetikai kapcsolt próbák révén kimutatták, hogy legalább húszféle gén mutációja eredményezhet nem szindrómás süketséget, azonban a gének többségét még nem azonosították. Újabban kimutatták, hogy a GJB2 gén egy „gap-junction proteint", a Connexin 26-ot kódolja, amely a belső fülben termelődik és fontos szerepe van az endocochlearis potenciál fenntartásában. Európai mediterrán populációban a GJB2 gén 30 del G mutációjának az öröklődése a felelős a nem szindrómás süketség több, mint 80%-áért. A szerzők közleményükben ismertetik, hogy askenázi zsidó populációban a GJB2 gén mutációi milyen mértékben járulnak hozzá a kórkép kialakulásához.

Módszer: A GJB2 gén mutációit három, nem-szindrómás süketségben szenvedő askenázi zsidó család DNS mintáján vizsgálták. Az érintett családtagoknak mérsékelt, illetve súlyos szenzoros halláskárosodásuk volt. A GJB2 gén mutációira heterozigóta személyek hallását tiszta-hang audiometriával, a középfül immitáció mérésével és az otoacusticus emisszió felvételével értékelték. Populációs kontrollként 555 askenázi zsidó személy vérmintáját elemezték, akiknél korábban egy vagy több autoszomális recesszív betegség (Tay–Sachs-kór, Canavan betegség, Gaucher-kór) carrier vizsgálata történt és kórtörténetükben nem szerepelt halláskárosodás. A populációs gyakoriság összehasonlító elemzéséhez a fehér-, ázsiai- és fekete etnikai csoportba tartozó személyek vérmintáit a Michigan Egyetem biztosította.

A mutáció detektálására a DNS mintákat PCR-ral amplifikálták 167 F és 452 R, illetve a 370 F és 889 R primerpárral *Kelsell és mtsai* által leírt módszer szerint. A fenti primerpárral előállított fragmentumok befedik a GJB2 gén teljes kódoló régióját és alkalmasak SSCP analízishez. A PCR fragmenseket (α^{33}P) deoxycitidin-triphosphattal jelölték. A konformációs polimorfizmust mutató mintákat direkt szekvenálták.

Eredmények: A nem szindrómás süketségben szenvedő családokban a GJB2 gén két frameshift mutációját, 167 del T és 30 del G, figyelték meg. Az askenázi zsidó populációban a 167 del T mutációra nézve a heterozigóta állapot 4,03% (95%-os konfidencia intervallum, 2,5–6%) és a 30 del G előfordulási gyakorisága 0,73% (95% konfidencia intervallum, 0,2–1,8%). A genetikai kapcsolt próbák a 167 del T haplotípus megőrzését, a 30 del G mutáció esetén pedig több haplotípus jelenlétét mutatták ki. A mutáns allélt hordozó, normális hallású személyek audiometriás vizsgálata enyhe differenciát mutatott az otoacusticus emisszióban, ami arra utal, hogy a GJB2 gén mutációi szemidominánsak.

Következtetések: A GJB2 gén mutációhordozóinak magas gyakorisága (4,76%) 765 személy közül 1 süket beteg előfordulását jelenti, ami megfelelhet askenázi zsidó populációban a nem szindrómás süketség esetek nagy részének. Ezért a populáció tagjai genetikai szűrőprogram keretében kérhetik majd hordozói státuszuk vizsgálatát.

A 167 del T régiót szegélyező haplotípus megőrződés a mutáció egységes eredetére utal, míg a 30 del G mutációval járó több haplotípus alapján ez a hely visszatérő mutációk forrópontja.

Horváth Emese dr.

Belgyógyászat

A lizoszomális tárolási betegségek prevalenciája. Meikle, P. J. és mtsai (Lysosomal Diseases Research Unit and Natl. Referral Lab., Dept. of Chemical Pathol., Women's and Children's Hospital Adelaide, Australia): JAMA, 1999, *281*, 249.

A lizoszomális tárolási betegségek (LSD-k) legalább 41 féle genetikai betegségcsoportot foglalnak magukban, melyek közös jellemzője egy speciális lizoszomális protein hiánya, vagy néhány esetben egy olyan nemlizoszomális protein defektusa, amely a lizoszomális biogenezisben játszik szerepet. A legtöbb ilyen betegség autosom recesszív öröklődésmenetet mutat, a Fabry-betegség és a II. típusú mukopoliszaharidózis (MPS) kivételével, melyek X-kromoszómához kötött, recesszív öröklésmenetűek.

A LSD-k száma egyre növekszik, de egy-egy entitáson belül is a betegség különböző súlyossági fokozatai ismeretesek, amelyek oka az azonos génen belüli különböző mutációkban keresendő.

A betegségek lényege egy enzim, vagy fehérje hiánya, melynek következtében a le nem bomló szubsztrátok felhalmozódnak a lizoszomán belül. A felhalmozott szubsztrát típusa szerint a betegségeket nagy csoportokra lehet felosztani, mint az MPS-k, lipoidózisok, a glikogenózisok és az oligoszaharidózisok. Közös eltérések ezekben a csontabnormalitások, az organomegália, a központi idegrendszeri diszfunkciók, a durva haj-, és arcelváltozások. Miután ma már a betegségek szűrése újszülött korban lehetséges és néhány esetben a gyógyítás is kidolgozott, a betegség prevalenciájának ismerete döntő fontosságú az egészségügyi ellátás megtervezésének szempontjából. A közlemény összefoglalja az 1980 és 1996 között Ausztráliában diagnosztizált LSD eseteket. Ezen idő alatt 545 új beteget diagnosztizáltak, közülük 75 esetben már prenatalis diagnózis is történt. A vizsgálati idő alatt az éves esetszám nem változott. A betegek 27 különböző fajta defektusban szenvedtek. Leggyakoribb a Gaucher-kór, prevalenciája 1/57 000 és a szialidózis, melynek 1/4,2 millió. Az összes LSD-k prevalenciája 1/9000, de prenatalis szűréssel 1/7700 az élveszületés. Az összes LSD 35%-a mukopoliszaharidózis, 1/22 500 prevalenciával. A hordozók száma Gaucher-kórban 1/119 és a szialidózisban 1/1020 beteg. Évente 28 LSD-t és 4–5 prenatalisan diagnosz-

tizált LSD-t észleltek. A diagnózis ideje jelentősen különbözött betegségek és azok súlyossági foka szerint is. A Krabbe-betegséget az I. típusú MPS-t, a Pompe-betegséget és a Sandhof-betegséget 1 éves korban, vagy az előtt diagnosztizálták, míg a Fabry-betegséget átlagosan 28,6 éves korban és csak ritkán fedezték fel 1 éves kor körül. A 470 klinikai diagnózisnál 79 egyénnek egy vagy több beteg testvére volt. Huszonhat családnak már 2 beteg gyereke volt, miután az elsőnél a diagnózis megszületett és 9 esetben az érintett egyéneket csak felnőtt korban diagnosztizálták.

A betegek túlélése nagyon különböző. A mukopoliszaharidózisban pl. a hydrops foetalistól a majdnem egészségesig változik a spektrum. Az ausztráliai populáció döntő többségben britekből és más európaiakból áll és csak kis részben ázsiaiakból, tehát angol-kelta populációt reprezentál. Bár van kb. 105 000 lélekszámú askenázi zsidó közösség is, ahol a Gaucher-kór és a Tay-Sachs idiotia magasabb előfordulása volna várható (1/855, ill. 1/3900), de ez nem észlelhető, valószínűleg a vegyes házasságok miatt.

Az LSD-s betegek jelentős megterhelést jelentenek az egészségügynek. Az MPS I. súlyos típus, kórházi kezelési költsége 56 000 USD/év. Ehhez jön még az állandó otthoni ápolás, speciális iskola stb. A csontvelőtranszplantáció költsége 29 000 USD. Az enzimpótló kezelés Gaucher-kórban 8 000–175 000 USD/év. Az összes beteg Ausztráliának dollár 10 milliókba kerül évente, ami az emberi károsodásnak csak a töredéke. Ezen betegségek prenatalis diagnózisa tehát mind az egészségügynek, mind a betegeknek elemi érdeke. Az esetszám csökkentésével sokkal több anyagi erőt lehetne fordítani a megszületett betegek gyógyítására, mielőtt még irreverzíbilis központi idegrendszeri és csontelváltozások alakulnak ki.

Losonczy Hajna dr.

Anyagcserebetegségek

A lovastatin hatásossága és biztonságossága heterozigóta familiáris hiperkoleszterinémiás adolescens fiúkban. Stein, E. A. és mtsai (Metabolic and Atherosclerosis Research Center, 2350 Auburn Ave, Cincinnati, OH, 45219, USA): JAMA, 1999, *281*, 137–144.

A familiáris hiperkoleszterinémia (FH) dominánsan öröklődő genetikai rendellenesség. Az emelkedett keringő LDL-C szintet a receptormediált LDL-C clearance hibája okozza és ennek következménye a korai CAD. A heterozigóta FH-s férfiak klinikailag manifeszt CAD veszélye 30 éves korban 5%, 50 éves korban 50%. Ha kezeletlenek maradnak, e férfiak 23%-a 50 éves korára koszorúér-eseményben meghal. Koszorúér-betegségük kiterjedtsége és lokalizációja is kedvezőtlenebb, mint azon betegeké, akiben ugyanez FH nélkül zajlik. A betegek legnagyobb részében az alacsony zsír- és koleszterintartalmú diéta hatása csekély. Egyelőre nincs arról konszenzus, hogy a gyermekkori heterozigóta FH-ban mikor kezdjék el a gyógyszeres kezelést. Annak ellenére, hogy a betegség rosszindulatú, a kezelés kezdete ki szokott tolódni, pedig a heterozigóta FH-s fiúkat már korán és aggresszíven kell kezelni, különben hirtelen meghalhatnak. Epesav szekvesztránsokat FH-s gyermekeknek már több, mint 20 éve adnak, ezek biztonságosnak tűnnek, de szerény a hatásuk és nagy probléma a gyógyszerek hosszú távú tűrése is. Statinok hatásáról gyermekpopulációban kevés még az adat.

Ez a cikk 1 éves, dupla-vak, placebo kontrollált randomizált tanulmányt ismertet, amelyben 132 súlyos heterozigóta FH-s fiúban mérték fel a lovastatin hatását a növekedésre, szexuális érésre, biokémiai, tápláltsági és endokrin paraméterekre.

Tizennégy centrumban 10–17 éves fiúkat vontak be a vizsgálatba. Se-LDL-C 4,9–13,0 mmol/l és legalább az egyik szülőé (más ok nélkül) 4,9 mmol/l volt, vagy 5,7–13,0 mmol/l és az egyik szülő CAD-ban halt meg (lipid szintje ismeretlen). A fiúk Tasner szerint II., ill. IV. stádiumba tartoztak (pre-, ill. pubertas), a heretérfogatuk 12 éves korra legalább 3 cm^3, a testsúly legalább 32 kg, ill. 10–95 percentil. Homozigótákat, más okból emelkedett LCL-C, vagy olyan rendellenességű gyermekeket, akikben a trigliceridben gazdag lipoproteinek emelkedettek voltak, nem vettek be a vizsgálatba.

A kiválasztott gyermekek az American Heart Association előírt diétáját fogyasztották a kezdet előtt 8 hétig és placebót kaptak a kezdet előtt ugyancsak 4 hétig. Randomizálás után az aktív csoport napi (esti étkezéssel) 10 mg lovastatint kapott, ezt 8 hetente 20, ill. 40 mg-ra emelték. Az összes beteg diétás tanácsadásban részesült és először 4, majd 6 hetente rendszeres vizitekre került sor. Ekkor klinikai felmérés, vér lipid, máj transzamináz mérések történtek. Vizsgálták a véralvadást, vizeletet, pajzsmirigyfunkciókat, ferritint, A-, D-, E-vitamin szintet, mellékvese-, gonád-, hipofízishormonokat, apolipoproteineket, Lp(a)-t, összkoleszterint, LDL-C-t, HDL-C-t, triglicerideket. A paramétereket statisztikai analízisnek vetették alá.

A kezdetben az összkoleszterin, LDL-C, apoB jelentősen emelkedett volt. Már 8 hét kezelés után a lovastatin redukálta az LDL-C (25%) és összkoleszterint, az apoB-t csak később, 40 mg-os dózisban (22%). A HDL-C csak minimálisan emelkedett és nem függött dózistól. Lp(a)-ban nem volt változás egyik csoportban sem.

Nem volt szignifikáns hatása a lovastatinnak sem a növekedésre, sem a fejlődésre és nem volt különbség a két csoport között sem. Várakozás szerint a kiindulási értékhez képest a testosteron és LH szint emelkedett.

Csökkent a tokoferol szint, amely várható volt, hiszen az LDL-C viszi a szérumban, amelynek szintje csökkent. A transzaminázok és CK szint változása nem volt szignifikáns – ez szokott felnőttekben komoly gondot okozni.

Mellékhatások (purpura, bőrvörösség, myalgia) miatt a kezelést nem kellett megszakítani. A lovastatin a szellemi fejlődésre sem volt káros hatással; csak 1 esetben fordult elő insomnia. A vizsgálati esetszám a káros hatások felméréséhez kevés volt, leányokra nem terjedt ki.

A legutóbbi néhány évben 2 tanulmányról adtak hírt gyermekekben, az egyik (pravastatinnal) placebo kontrollált is volt és 23–32%-os csökkenést ért el, míg a másik lovastatinnal 21–36%-ot, de nem volt biztonságossági vizsgálat, sem a növekedésre és fejlődésre kifejtett hatást nem vizsgálták.

Bár a már kezdetben is jelentősen emelkedett szinthez képest elért LDL-C csökkenés szerény, mégis adni kell, mert felnőttekben már 25%-os csökkenés is hatásos CAD progresszió ellen.

Rodé Magdolna dr.

Gastroenterologia

Óriás epekő által okozott gasztrointesztinális vérzés és a duodenum bulbus obstrukciója. Jamieson, C. P. és mtsai (Dep. Gastroenterology, King George Hospital, Goodmayes, Essex IG3 8XJ, UK): J. Royal Soc. Med., 1999, *92*, 19–20.

Az epekő impaktálódása a duodenalis bulbusban a gyomorkimenet (gastric outlet) elzáródásához vezethet, melyet 1896 óta Bouveret-syndroma néven ismer az irodalom. Klinikailag a legjellemzőbb panasz a hányás, ezért pylorus stenosis gyanúja merül fel elsősorban.

A Bouveret-syndroma leginkább heveny cholecystitis, ritkábban zsugorodó epehólyag bulbusba történő perforációjának következménye. A fistulán át a – nem ritkán nagy, több cm-es – kő a bulbusba jut, ott elakadva gyomorürülési zavart okoz. Általában idős, ismert epeköves betegekben kell rá gondolni.

Kísérőjelenség még az elzáródásos sárgaság, epekő ileus (a kő továbbjut és a vékonybélben okoz elzáródást) mely az uralkodó magas vékonybél elzáródás, ill. pylorus stenosis tüneteit színezi. Gasztrointesztinális vérzés ritkán jelentkezik.

Szerzők 62 éves férfi esetét ismertetik, ahol epigastrialis fájdalom, kis vérzés előzte meg a heveny hányásos tüneteket. Az endoszkópia tágult gyomrot mutatott, benne sok véres bennékkel. Gyomormosás után megismételve a beavatkozást a bulbusban nagy kő volt észlelhető, melynek endoszkópos eltávolítása nem sikerült. A natív hasi röntgenvizsgálat 7 × 5 cm-es ellipsoid képletet mutatott, pneumobilia nélkül. A percutan transhepaticus cholangiographia kissé tágabb epeutakat és cholecystoduodenalis fistulát igazolt. A nagy, 75 g-os epekövet műtéttel távolították el. Cholecystectomia és a fistula zárása történt még.

[Ref.: A Bouveret-syndroma nem túl gyakori. 32 éves praxisom alatt összesen 3 esetet találtam. A szerzők által említett vérzést nem észleltem. Egy követ sikerült mechanikus lithotriptorral összetörni, a másik kettőt műtéttel távolították el. Az ismertetett eset érdekessége elsősorban az, hogy felhívja a figyelmet az endoszkóppal is felismerhető ritka kórképre.]

Farkas Iván dr.

Diabetológia

Gyógyszer okozta hypoglycaemiás coma 102 diabeteses betegen. Ben-Ami, H. és mtsai (Dept. of Int. Med. C., Rambam Med. Center, PO Box 9602, Haifa-1096, Israel): Arch. Intern. Med., 1999, 159, 281–284.

A hypoglycaemiás coma gyakran fenyegeti az insulinnal, de méginkább a per os antidiabeticumokkal kezelt betegeket. Érdeklődésre tarthat számot a haifai szerzők hétéves periódusban észlelt hypoglycaemiás coma eseteinek elemzése és a levont tanulságok.

Fenti időszakban 102, többségükben nőkből álló és átlagosan 72 éves betegükön észleltek hypoglycaemiás coma eseményeket. A betegek többsége 2. típusú diabeteses volt (92 beteg), a betegség időtartama 1–41 év között váltakozott, átlagosan 10 év volt. 99 beteget hypoglycaemiás coma miatt szállítottak be intézetükbe, hármon bentfekvés alatt fejlődött ki a hypoglycaemiás coma. Az észlelt legalacsonyabb vércukor-szint 1,77 mmol/l volt.

A hypoglycaemia egyaránt előfordult az insulinnal, a glyburiddal kezelt betegek között, vagy e szerek kombinációja során, továbbá az insulinnal és metforminnal kezeltek között és a glyburid + metformin terápiában részesültek körében. A legtöbb coma esetet a csak glyburiddal kezeltek között észlelték.

A betegek többsége 71–80 év között volt, kockázati tényezőként szerepelt majdnem 70 beteg beszűkült veseműködése, kisebb arányban találták a redukált energiafelvételt, az egyidejű infectiókat, májcirrhosist és malignus neoplasma jelenlétét. Tizennégy betegnél a hypoglycaemiát egyébként is potenciáló gyógyszer szedés is szerepelt (aspirin, propranolol). 40 beteg hypoglycaemiás comáját 12 órán belül tudták rendezni, 62 beteg kezelése 12–72 óra között zajlott le. A hypoglycaemiák során 7 betegen elesésből származó sérüléseket is észleltek, 8 betegnek a hypoglycaemiára visszavezethető görcsei is voltak. Öt beteget vesztettek el, valamennyien 2. típusba tartoztak, életkoruk 54–89 év közötti, közülük 4 volt férfi. A hypoglycaemia időtartama változó volt, a mért legalacsonyabb vércukorszint 0,16 mmol/l. Mind az 5 betegnél egyidejűleg társbetegségeket is találtak, ezek súlyosbították a végkifejletet (pancreas cc, cardiogen shock, sepsis, cerebrovascularis insultus).

A szerzők elemzése egyértelműen bizonyítja, hogy hypoglycaemiás coma veszélyének leginkább az idős és a sulfonylurea-készítménnyel kezelt betegek vannak kitéve.

Iványi János dr.

Diabetes mellitusos betegek preventív gyógyítás mérésének teljesítésével kapcsolatos tényezők. Streja, D. A., Rabkin, S. W. (7345 Med. Center Dr., West Hills, CA 91307, USA): Arch. Intern. Med., 1999, *159*, 294–302.

A diabetes mellitussal kapcsolatos munkákban visszatérő adatként szerepel a betegek kezelésére és gondozására fordított összeg nagysága. Az USA-ban évente becslés szerint erre a célra 100 milliárd (billió) $-t használnak fel. Érthető tehát az a törekvés, amelyik ennek a hatalmas összegek csökkentésére szolgál. Ehhez a kérdéshez próbálnak új megközelítésből adatokat nyújtani a jelen közlemény amerikai és kanadai szerzői.

Leginkább a diabeteses beteggel foglalkozó orvosok hozzáállását nézték. Huszonkét elsődleges gondozást végző orvost vontak be vizsgálatukba. Ezek az orvosok Los Angeles északi részének város környéki részén dolgoztak, csoportokba szerveződve. Az ő diabeteses betegeik kartonjait nézték át 1993–1994. években. Az orvosok többsége belgyógyász szakképzettségű és átlagosan 14 éve praktizálók köréből került ki, az általuk gondozott cukorbetegek átlagos száma praxisonként 23,4 fő volt. Tevékenységük alapján nagyjából fele-fele arányban voltak gyors, illetve lassabb döntést hozók.

A vizsgálatok a diabetes mellitus későbbi szövődményeit megelőző méréseire vonatkoztak, ezek a *HDL-cholesterint, a protenuria mértékét és tágított papillán át szemfenéki ellenőrzéseket foglalták magukban.* Két év alatt 404 betegből 78%-ban történt HDL-cholesterin, 80%-ban proteinuria meghatározás, szemészhez viszont csak 62%-ban küldtek betegeket. A vizsgálat megkezdése előtt a résztvevő betegek kérdőívet kaptak, ezeken klinikai jellemzőik, családi előzményük diabetesre, atherosclero-

sisra, hypertoniára, dohányzási szokásaikra, már meglévő vascularis betegségekre vonatkozó kérdések szerepeltek, továbbá orvosaik betegségükhöz való hozzáállásáról is érdeklődtek. Az orvosok a kétéves időszak lezártával töltöttek ki rövidebb kérdőívet, ezen az irányelveknek megfelelő fenti 3 vizsgálat szükségességéről, a betegek hozzáállásáról nyilatkoztak többek között.

Az eredmények összesítése alapján egyértelműnek látszott, hogy a diabetes mellitus preventív gyógyítására szolgáló mérések ott voltak a legjobbak, ahol a vizsgálatokat belgyógyász szakképzettségű és legalább másfél évtizedes praxissal rendelkező orvos rendelte el. Significansan több beteg került ezekre a vizsgálatokra azok közül, akiknek már volt macrovascularis betegségük, illetve veseérintettségük és az idősebb korosztályhoz tartoztak (átlagosan 51 év). Az insulinnal kezelteket significansan gyakrabban küldték szemészeti ellenőrzésre, de a vizsgálat aránya a másik kettőhöz viszonyítva lényegesen alacsonyabb volt. Az orvosok véleménye az volt, hogy az elrendelt vizsgálatok végrehajtásában a betegek hozáállása is jelentős szerepet játszott, zömmel a 90%-osnál jobb hozzáállású betegeken történtek az ellenőrzések. Úgy vélik a megkérdezett háziorvosok, hogy a túlzottan jó vizsgálati arányokon computeres systemával javítani lehetne.

Iványi János dr.

A bedtime insulinok adásának összehasonlítása 2. típusú diabetes mellitusos betegekben. Yki-Järvinen, H. és mtsai (Dept. of Med., Univ. of Helsinki, Haartmaninkatu 4, Box 340, FIN-00029 HUCH, Helsinki, Finland): Ann. Intern. Med., 1999, *130*, 389–396.

Az United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) több alapvető megállapítást tett, az egyik lényeges közülük az volt, hogy a 2. típusú diabeteses betegekben a különböző gyógyszerekkel jobb vércukor eredmény érhető el, mint a hagyományos – étrendi – kezeléssel. A vizsgálatokból viszont az is kiderült, hogy az intenzív kezelésre való törekvés jóval több hypoglycaemiás epizóddal és súlynövekedéssel járt. Éppen ezt a Yki-Järvinen vezette finn szerzőcsoport azt vizsgálta 1 éven keresztül 96 2. típusú cukorbetegen, hogy különböző adagú bedtime insulinokhoz adott per os antidiabeticumok adásával milyen eredmények érhetők el, s az eredmények között vannak-e különbségek.

A betegeket 4 csoportba osztották, az elsőbe került betegek esti közepes hatású insulin mellé (átlagosan 24 E) elosztva 10,5 mg glyburidot kaptak placebóval, a második csoportba 36 E esti insulin mellett napi 2 g metformint és placebót, a harmadikba 20 E insulin mellett mindkét szert kapók kerültek, míg a negyedik csoportba besoroltak 24 E bedtime és reggeli insulin kezelésben részesültek. Az insulin napi adagját az éhomi vércukor-szinthez alakították mind a 4 csoportban. Rendszeres ellenőrzés történt a testsúlyt illetőleg, továbbá a HbA_{1C} viselkedését tekintve, valamint az otthoni éhomi és vércukor profilok értékeire vonatkozóan. Ezen kívül rendszeresen ellenőrizték a lipid-szinteket, az albuminuria mértékét, továbbá a betegek vérnyomását.

Az eredmények szerint mind a 4 csoportban elfogadható maradt a szénhidrátháztartás minősége, de a csoportok között a legjobb eredményeket az insulin + metforminnal kezelt betegeket észlelték, az ő testsúlyuk nem változott, a többieké növekedett, a HbA_{1C}-szint is ebben a csoportban csökkent a legnagyobb mértékben. Ami a hypoglycaemiás epizódokat illette, ugyanebben a csoportban volt a legkevesebb és a legenyhébb előfordulás.

Az egyéves vizsgálatok tehát azt bizonyították, hogy a bedtime insulinhoz adott metformin biztosította tartósan a legjobb eredményeket.

Iványi János dr.

Fejlődési rendellenességek

A foetalis NT vizsgálat jelentős szívfejlődési rendellenességek szűrésére a 10–14. terhességi héten: a teljes népességet átfogó csoport vizsgálata. Hyett, J. (King's College Hospital, Medical School London SE5 8RX): BMJ, 1999, *318*, 81–85.

A szívhibák a leggyakoribb veleszületett fejlődési rendellenességek, 3–8‰ prevalenciával. Az esetek fele tünetmentes, másik felét jelentősnek (major defektus) minősíthetjük, mivel ezek vagy halálosak, vagy műtétet igényelnek. Foetalis echocardiographiával foglalkozó szakember a 20. gestatiós héten csaknem mindegyik szívhibát felismeri, a prenatalis diagnózis fő kihívása azonban azon terhességek felismerése, amelyek magas kockázatuk miatt szakközpontba küldendők. Jelenleg a szűrés a rutin ultrahangvizsgálat során végzett négyüregű kép a szívről, melyet a 16–22. gestatiós héten végeznek. Egy nemrégiben végzett felmérés azonban azt mutatta, hogy ezzel a módszerrel a „nagy" szívhibák mindösze 26%-át ismerik fel. Érzékenyebb szűrési módszer lehet a nuchalis translucentia (NT) vastagságának ultrahangos mérése a 10.–14. terhességi héten (a nyaki régióban, a subcutisban kialakult oedema ultrahangvizsgálattal mint fokozott nuchalis translucentia ábrázolható: kialakulásához sokféle patológiás folyamat vezethet; főleg kromoszóma-rendellenességekkel való összefüggése ismert).

Jelen tanulmányban 31 162 egyesterhesség retrospektív vizsgálatát végezték el. A terhességeket kromoszóma-rendellenességek irányában szűrték az anyai életkor és a foetalis NT vastagság vizsgálatának kombinálásával. A magzati hosszt és a NT értéket transabdominalis UH-vizsgálattal mérték, hacsak a láttathatóság nagyon rossz nem volt, ebben az esetben vaginalis UH-vizsgálatot végeztek. A demográfiai adatokat és az ultrahangvizsgálat eredményeit számítógépes adatbázisba gyűjtötték, ehhez hozzáadták a kromoszóma-vizsgálat eredményét és a terhesség kimenetelét, amint ezek az adatok is elérhetővé váltak.

Ezután a számítógépes program kikereste a 10–14. héten regisztrált egyes-terhességeket, majd összevetette a szülés előtt és után talált major szívfejlődési rendellenességekkel a normális foetalis karyotypus csoportban, illetve ahol a megszületett babánál nem találtak kromoszóma-rendellenességre utaló dysmorphiát. Ezután megállapították a major szívfejlődési rendellenességek prevalenciáját és a nuchalis translucentia szűrővizsgálatra való használhatóságát, figyelembe véve a szenzitivitását, specificitását, valamint pozitív és negatív prediktív értékét. A NT kóros értékét a magzati

hosszhoz (fej-far távolság) viszonyítva számolták (38 mm-es magzatnál 2,2 mm, 84 mm-es magzatnál 2,8 mm, a 99-es percentilis magzati hossznál 3,5 mm).

A vetélések, kromoszóma-rendellenességek és a szűrés számára eltűnt esetek leszámítása után 29 154 terhesség maradt a vizsgálatban, a szűrővizsgálat átlagos ideje a 12. hét volt (10–14. gs.), az átlagos anyai életkor 34 év (15–48 év között). Az NT távolság a magzati hosszhoz viszonyítva a 95 percentil felett volt 1822 esetben és a 99 percentil felett 315 esetben. 50 esetben találtak jelentős szívfejlődési rendellenességet. Ezek közül 18-at antenatalisan ultrahanggal diagnosztizáltak, a 18–31. héten, 13-at kórbonctani vizsgálat során intrauterin elhalás vagy a szívhibán kívülálló ok miatti terhességmegszakítás után, 19-et pedig születés után. A major szívhibák prevalenciája 1,7‰, ami 95 percentil alatti NT érték alatti 0,8‰-ről 63,5‰-re emelkedett a 99 percentil feletti NT értékek esetén. A vizsgálatsorozat azt mutatja, hogy a major szívfejlődési rendellenességek 55%-a jár emelkedett NT értékkel a 10–14. terhességi héten, ami bizonyítéka annak, hogy ez a szűrővizsgálati módszer jóval kedvezőbb, mint a korábbiakban említett rutin négyüregi ultrahang szűrővizsgálati módszer. A vizsgálati eredmények azt jelzik, hogy kóros NT érték esetén ugyanúgy szükséges foetalis echocardiographiában jártas szakember által végzett vizsgálat, mint ahogy az már általános gyakorlat anyai diabetes vagy pozitív családi anamnézis esetén. Egyre több közlemény utal arra, hogy az ultrahangkészülékek fejlődésével és a vizsgálati metodika begyakorlásával a jelenlegi 20. gestatiós hétről korábbra, már a 10–14. terhességi hétre lehet levinni az echocardiographiás diagnózis lehetőségét [egy ilyen közleményben 21 súlyos szívfejlődési rendellenességet diagnosztizáltak echocardiographiás vizsgálattal a 10–14. terhességi héten, és ezek közül 17 (81%) járt emelkedett NT értékkel].

[Ref.: A nuchalis translucentia vizsgálata már Magyarországon is használt szűrővizsgálati metódus, de a vizsgálat intézetek szerinti esetlegessége miatt szükséges lenne nagy populációban, magyarországi viszonyok között megvizsgálni;

– a 10–14. gs. között végzett NT vizsgálat hatékonyságát,

– kóros értékek esetén követendő protokollt [kromoszómavizsgálat, echocardiographiás vizsgálat foetalis echoCG-ben jártas szakember által, egyéb biokémiai markerek (HCG, β core fragment stb.) vizsgálata stb.]

– azonos krtitériumú, standardizált és kötelező szűrővizsgálattá tételének szükségességét, ill. lehetőségét.]

Kováts Ákos dr.

Neurológia

A Parkinson-syndroma diagnosztikája. Möller, J. C. és mtsai (Neurologische Klinik der Philips-Universität Marburg, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 193.

A Parkinson-syndromát (PS) eltérő súlyosságú kardinális tünetek jellemzik, úgymint: hypo-akinesis, nyugalmi tremor és rigor. A PS többsége idiopathiás (IPS), ez az a forma, amit Parkinson-betegségnek nevezünk. A jellegzetes tüneteket mutató klinikai képek 20–30%-ában symptomás PS-t, illetve egyéb, neurodegeneratív megbetegedést találunk. A PS mind a mai napig klinikai diagnózis. Első lépésben azokat a betegségcsoportokat kell kizárni, amelyek hasonló klinikai tüneteket mutatnak ugyan, de nem azonosak a PS-val. Ilyenek pl. az essentialis tremor, „normal pressure" hydrocephalus, Alzheimer-betegség, depresszió, polymyalgia rheumatica, váll-kar syndroma, lumbago. Második lépésben a PS symptomás formáját kell kizárni. Előfordulhat, hogy biztos diagnózist csak postmortem kapunk. A PS klinikai diagnózisához legalább két, a fentiekben leírt, kardinális tünet megléte szükséges. Az IPS diagnózisát támogatja, ha a PS symptomás eredetére vagy egyéb neurodegeneratív megbetegedésre utaló ún. „figyelmeztető tünetek" egyike sincs jelen a klinikai képben. Ezen figyelmeztető tünetek közé tartozik többek között: gyors progresszió, korai posturalis instabilitás eleséssel, adekvát gyógyszeres terápia ellenére sincs szignifikáns javulás, korai autonom zavarok, szemmozgás zavarok, piramisjelek, cerebellaris tünetek, irreguláris tremor formák, bár ezek az IPS későbbi stádiumában is jelentkezhetnek. A symptomás PS okai lehetnek subcorticalis vascularis – valamint toxicus laesiók, encephalitisek, gyógyszer mellékhatások, tumor, trauma és anyagcsere-betegségek (M. Wilson, hypoparathyreoidismus). A symptomás PS talán két leggyakoribb oka a neurolepticum gyógyszeres kezelés és az agy multiplex vascularis laesiója. Éppen ezért van jelentősége a gondos anamnézis felvételének, amelynek ki kell tehát térnie a korábbi gyógyszeres kezelésekre és a vascularis rizikótényezőkre egyaránt. Ezen utóbbiak megléte, valamint, ha a mozgászavar elsősorban lépcsőzetes romlást mutat, akkor valószínű a vascularis eredet. (Ilyenkor a betegek gyakran mutatnak ún. „lower body" parkinsonismust kifejezett indulási és járási nehézségekkel és a felső végtagok relatív jól megtartott mozgásával.) A chronicus vascularis encephalopathia diagnózisát támogathatja koponya képalkotó vizsgálat (CT, MR). A képalkotó vizsgálatok segíthetnek a parkinsonos tünetekkel járó multisystemas atrophia (MSA) és progresszív supranuclearis bénulás (PSP) differenciáldiagnosztikájában is.

Az IPS diagnózisát segíti még az L-Dopa, illetve az Apomorphin teszt is: egyszeri nagy dózisú Madopar p. o., vagy Apomorphin bolusinjekció sc. adásának hatására a betegek tünetei javulnak.

Összefoglalva azt mondhatjuk, hogy a legtöbb PS differenciáldiagnosztikai besorolása részletes anamnézis felvétellel és alapos neurológiai vizsgálattal lehetséges, a PS klinikai diagnózis. Nem tévedhetünk nagyot, ha egy hypo-akineticus beteg esetén betartjuk a „Három kérdés / Egy gyógyszer – szabályt":

– Van nyugalmi tremora? (ha igen: IPS valószínű)

– Gyakran elesik hátrafelé? (ha igen: PSP egyéb jelei?)

– Impotens? (ha igen: MSA egyébjelei?)

– L-Dopa bevétele javítja a tüneteket? (ha igen és még hiányoznak a „figyelmeztető tünetek" is: IPS nagyon valószínű)

[Ref.: Ma is sok esetben találkozunk időben nem felismert és így későn szubsztituált Parkinson-kóros beteggel, másrészt a Parkinson-kórosnak tartott betegek közel 30%-áról derül ki, hogy a klinikai kép mögött valamilyen egyéb kórok áll. Ezekben az ese-

tekben sokszor helytelenül és feleslegesen kapnak a betegek L-Dopa terápiát, amely neurotoxicitása révén igen kellemetlen mellékhatásokat okozhat bizonyos idő elteltével.]

Tasnádi Emese dr.

Pillanatfelvételek az agy évtizedéről: Okos ész. Gregiry, R. (Kísérleti Pszichológiai Intézet, Bristol Egyetem): BMJ, 1998, *317*, 1693.

Mindannyiunk számára érdekes kérdés: Az általad zöldnek érzékelt olyan, mint az én zöldem? Mindannyian ugyanazt látjuk? Hogy hasonlíthatjuk a szín, az íz, a hang érzékelését? Honnan jön az érzékelés? Az agy kapja, vagy végzi az érzékelést? Mostanában *Semir Zeki* a látókéreg V4 rétegébe lokalizálta a színérzékelő sejteket. Az érzékelés tudatos folyamat. Az érzet, lélektani vetülés több lépcsőben, egy fiziológiai jelrendszeren, a külvilági tárgyra. Az érzékelés megjósolható feltevés, mely a korábbi tapasztalatokból tárolt ismereten alapszik. Azonban ezek a folyamatok nem tökéletes anatómiai diagramok.

A pillanatnyi érzékelés 90%-a az emlékezés, viselkedés, arra ami éppen most történik. Pl. Nézz erősen egy színes tárgyat, pl. egy vörös nyakkendőt. Majd csukd be a szemed, ekkor a kép, már csak látomás. Majd fordítva: idézzük fel a nyakkendőt és nyissuk ki a szemünket hirtelen, nézzük a nyakkendőre. Az érzékelés, egy hasonlítás az emlékünkből felidézett képpel, mely általában jól elkülönül és nem zavarodunk össze, a jelen megkülönböztethető a múlttól és a jövőtől. Előfordulhat, hogy hibásan működik ez a folyamat, nem különül el élesen a jelen és az emlékezés. Pl. egy éles fény után elveszíthetünk néhány másodpercet, pedig az afferens ingerek folyamatosan érkeznek, az érzékelés pedig már nem a jelenre, hanem a múltra „vonatkozik". Szintén eltérő a viselkedés álom, ill. hallucinogének hatása alatt, mikor érzékelés valós érző „input" nélkül jön létre. (Ilyen mescaline indukált állapotot ír le *Aldous Huxley* „Az érzékelés ajtói"-ban).

Az érzékelés egyúttal emlékezés a folyamatot kísérő érzelmekre, mely atomatikusan befolyásolhatja a viselkedésünket, felkészíthet vészhelyzetre. Pl. A szégyenkezés kifejezett autonom változás jele, az elpirulás. Darwin szerint az ilyen szociális jel más számára figyelmeztető lehet, ne bízz benne.

A fenti folyamatok során az agy különböző területein kialakuló véráramlás változást a funkcionális MRI vizsgálatokkal követhetjük. A vizsgálatok segíthetnek megérteni, hogy ezek a bonyolult élettani működések hogy kapcsolódnak a megismerésre vonatkozó folyamatokhoz, a tudathoz, amely rejtélyes maradt az eddigi fejlődés ellenére.

Csépány Tünde dr.

Placebo-kontrollált multicentrikus, randomizált interferon β1-b kísérletes vizsgálat a secunder progresszív multiplex sclerosis kezelésében. Kappos, L. (Dept. of Neurology, University Hospital of Basel, Kantonsspital, Petersgrabon 4, CH-4031, Basel, Svájc): Lancet, 1998, *352*, 1491.

Ebben az európai multicentrikus kettősvak, placebo-kontrollált tanulmány erdményeinek és értékelésében több európai ország 32 centrumából 200 szerző összesítette eredményeit, ami a maga nemében egyedülálló.

Az interferon β-1b, mint terápiás alternatíva az SM terápiában 1993-ban vetődött fel és már akkor eredményesnek ígérkezett. Három IFN-készítmény van forgalomban és III. fázisú vizsgálatokban a relapszusok mértékét tulajdonképpen mindegyik 18–34%-kal csökkentette a kórkép visszaeső-remittáló fázisában (SP-MS), ami a betegség aktivitásának a csökkenésében és az MRI laesiok, különösképpen új gócok keletkezési idejének megnyúlásában nyilvánult meg. Az SP-MS (sec. progresszív) fázisban a domináló tényező a különböző fokú rokkantság, ez határozza meg a gyógyítást és az anyagi kiadásokat. Három vizsgálat (1993, 1996 és 1997) tulajdonképpen már megszabta az indikációkat, jóllehet nem volt teljesen meggyőző, mivel a vizsgált betegcsoport kezelése a folyamat korai stádiumában történt, amikor egyáltalában nem, vagy csak alig fordult elő hiánytünet (Expanded Disability Status Scale – EDSS-score) és ez a sorokövetkező 2–3 év alatt nem is tűnt valószínűnek. Az EDSS inkább csökkent károsodást, mint rokkantságot mér a betegeknek abban a csoportjában, ahol a pontérték minimális, azaz 0–3 közötti.

A tünetek két különböző, sok esetben átfedő mechanizmus révén állandósulnak: inkomplett remisszió és fokozatos alattomos progresszió, melyeknek patomechanizmusa különböző. SP-MS-ben a betegek relapszusa irreverzíbilis, míg a sec. progresszív stádiumban a rokkantság relapszusok és alattomos progresszió következménye. Hogy az INF β-1b effektusát az SP-MS progressziójában meg tudják ítélni kiterjedt placebo-kontrollált vizsgálatokat kezdtek 1994-ben Európában, melyeknek eddigi eredményeit ismertetik. A vizsgálatokat 36 hónapos periódusra tervezték, majd 3 hónapos kezelési szünet következett. A vizsgálatok a 1., 3., 5. és a 15. napon, valamint az 1–3., majd minden sorokövetkező hónapban végezték egészen a periódus végéig. Táblázatban részletesen felsorolják az alkalmazott statisztikai módszereket, kitérve a nem tervezett vizsgálatokra, a relapszusokra és az MS-el kapcsolatos egyéb eseményekre.

A vizsgálatokat egy irányító testület kontrollálta, mégpedig szakemberek és olyan személyek, akikkel a betegek besorolását nem közölték. A betegek közül 358-at soroltak a placebo csoportba, míg 358 IFN β-1b kezelésében részesült. Az ambuláns SP-MS betegek EDSS pontértéke 3,0–6,5-nek felelt meg, akik másnaponként 8,0 millió I. E. INF β-1b-t kaptak sc., ill. azonos módon placebót egészen három éven keresztül. A primer progresszió fokmérője a hiánytünetek fokozódása legalább 1,0-es EDSS score alapján az első három hónapban, vagy 0,5-pontos emelkedés azokban a betegekben, ahol az alapérték már 6,0–6,5 volt. Prospektíven tervezett biztonsági belső analízis, ill. a kezelést vállaló csoport eredményeinek az elemzése két év múlva történt először.

A terápiát összesen 716 beteg kezdte el, de különböző körülmények miatt a kezelt csoportban mindössze 270 fejezte be, akiket rendszeresen kontrolláltak, ugyanez a placebo csoportban 261 beteget érintett. Ismertetik az IFN terápia módját és maguk a betegek sem tudták, hogy valódi v. placebo kezelésben részesülnek, hiszen a készítményt nem lehetett a placebotól megkülönböztetni; mellékhatások v. laboratóriumi eltérések esetében a

terápiát felfüggesztették, terhesség vagy egyéb betegségek terápiája ellenjavallatot képezett. A meghűlésszerű tüneteket nem-steroid gyulladásgátlókkal csökkentették, a hőemelkedést pedig paracetamollal. Relapszusokban corticosteroidokat adtak, de maximálisan három sorozatot évente. A neurológiai vizsgálatok az alábbiakra terjedtek ki: látótér, pyramidalis, kisagyi, agytörzsi tünetek, valamint a bélszakasz, a húgyhólyag az agy és egyéb szervek funkcióira. Az EDSS pontrendszernek 0–10 terjedően 20 fokozata volt (0,5 fokokat számítva), magába foglalva a funkcionális-rendszer score-t, támogatást a gyaloglásban és segítséget a napi életminőség biztosításában.

A 32 európai centrumban kezelt és vizsgált 716 beteg kontrollvizsgálata a 901. (IFN-csoport), ill. a 892. napon történt (placebo csoport). A mozgáskorlátozottság és egyéb hiánytünetek lényegesen kisebb mértékben fordultak elő az IFN β 1b-vel kezeltekben és nagyobb volt a progresszió késleltetése ($p = 0{,}0008$). Az interferon a vizsgálatok 2–3 éves tartama alatt mintegy 9–12 hónappal késleltette a folyamat progresszióját és ez halmozott relapszusok esetében is megmutatkozott, valamint azokban is, ahol a progrediáló állapotromlás relapszusok nélkül következett be. A pozitív eredmények emellett az alábbiakban mutatkoztak meg: megnyúlt a tolószékhez kötött időszak, a relapszusok száma és súlyossága, a steroid terápia, a kórházi felvétel és MRI vizsgálatok egyaránt csökkentek. Az IFM terápia eredményei először a 9 hónapos kezelés után mutatkoztak, a 12-ben már szignifikánsak voltak. Matematikailag a relapszusok 20%-kal csökkentek, szemben a placebo csoport felében talált progresszióval. Gyakoribb volt az MRI T2 súlyozott agyi laesiok volumenének a csökkenése és újabbak ritkábban keletkeztek, ami az 1–6. kifejezetten pedig a 19–24. hónapokban mutatkozott meg.

IFN β-1b-ellenes neutralizáló antitestek 27,8%-ban fordultak elő, mégpedig a terápia első 6 hónapja alatt, de csak átmenetileg és további kezelés során már nem voltak kimutathatók; ez az eredményességet nem befolyásolta. Mellékhatások az első időszakban mutatkoztak, mégpedig változó mértékben. Gyakori a meghűléses szindróma, láz, hidegrázás, az injekció beadása helyén lokális reakció, rash, myalgia; ezekkel szemben ritkábbak a hasi fájdalom, leukopenia (lymphocytopenia), lokális nekrózis és hypertonia. A poz. májfunciós próbák spontán vagy az adag csökkentésével normalizálódtak, egyéb eltérések elvétve fordultak elő. Az IFN β-1b kezeltek közül hárman haltak meg suicidium, syncope és tüdőembólia (utóbbi a kezelés befejezése után 55 nappal). IFN nem befolyásolta a betegek depresszióját, suicidium pedig mindkét csoportban azonos mértékben fordult elő.

A III. fázisú vizsgálatok az IFN β-1b terápia pozitív hatását igazolták a folyamat SP-MS fázisában. A betegek kezelését átlagosan 10 évvel a diagnózis után kezdték el, a folyamat pedig két évvel előbb bizonyult aktívnak. A progresszió megítélésére a Kurtzke-féle Kiterjesztett Rokkantsági Skála (EDSS) a legalkalmasabb. A terápiás effektus egyformán nyilvánult meg az enyhe, közepes és súlyos esetekben.

Összegezve az a vélemény alakult ki, hogy 8,0 millió I. E. IFN β-1b hosszú idejű terápia biztos és jól tolerált SP-MS-ben és ez lenne az első gyógyszer, melynek kétségtelenül igazolt pozitív terápiás effektusa van az SM secunder-progresszív fázisában.

Bán András dr.

Randomizált kettős-vak placebo-kontrollált interferon β-1a vizsgálat kiújuló/enyhülő sclerosis multiplexben. Ebers, G. C. (London Health Sciences Centre, Division of Nekrology, 339 Windermere Road, London, Ontario NGA 5A5, Kanada): Lancet, 1998, *352*, 1498.

Mivel a sclerosis multiplex (SM) patogenezise alig ismert, effektív terápiája gyakorlatilag nincs, jóllehet újabb és biztosító vizsgálatokkal le lehetett mérni bizonyos gyógyszerek eredményességét. Elsősorban az interferon β-1b-ről derült ki, hogy a visszaeső/remittáló fázisban valóban hatékony, jóllehet ezt néhányan vitatják. Kiderült, hogy a T2 súlyozott MRI laesiok kétéves kezelés után 34%-kal csökkentek, ami viszont nem mutatkozott a rokkantsági fok progressziójában, azonkívül a készítmények immunogenitása és a terápiás effektus közti összefüggés is aggodalmat keltett.

Az európai multicentrikus placebo-kontrollált kettős-vak vizsgálatokban interferon β-1a hatását próbálták ki. A készítmény aminosav-szekvenciája és szénhidrát oldallánca a természetes humán citokinével azonos. A kezelés 1–2 éven át enyhe lefolyású kiújuló/enyhülő SM-ben történt a Kurtzke skála 1,0–3,5 pontos rokkantsági fokozatában, heti egyetlen 30 μg-os im. injekcióval. A kezelésnek volt valamelyes effektusa, hiszen a relapszusok aránya és súlyossága a T2 súlyozott MRI elváltozásokkal együtt valóban csökkent. Mindezek ellenére az eredmények nem voltak teljesen egyértelműek, mivel kevés beteget kezeltek, a vizsgálatokat idő előtt kezdték el és éppen emiatt a relapszusok időpontjának a kitolódását nem lehetett megítélni.

A jelenlegi nagyszámú (560 beteg 9 európai ország 22 centrumából) IFN β-1a terápiás eredményeit viszont már össze lehetett vetni hasonló vizsgálatok eredményeivel. Az eredeti feltevés szerint a relapszusok csökkentésében meghatározó szerepe van az adagnak, ezért az egyik csoport kezelése 22 μg-mal, a másiké 44 μg-mal történt, heti három sc. injekció formájában. A harmadik azonos számú csoport betegei ugyanilyen módon placebo kezelésben részesültek. A betegség a kezelés elkezdésekor legalább egy évvel előbb már fennállott; a visszaeső/kiújuló felnőtt betegek részletes vizsgálatára és a terápia eredményének az értékelésére pedig két év után, 1995 elteltével került sor. Csak azokat az eseteket értékelték, ahol a Kurtzke f. rokkantsági skála (EDDS score) pontértéke 0–5 között volt. Kizárták azokat, akik bármilyen előzetes szisztémás kezelésben részesültek – interferonok, lympoid szervek besugárzása v. cyclophosphamid és egyéb immunmoduláló v. immunszuppresszív terápia – a megelőző egy év alatt.

A 22 μg-os adag 6,0 millió I. E.-nek, a 44 μg-os pedig 12,0 millió I. E.-nek felel meg, amit 0,5 ml-es volumenben sc. adtak be, az injekció helyét váltogatva. A dózis először nem volt teljes, ezt fokozatosan növelték és csak hetekkel később maximálták, hogy a mellékhatásokat csökkentsék. Amennyiben a WHO kritériuma szerinti II. és III. fokú toxikus mellékhatásokat találtak, az adagot a felére csökkentették v. időlegesen megszakították. Influenzaszerű mellékhatá-

sok csökkentése paracetamollal történt. A relapszusok kezelése 1,0 g iv. methylprednisolonnal történt három napon át folyamatosan adva. A kontroll igen részletes volt, kiterjedt a haematologiai, biokémiai és májfunkciós paraméterekre, később IFN β-ellenes antitestek kimutatására.

Két év elteltével 533 (95%) beteg klinikai adatait lehetett értékelni. Ami a leglényegesebb, a relapszusok aránya már az első év után, de kifejezetten két év elteltével lényegesen csökkent a placebo-kezeltekkel összehasonlítva. A nagyobb adag hatásosabb volt. Ugyanez nyilvánult meg az első relapszus időpontjának a megjelenésében is, ami a 22, ill. 44 μg-mal kezeltekben három, ill. 5 hónappal, később következett be, amellett szignifikánsan emelkedett azoknak a száma, akiknél egyáltalában nem jött létre. Az IFN β-1a lényegesen megnyújtotta a rokkantság különböző formáinak a megjelenését. Az igazsághoz hozzátartozik, hogy a betegek 17%-ának az állapota rosszabbodott.

A T2 súlyozott MRI vizsgálat szerint a placebo csoportban az átlagos progresszió 10,9%-nak bizonyult, míg a kétféle adaggal kezeltekben mindössze 1,2, ill. 3,8%-os volt ($p<0,0001$) és a T2 aktív laesiok száma 67, ill. 68%-kal volt két év után kevesebb, ami újból hangsúlyozza a nagyobb adag effektivitását. A betegek a gyógyszert általában jól tolerálták az INF b-szerű mellékhatások viszont meglehetősen gyakran fordultak elő, melyek közül az influenzaszerű tünetek voltak a leggyakoribbak, de ugyanilyen mértékűek voltak a placebo csoportban is, hiszen erre alkalom nyílott a hosszú tartamú periódus alatt mindhárom csoportban. Az injekció lokális reakciójában nem volt különbség a két adat között. Ügyelni kell a technikára, mivel az IF β-1a intracutan adása bőrnekrózist vált ki. Átmenetileg csökkent a fvs.-ek, a granulo- és a lymphocyták száma, de mindennek nem voltak következményei, akárcsak a se. aminotransferase emelkedésnek, melyek nagyobb adag után kifejezettebbek voltak. A kezelést mindössze 19 betegben kellett idő előtt befejezni – depresszió, tünetmentes aminotransferase emelkedés, helyi reakció, influenzaszerű tünetek, lymphocytopenia, anaphylactoid reakció, vastagbél-cc., pszichés zavar és szeptikémia miatt. Lényeges, hogy depresszió a placebo csoportban valamivel nagyobb arányban fordult elő, mint a kezeltekben. Neutralizáló antitesteket mindössze egy betegben találtak, amelyek azonban a relapszusok előfordulásának a számát nem érintették.

Mindezekből az a vélemény szűrhető le, hogy az IFN β-1a az MS visszaeső/remittáló formájában effektív terápiának tekinthető, amiben meghatározó szerepe van az adagnak és a betegek általában jól tolerálják. Végeredményben a relapsusok aránya 27–33%-kal csökkent, hasonlóan a IFN β-1b-hez és copolymer 1-gyel (Copaxon) kezeltekéhez. Mindezek ellenére még kérdéses, hogy a relapszusok csökkenése megmarad-e és a késői rokkantság valójában csökkenni fog. A jelenlegi vizsgálatok ennek ellentmondanak. Egyéb vizsgálatokkal összehangolva úgy tűnik, hogy a legjobb eredményeket a feltüntetett adag heti háromszori im. injekciója biztosítja és neutralizáló antitestek is lényegesen kisebb számban fordulnak elő. Későbbi kontroll vizsgálatokra mindenesetre szükség van, melyeknek ismeretében pontosabban lehet az eredményeket megítélni.

[Ref.: A vizsgálatokban a következő országok centrumainak a szakemberei vettek részt: Kanada, Egyesült-Királyság, Németország, Hollandia, Ausztrália, Svédrszág, Finnország, Belgium és Svájc.]

Bán András dr.

Anaesthesiologia

Az epiduralis és a parenteralis opioid analgézia hatása a szülés kimenetelére. (Meta-analysis.) Halpern, S. H., Leighton, B. L., Ohisson, A. és mtsai (Department of Anaesthesia. Womens College Hospital, 76 Grenville St. Toronto, Canada M5S 1B2): JAMA, 1998, *280*, 2105–2110.

Az epiduralis fájdalomcsillapítás hatásosan enyhíti a szülési fájdalmat, azonban vitatott az epiduralis analgézia hatása a szülészeti eseményekre. Néhány tanulmány azt mutatta, hogy a császármetszések száma növekedett azon esetekben, ahol epiduralis analgéziát alkalmaztak, összehasonlítva azokkal, akik parenteralis opioidot kaptak.

Más randomizált tanulmányok azt mutatták, hogy nem található növekedés a császármetszések számában epiduralis analgézia kapcsán. De ha az epiduralis analgézia növeli a császármetszések számát, akkor erről tájékoztatni kell a szülő nőket.

Az epiduralis szülészeti fájdalomcsillapítás egyik leggyakoribb alternatívája az opioid parenteralis alkalmazása. Azonban a rutinszerűen alkalmazott opioid kevés hatással van a szülési fájdalmakra. A nem megfelelően csillapított fájdalom a szülést követően depressziót és stresszt válhat ki. A jelen tanulmány célja, hogy meghatározza az epiduralis és parenteralis szülészeti fájdalomcsillapítás helyét és lehetséges módon tekintetbe vegye az anyai és újszülötti eseményeket.

Az összehasonlító vizsgálat során 1966. januártól 1998. végéig tekintette át a MEDLINE-t és továbbá az International Journal of Obstetrical Anesthesia tartalomjegyzékét, amely nem jelent meg a MEDLINE-ban, ill. 1993 és 1997 között a Canadian Anaesthetists Society, American Society of Anesthesiologists, Society of Obstetric Anesthesia and Perinatal Obstetricians rendezvényein megjelent absztraktokat elemezték. A császármetszések aránya és száma lényegesen nem különbözött azon betegek között, akik epiduralis analgéziában részesültek, ill. azok között, akik parenteralis opiátot kaptak. A császármetszések előfordulása 2,2%-os volt az epiduralis csoportban és 2,8%-osnak bizonyult a parenteralis opioid csoportban.

A szülészeti események időbeni lefolyása hosszabb volt az epiduralis csoportban, valamint vérnyomáscsökkenés, láz és oxitocin felhasználás gyakrabban fordult elő. Az opioid analgézia kevésbé csillapította a szülészeti fájdalmakat mind a szülés első, mind a második szakaszában.

A fájdalom nagyságának megítélésére használt vizuális analóg skálán szignifikánsabban alacsonyabb értéket mutattak az epiduralis analgéziában részesültek, mint az opiát analgéziában szülő nők. A vizsgált két csoportban nem volt signifikáns különbség az újszülöttek megítélése szempontjából és az Apgar pontozás szerint 7-es pontot kevesebben értek el az epiduralis analgéziában részesült anyáknál, mint az opioid kezelésben

részesült anyák esetében. Azonban nem fordult elő súlyos kimenetelű komplikáció egyik vizsgált csoportban sem.

Az összehasonlító irodalmi átekintés alapján megállapítható, hogy a császármetszések gyakorisága nem hozható szignifikáns kapcsolatba az epiduralis analgéziával. Viszont hangsúlyozni kell, hogy az epiduralis analgézia jelentősen jobb anyai fájdalomcsillapítást eredményez és kevesebb naloxon felhasználással jár újszülötteknél.

Az epiduralis analgézia hátránya, hogy a szülészeti események mind az első, mind a második fázisát megnyújtja, valamint vérnyomásesést okoz, ami volumenpótlással és szükség esetén ephedrin adásával küszöbölhető ki.

A parenteralis opioid analgézia azonban nem veszélytelen, mivel kevésbé csillapítja a szülési fájdalmakat és gyakran kevésbé élénkek az újszülöttek.

Ezért a szülő nőket eljárás előnyeiről, ill. hátrányairól tájékoztatni kell.

Horváth J. Attila dr.

Onkológia

Micrometastasisok és túlélés II. stádiumú colorectalis carcinomában. Liefers, G. J. és mtsai (Dept. Surg. Leiden Univ. Med. Ctr., Leiden): N. Engl. J. Med., 1998, *339*, 223.

A colorectalis carcinoma (CRC) nyirokcsomó-metastasisokkal járó III. stádiumának kezelése magában foglalja az adjuváns chemotherapiát. A II. stádiumban nincs nyirokcsomó-metastasis, mégis a betegek 20%-a daganat kiújulása következtében hal meg. A szerzők a nagy rizikó miatt módszert dolgoztak ki a II. stádium micrometastasisainak felismerésére.

Huszonhat betegtől származó 246 nyirokcsomót dolgoztak fel az 1990–1992 közti években. A pre- és perioperatív észlelés során nyirokcsomó-metastasist nem találtak. A betegeket 1997-ig ellenőrizték.

A műtét alkalmával eltávolított nyirokcsomókból rutin szövettani vizsgálatot, valamint a cellularis RNA izolálására citokeratin és carcinoembryonalis antigén (CEA) ellenes antitestekkel immunhisztológiai vizsgálat történt. A CEA-t specifikus reverz transzkriptáz polimeráz láncreakció markereként alkalmazták.

A feldolgozott nyirokcsomók 19%-ában találtak micrometastasist. Tizennégy beteg egy, vagy több nyirokcsomója bizonyult metastaticusnak (54%). A micrometastasisok a jobb és bal oldali colon tumorban egyforma gyakoriak voltak.

A primer daganat nagysága és a preoperatív CEA szint között szoros összefüggés mutatkozott. Micrometastasis esetén a tanulmány befejezéséig a betegek 50%-a meghalt. Azon betegek közül, akiknél nem találtak micrometastasist egy halt meg (8%). A túlélők átlagos követési ideje 73 hónap volt. Öt év után a betegek 54%-a élt, közöttük 4 micrometastasisban szenvedő volt. A micrometastasisok a prognosist rontották. E betegcsoport 5 éves túlélése 36%, a micrometastasist nem mutató betegeké 75%.

Micrometastasissal kísért CRC-ban a daganat kiújulása 36–60 hónap után következett be, az egy micrometastasis nélküli esetben a 15. hónapban.

A nyirokcsomó-invázió igazolása prognosztikailag fontos. A micrometastasisok az 5 éves túlélést 50%-kal csökkentik. Nyirokcsomó-invázió nélkül a túlélés 91%.

Más vizsgálók cytokinellenes antitesteket is alkalmaztak az okkult metastasisok kimutatására. Az antitestek és festési módszerek különbözősége az eredménynek értékelésében is mutatkozik. A legérzékenyebb módszernek a reverz transzkriptáz polimeráz láncreakció tűnik a szövetekben a carcinoma specifikus RNA kimutatására. Az eljárás segítségével 5×10^7 normális csontvelősejt közül már 10 daganatos sejt felismerhető. Hasonló a módszer érzékenysége a CRC II. stádiumában a regionalis nyirokcsomó-disseminatio kiderítésében.

Holländer Erzsébet dr.

Sugaras hegek benignus emlőbiopsiákban és az emlőrák kockázata. Jacobs, T. W. és mtsai (Harvard Medical School, Boston): N. Engl. J. Med., 1999, *340*, 430.

A benignus emlőelváltozások és az ezekhez társuló későbbi emlőrák kockázata a benignus elváltozások szövettanának függvénye. A sugaras hegek (SH) többnyire véletlenül észlelt, kis szövettani laesiok, bár a mammográfiás szűrések hatására a nagyobb SH-ek aránya emelkedik; az elváltozások klinikai jelentősége bizonytalan. A SH-ek hasonlósága egyes emlőrákokhoz, illetve bizonyos rákok előfordulása SH-ben számos spekulációt indított; a gyakoriság és összefüggés vizsgálatát célul kitűzött tanulmányok azonban ellentmondásos eredményeket adtak. A szerzők a SH-ek és a későbbi emlőrák kockázatának viszonyát vizsgálták esetkontroll tanulmányban.

Két Nurses Health Study 238 372 résztvevője közül válogatták eseteiket és kontrolljaikat. Az említett tanulmányokban résztvevők kétévente kitöltött, az emlőrák rizikótényezőire vonatkozó kérdőívei alapján azonosították azokat, akiknek benignus emlőbiopsiájuk történt, illetve azokat, akiknek ezt követően emlőrákjuk alakult ki a medián 12 éves követés alatt (esetek). Minden esethez random módon legfeljebb 4 emlőrákban nem szenvedő, azonos életkorú kontrollt választottak, akinek benignus diagnózisa is azonos évből származott. A benignus biopsiákat a kiválasztott esetek és kontrollok 34%-ában tudták szövettanilag (megfelelő kritériumok alapján, olykor több patológus konszenzusával) áttekinteni, ami 255 későbbi emlőrákos és 1141 kontroll eset újravizsgálását jelentette; így ezeknek az eredményéről számolnak be. SH-et 99 biopsiában (7,1%) találtak, többnyire egyet (60,6%), néha kettőt (21,2%), a fennmaradó esetekben többet. Ezek medián mérete (4 mm) kicsi volt. A SH-ek mérete és száma lényegesen nem különbözött az esetek és kontrollok között.

Általában a SH jelenléte megkétszerezte az emlőrák kockázatát, függetlenül az emellett lévő egyéb benignus laesioktól. Hasonló mértékű növekedés mutatkozott az atypia nélküli proliferatív laesiok, illetve az atypusos hyperplasiás alcsoportokon belül is. Utóbbi két kategóriában a SH-ek nagyobb száma is fokozta az emlőrák kockázatát. Emellett a SH-ek mérete is befolyásolta a későbbi malignus folyamat kialakulásának esélyét. A rosszindulatú daganatok kb. azonos arányban jelentkeztek a benignus laesiokkal azonos, illetve ellentétes oldalon.

A SH-ek tehát független rizikótényezőnek tűnnek, amelyeket legcélszerűbb általános kockázatnövelőként felfogni. Jelenlétük, legnagyobb méretük dokumentálandó, a „betegek" pedig kockázatuknak megfelelően követendőek. Kérdéses azonban, hogy az itt leírt, többnyire kis SH-ek alapján nyert adatok extrapolálhatóak-e nagyobb, mammográfiával kiemelt SH-ekre?

Cserni Gábor dr.

Korai emlőrák konzervatív kezelését követő localis recidivák – észlelés, kezelés és kimenetel 266 betegnél. Voogd, A. C. és mtsai (Comprehensive Cancer Center South, Eindhoven, Hollandia): Cancer, 1999, *85*, 437.

Nyolc holland sugárkezelési, 2 onkológiai és 1 sebészeti központ rendszeres követési adatait felhasználva, 1980 és 1992 között 360 localis recidivát regisztráltak korai emlőrák konzervatív kezelését követően. A betegeket a tumor széles kimetszésén kívül, axillaris blockdissectioval és az emlő besugárzásával kezelték. Adjuváns szisztémás kezelést csak a nyirokcsomó-pozitív betegek kaptak; a praemenopausás csoport általában 6 ciklus CMF-et, a postmenopausás csoport legalább 1 évig tartó (20 mg/nap) tamoxifent. A betegek követése fizikális vizsgálattal általában 3 havonta történt az első évben, majd 6 havonta az ezt követő 3 évben és évente ezután. Mammográfiát évente készítettek. Egyéb diagnosztikai eljárásokat (csontszcintigráfia, vérkép vizsgálat, mellkasröntgen stb.) rutinszerűen alkalmaztak, csak akkor éltek ezekkel, ha távoli áttétekre utaló tünetek merültek fel. 266 betegnél a localis recidiva észleléséig távoli áttét jelei nem mutatkoztak.

Az eredeti tumor helyének megfelelően kialakuló recidivák hamarabb jelentkeztek, mint a más területeken kialakulók (átlagosan 3 év verzus 3,9 év) és a bőr érintettségét is mutató kiújulások is hamarabb jelentkeztek, mint a parenchymát érintők vagy a multiplex localisatiójúak (2,3 év verzus 5,5 év). A recidiva detektálásának módjáról 189 esetben (72%) tudtak, 47 esetben (25%) csak a mamográfia derített rájuk fényt. Az összes beteg 85%-ában mastectomiával, 8%-ában localis kimetszéssel és 4%-ában csak szisztémásan kezelték a kiújulást, míg 3%-ukban nem történt terápiás beavatkozás.

A 266 betegből 118 (44%) meghalt, távoli áttéteket 137-nél (52%) mutattak ki, és ismételt localis recidiva vagy localis progresszió 66 betegnél (25%) jelentkezett. Noninvazív recidivák esetén, mastectomia után nem jelentkezett ismételt recidiva (21 beteg), míg kimetszést követően 4 betegből 2-nél újabb recidivát figyeltek meg. Az invazív localis recidivák esetén a további recidivák aránya 38% (6/16 beteg) volt kimetszés után és 25% (51/208) mastectomia után. Egytényezős elemzésben a 3 végpont (halál, távoli áttét, ismételt recidiva) legalább egyikével asszociációt mutatott a recidiva észlelésének módja, localisatiója, mérete, szövettani típusa, a primer tumor differenciációja, nyirokcsomó statusa és peritumoralis érinvasiója. A többtényezős elemzésbe – hiányzó adatok miatt – a resectiós szélek állapotát és a recidiva detektálásának módját nem vették figyelembe. A bőr érintettsége, a primer tumor axillaris nyirokcsomó-áttéte(i) és alacsony differenciációja rosszabb általános és távoli áttétmentes túléléshez társult. A recidiva mérete is asszociációt mutatott a távoli metastasis nélküli túléléssel. A műtéti helyen kialakuló recidivák rosszabb prognózishoz társultak.

Az eredmények szerint a localis recidivák a szervmegtartó műtétek utáni 10 évben nagyobb eséllyel alakulnak ki a primer tumorhelyén. A mammográfia úgy tűnik segítséget nyújthat a korai detektálásban. Az 1 cm-nél nagyobb recidivák esetén a távoli áttétek esélye nagyobb. Az 1 cm-nél kisebb localis recidivák jobb túlélési paraméterei azt sugallják, hogy a korai detektálás javíthat a kimenetelen is. A bőrrecidivákat helyesebb generalizált betegségként felfogni. A szerzők nem találtak olyan alcsoportot, akiknél a második lépcsős emlőmegtartó műtét ajánlható lenne.

Cserni Gábor dr.

Intenzív betegellátás

Az extrém hypoventilatio és alacsony kilégzésvégi nyomás (PEEP) csökkenti a respirátor-okozta tüdőkárosodást sós tüdő-lavage-on átesett nyulakon. Hickling, K. G., Wright, T., Laubscher, K. és mtsai (Depts of Intensive Care, Pathology, Community Merdicine, Hematology and the Canterbury Respiratory Research Group, Christchurch Hospital, Christchurch, Új-Zéland): Crit. Care Med., 1998, *26*, 1690–1697.

Számos állatmodellben bizonyították, hogy kontrollált mechanikus lélegeztetés (CMV) akut tüdőkárosodást okozhat, melyet hyalinmembran, fehérvérsejtes beszűrődés és aktiválódás, pulmonalis hypertensio, fokozott kis- és nagyvérköri vascularis permeabilitás, interleukin-1 és tumornekrosis faktor produkció jellemez. Sós tüdő-lavage-on átesett nyulakon arra következtettek, hogy a tüdőkárosodás részben a kis tüdővolumenek melletti lélegeztetéstől jön létre, mert állandóan ismétlődik a kilégzésvégi tüdőcollapsus, majd a belégzési felfújás. Ha a PEEP nagyobb, mint a légzési nyomás-volumen hurok alsó inflexiós pontja, akkor lényegesen mérséklődik a károsodás.

Emberi ARDS-ben az ugyanekkora PEEP javította az oxigenizációt és csökkentette a mortalitást. Az optimális PEEP nagysága azonban ismeretlen és a tüdőcollapsust nem is tudja mindig megakadályozni. A kis tüdővolumen melletti lélegeztetés a légtartó és collabált tüdőrészletek határán fellépő nyíró erők miatt okoz károsodást. A nyíró erők nagysága párhuzamos a belégzési áramlással. Sós lavage-val kezelt tüdejű nyulakon a belégzési áramlás csökkentése [ugyanakkora légzésvolumen (TV) mellett is] mérsékelte a tüdőkárosodást. Hasonló hatás várható a TV csökkentésétől is. Ennek tisztázása volt szerzők célja.

Tizenhat New Zealand fehér nyulat ötszöri, 15 ml/kg fiz. sós tüdő-lavage után, véletlenszerűen két különböző módon lélegeztettek 4–4 órán át, halothannal altatott, relaxált állapotban. Mk. csoport 100% O_2-t, 3 vízcm PEEP-et és 3 ml/kg/óra iv. infúziót kapott.

A kontroll csoportot 12 ml/kg TV-el, 0,7 mp belégzési idővel, <28 vízcm belégzési csúcsnyomással (PIP) és olyan légzésszámal lélegeztették, hogy a $PaCO_2$ 35–45 Hgmm legyen.

A kísérleti csoportot is intratrachealisan lélegeztették (és a tubuson keresztül a carina fölé vezetett 0,8 mm-es katéteren át folyamatosan inszufflálták is) 1,5 mp belégzési idővel,

20/perc frekvenciával, 4–8 vízcm PIP-pel, hogy a $PaCO_2$ 150–250 Hgmm és a PaO2 >50 Hgmm, a vérnyomás pedig stabil legyen. A belégzési áramlás <200 ml/perc, a TV kb. <1 ml/kg volt.

A vérgázokat mk. csoportban 30 percenként mérték. Négy óra múlva az állatokat pentothallal megölték, majd egy utolsó tüdőlavage-t végeztek. A két csoport között összehasonlították a physiologiás paramétereket, az első és az utolsó mosófolyadék sejtszámát és fehérjetartalmát, végül a tüdők szövettani leletét.

A két csoport között jelentős különbség volt a csúcs- (PIP) és átlagos légúti nyomásban ($\overline{PAW}$), a $PaCO_2$-ben és a pH-ben. A kísérleti csoportban a PaO_2 először alacsonyabb volt, de 4 óra múlva már hasonló volt a kontrollhoz. Az alveolo-arteriás O_2-grádiens ($AaDO_2$) az első 1,5 órában még magasabb, de a 4. órában már alacsonyabb volt (még fele sem), mint a kontrollban. A légzési index ($\overline{PAW} \times AaDO_2/PaO_2)/100$ fokozatosan javult és a 4. órában már normalizálódott. Az arteriás középnyomás ($\overline{MAP}$) az első 1,5 órában (ahogy a $PaCO_2$ emelkedett) szignifikánsan magasabb volt, de a 3. órára normalizálódott. A nyomás-volumen hurkok szerint a statikus inflációs nyomás az első 2 órában magasabb volt, de a 4. órára azonos lett a kontrolléval. A kilégzés alatti nyomások mk. csoportban azonosak voltak. A tüdők mosófolyadékában, az elsőtől az utolsó mosásig, a kísérleti csoportban alig nőtt a neutrophilek száma, a kontrollban viszont 3 ×-osra nőtt. Az utolsó mosófolyadék sejtszáma szignifikánsan alacsonyabb volt a kísérleti csoportban. A fehérje-koncentráció 0,27–0,28 g/l-rel növekedett mk. csoportban.

Emberen ilyen fokú akut hypercapniát nem szabad megengedni. További vizsgálatok kell tisztázzák a pufferolás hatását a haemodynamicára és gázcserére, permisszív hypercapnia során. A PaO_2 eleinte alcsony volt (magas $PaCO_2$ miatt), az $AaDO_2$ pedig az alacsony $\overline{PAW}$ és PEEP miatt magas. A surfactans-hiányos tüdő nagyrésze eleinte valószínűleg atelectasiás maradt az egész légzési ciklus alatt, később azonban nagyrészt reexpandált. A mosófolyadékok elemzésével együtt úgy tűnik, hogy a kísérleti légzési minta kisebb tüdőkárosodást okozott, mint a kontroll.

Az oxigenizáció javulása az idő teltével nem magyarázható biztosan. Lehet, hogy a surfactans részben újraképződött. A kontroll csoport oxigenizációjának a romlását a szívperctérfogat depressziója és a kevert vénás vér O_2-saturatiójának a csökkenése okozhatta, főleg azonban a respirátor okozta károsodás. Kiderült, hogy a thoracopulmonalis nyomás-volumen hurok alsó inflexiós pontjánál magasabb PEEP csaknem teljesen megelőzi a respirátor okozta tüdőkárosodást, megakadályozva a collapsust.

A mechanikus lélegeztetés önmagában is a surfactans elvesztéséhez, illetve a nagyobb aggregatumoknak funkcionálisan kisebb értékű kis aggregátumokká való átalakulásához vezet. Ezt az átalakulást 5 ml/kg TV csökkenti. A PEEP a szövettani tüdőkárosodást mérsékli, de a surfactans átalakulásától nem véd meg.

Az optimális PEEP megválasztása nem világos. Nem ismert az sem, hogy ARDS-ben milyen típusú tüdőkárosodás fordul elő, de ez a tanulmány arra mutat, hogy a kis TV épp úgy csökkenti a reexpanzióval járó károsodást, mint a túlfeszüléssel járó.

További tanulmányoknak kell eldönteni, hogy ARDS-ben mi a jelentősége a kis TV-nek és magas PEEP-nek.

Incze Ferenc dr.

A prevenció kérdései

A mediterrán diéta hatása a hagyományos rizikótényezőkre és a myocardium infarktus utáni kardiovaszkuláris szövődmények gyakoriságára. A Lyon Diet Heart Study végső eredményei. de Lorgeril, M., Salen, P., Martin, J-L., Monhaud, I. és mtsai (CHU de Saint-Etienne, INTERS Epidemiology Unit, Hopital Cardiovasculaire and INSERM Unit 265, Lyon, Franciaország): Circulation, 1999, *99*, 779.

A „Lyon Diet Heart Study" randomizált, egyszerű vak, másodlagos megelőzési tanulmány volt, amely célul tűzte ki, hogy megvizsgálja a mediterrán típusú diéta hatását az ún., „prudent Western típusú" étrenddel összehasonlítva myocardium infarktus után. Szerzők megelőzően szignifikáns csökkenést észleltek a kardiovaszkuláris komplikációk számában és jelentős zavaró tényező a vizsgálat eredményeinek elemzésében sem volt. Annak ellenére, hogy számos epidemiológiai és klinikai adat alátámasztotta az eredményeket, néhány szakember véleménye szerint a komplikációk viszonylag kis száma, az esélyhányados konfidencia intervallumának kiterjedése miatt az eredmények teljes mértékben nem voltak meggyőzőek. Ezért jelen közleményben a szerzők a kiterjesztett követési periódusban a teljes 275 kardiovaszkuláris történést elemezték az átlagos 46 hónap/beteg periódusban. Vizsgálták a hagyományos rizikótényezők, a diétás jellemzők és a komplikációk előfordulását.

Az első myocardium infarktusukat túlélő betegek randomizálása 1988. március és 1992. március között történt. Életkoruk 70 év alatti, kardiális állapotuk stabil volt és semmiféle orvosi vagy szociális nehézség nem merült fel arra vonatkozóan, hogy a diétás vizsgálatban részt vegyenek. A beválasztási kritériumok kialakítása Zelen módszerének módosításával történt és a kórházi tartózkodás során kérték fel a betegeket, hogy vegyenek részt egy ötéves kohorsz tanulmányban. A betegek teljes mértékben nem voltak informálva a kétféle diéta pontos összetételéről. Az experimentális csoportúak beleegyezésüket adták a mediterrán diéta fogyasztásához, a kontroll csoport nem kapott felvilágosítást a diétával kapcsolatban, de a családorvosuk tanácsait követhették.

A prospektív vizsgálat alatt egy közbülső elemzés történt 1993. márciusában, amikor is a klinikai adatok alapján a vizsgálatot minimum egyéves utánkövetés után befagyasztották és a statisztikailag szignifikáns eredmények miatt a vizsgálatot befejezettnek tekintették. Ezeket az eredményeket a betegekkel is ismertették és felkérték őket, hogy egyezzenek bele a további kb. 19 hónapos utánkövetésbe, hogy a vizsgálók a kritikai észrevételekre is megfelelő választ tudjanak adni.

Az előzetes elemzések során csak a kórházi ellátást igénylő coronariaeseményeket vették figyelembe, a nyers adatokat a kórházi dokumentációk és a haláleseteket az anyakönyvi bejegyzések alapján elemezték. Az analízis az „intention-to-treat" elv szerint történt: eseménytelen gyógyu-

lás, kardiovaszkuláris halálozás és összetett kimenetel, ún. „composite outcome" (CO1 = myocardium infarktus + instabil angina pectoris + halál, CO2 = szívelégtelenség, stroke vagy embolizáció, CO3 = kórházi kezelést igénylő angina, PTCA utáni restenosis, CABG és thrombophlebitis). A randomizáció után két hónappal a gyógyszeres kezelésben részesülőket is elemezték. A lipidcsökkentő gyógyszerek hatását, azok nagy változatossága miatt nem vizsgálták.

A kezelt betegek 93,4%-a és a kontrollok 92,4%-a élt a vizsgálat lezárásakor. Az utolsó vizsgálaton nem megjelentek közül csak 4 esetben nem tudtak klinikai adatokat beszerezni a betegek állapotáról. A követési idő 46,7 hónap volt a kezelt és 44,9 hónap a kontroll csoportban. Az összhalálozás és a kardiovaszkuláris halálozás ($p = 0,01$) és a recidív myocardium infarktus és szíveredetű halálozás csökkent (CO1: 14 esemény versus 44 esemény a „prudent Western-type" diétával összehasonlítva, $P = 0,0001$) az experimentális csoportban, szemben a kontroll csoporttal. A kombinált elsődleges és másodlagos végpontok alakulása is hasonló volt (CO2: 90 versus 27 koszorúér történés, és CO3: 180 versus 95 esemény, a korrigált esélyhányados 0,53, $P = 0,0002$).

A zsírsav-koncentráció és a szövődmények közötti kapcsolatot illetően inverz viszonyt tudtak kimutatni ($P = 0,11$ és $P = 0,16$ versus CO1). A hagyományos rizikófaktorok hatásait elemezve azt találták, hogy csak a plazma zsírsavak koncentrációja mutatott összefüggést a CO1 csoport történéseivel [esélyhányados 0,20, konfidencia intervallum (0,05; 0,84) nemre, életkorra, dohányzásra, összkoleszterinre, vérnyomásra, fvs-számra és aszpirin használatra való korrigálás után]. A teljes koleszterin tartalom (1 mmol/l csökkenés 18–28%-os kockázat csökkenéssel), a szisztolés vérnyomás (1 Hgmm csökkenés 1–2%-os rizikó csökkenéssel), a fvs-szám (korrigált esélyhányados 1,64–2,86 $>9 \times 10^9$/l fvs szám esetén), női nem (korrigált esélyhányados 0,27–0,46) és aszpirin használata (esélyhányados 0,59–0,82) független és szignifikáns kapcsolatot mutatott a koszorúér történések rekurrálásával.

Összességében a szerzők végkövetkeztetése, hogy elsődlegesen választandó lehetőség a kardioprotektív diéta bevezetése a kardiovaszkuláris halálozás és megbetegedések csökkentés céljából, amelyet egyéb (gyógyszeres) kezelésekkel kell kiegészíteni, hogy a befolyásolható rizikótényezőket mérsékelni tudjuk. Az eddigi eredmények biztatóak és szóba jön annak vizsgálata is, hogy a diétás + gyógyszeres kezelés mennyiben hatásosabb az ISZB rizikó tényezőinek mérséklése szempontjából. További vizsgálatok szükségesek azonban a kétféle megközelítés eredményeinek összehasonlítására.

Orosz István dr.

Iatrogén ártalmak

„Vörös ember"-syndroma vancomycin szedése során: teicoplaninnal szembeni lehetséges keresztreaktivitás. Khurana, C., de Belder, M. A. (Cardiothoracic Division, South Cleveland Hospital, Middlesbrough, Egyesült Királyság): Postgrad. Med. J., 1999, *75*, 41.

A műbillentyű-endocarditis súlyos betegség, melynek gyógyítására össze kell fogni a kardiológusnak, a mikrobiológusnak és a szívsebésznek. A szerzők infectiv endocarditises betege mind vancomycin reakcióban, mind valószínűleg egy másik ártalomban, teicoplanin reakcióban is szenvedett.

A 35 éves férfi 6 hete szenved izommerevségben, éjjeli izzadásban, étvágytalanságban, súlycsökkenésben, mely antibioticum védelemben történt foghúzása után lépett fel. Congenitalis aorta stenosisa miatt 14 éve volt billentyű műtéte bioprothesissel. Felvételekor 39 °C lázat, valamint kisfokú aortainsufficientiát észleltek, szívbelhártyagyulladás és keringési elégtelenség nélkül. Transthoracalis echo-KG: meszes aortabillentyű prothesis, kisfokú regurgitatióval, jó bal kamra functióval, vegetatio nélkül. Haemocultura: Streptococcus mitis, mely penicillin, fusidic acid és vancomycin érzékeny. Kezelés: iv. penicillin + gentamycin 16 + 6 napon át, majd 4 héten keresztül amoxycillin per os. Így 2 nap alatt láztalanná vált, ezért az iv. therapia végeztével hazaengedték. Bár e kezelésre a beteg drámai módon reagált, légzése mégis megrövidült, gyengeség, láz és rossz közérzet lépett fel. Az echo-KG echogen masszát mutatott, kifejezett vegetatióval az aortabillentyűn és significans regurgitatiót. Újabb intézeti kezelését iv. benzylpenicillinnel + vancomycinnel indították, s 1 hét múlva az eddigi műbillentyűt Sorin prothesissel cserélték fel. A régi billentyű vitorláin kifejezett destructiót észleltek. Műtét után folytatták az antibioticumok adását, azonban, a beteg pár nap múlva 39–40 °C lázkiugrásokat produkált – a benzylpenicillin elhagyása ellenére – melyhez kiterjedt purpurás kiütés és erythema, valamint exfoliatív dermatitis társult. A C-reactív proteinszint 200 mg/l fölé emelkedett. E kórképet „vörös ember"-(red man) syndrománák tartották, vancomycin kóreredettel, ezért a mikrobiológus tanácsára ezt teicoplaninnal váltották fel. Ezután a kiütések halványodtak, a beteg állapota javult; 4 nap alatt C reaktív proteinszintje 35 mg/l-re csökkent, s láza is megszűnt. Azonban, az 5. nap után a hőmérséklet ismét emelkedni kezdett, nappali 39–40 °C csúcsokkal – éjjeli láztalanság mellett – C-reaktív proteinszitje is 88 mg/l-re emelkedett, kiütések nélkül. Haemocultura: candida és kevés más gomba (Coxsackie-, cytomegalo- és Epstein–Barr-vírusserologia: neg.). Echo-KG: enyhe paravalvularis aortaregurgitatio. A tüneteket antibioticum-okozta láznak tartották, ezért a ticoplanint elhagyták. Két nap múlva a beteg láztalanná vált, s 6 nap után C reaktív proteinszintje is normális értéket mutatott.

A vancomycin glycoprotein antibioticum, mely anaphylactoid reakciót okozhat egészségeseken („vörös ember"-syndroma), akár 70–90%-os gyakorisággal, iv. adott 1 g-os adagban, 1 órán belül. Ugyanakkor e betegeken mindössze 3,4–47%-ban várható. Maga a tünetcsoport az első adag után eléggé enyhe fokú is lehet, mely az újabb adagok hatására súlyosbodhat. Ugyanakkor antihistamin prophylaxis, kisebb vagy gyakrabban bevitt adagok, valamint a 2 óránként adott infúziók általában csökkentik a tünetek súlyosságát.

A vancomycinhez hasonló spectrumú glycoproteid antibioticum, a teicoplanin keresztvizsgálatokban nem szokott „vörös ember"-syndromát okozni, azonban, egyes esetekben ez mégis előfordulhat. A szerzők észlelése is emellett szól, bár e keresztreaktivitás háttere ismeretlen, nincs kizárva, hogy az ok a vancomycin és a

teicoplanin strukturális hasonlóságában keresendő. Így tehát ez utóbbi készítmény nem a legalkalmasabb szer a vancomycin előidézte „vörös ember"-syndroma kezelésére.

Major László dr.

Gerontológia és geriatria

Krónikus stressz a demens betegeket ápoló idősek körében és az influenza elleni védőoltásra adott antitest válaszuk. Vedhara, K. és mtsai (Department of Medicine University of Bristol, and Department of Care of the Elderly Frenchay Hospital Bristol, UK): Lancet, 1999, *353*, 627–631.

A demens betegek ápolása hosszantartó és kimerítő. Ezen túlmenően a demens betegek ápolói maguk is idősek és a fizikai, valamint az emocionális terheléshez nem rendelkeznek elegendő energiával. Számos tanulmány tárgya volt már a gondozók pszichológiai megbetegedése, amely a teljes ápolásra szoruló betegek gondozói között jelentkezett.

A megnövekedett stressz hatása az immunrendszerre szintén vizsgálat tárgyát képezte, de az eredmények egymásnak ellentmondóak.

Kiecolt-Glaser és mtsai azt találták, hogy a demens beteget ápoló házastárs gyengébb antitesttermeléssel reagál az influenza védőoltásra, mint a hasonló korú és nemű idős, aki nem végez ápolást. Más kutatók a neuroendocrin mechanizmust tették felelőssé a stressz és az immunitás közötti fordított kapcsolatért.

Megözvegyült nők natural-killer sejt aktivitása csökken és növekszik a plazma kortizonszintje. Hasonlóképpen zárt osztály pszichiátriai betegeinél, akik önmagukat aggodalmaskodónak és kitaszítottnak érezték, magasabb kortizol koncentrációt találtak a vizeletben, ami renyhébb T-sejt proliferációs válasszal és csökkent természetes-ölősejt aktivitással társult.

A tanulmány az influenza védőoltásra adott immunválaszt és az Hypothalamus–Pituitary–Adrenal (HPA) tengely aktivitását vizsgálta demens betegeket ápoló házastársaknál, illetve ápolást nem végző időseknél. A hipotézis alapján az ápolást végző házastárs gyengébb antitestválasszal reagál az influenza védőoltásra és a vakcinációt megelőző hat hónapban magasabb a vér kortizol koncentrációja.

Huszonnégy férfi és 26 nő képviselte a gondozói csoportot, átlagéletkoruk 73 év volt és 31 férfi, valamint 36 nő került a kontroll csoportba, itt az átlag életkor 68 év volt.

A résztvevőket a tanulmány indításakor vizsgálták, majd újra vizsgálták őket 3 és 6 hónap múlva. A 6. hónap után kapták meg az influenza védőoltást. Vérvétel az oltás napján, majd 7, 14 és 28 nap múlva történt IgG antitestválasz vizsgálatára.

Eredmények: Az oltást megelőző vizsgálatok során szignifikánsan magasabb volt az ápolók érzelmi terhelése és szignifikánsan magasabb kortizol értékeket találtak a vérükben a kontroll csoporthoz viszonyítva.

Antitest-koncentrációt tekintve az első vizsgálat alkalmával nem volt különbség a gondozói és a kontroll csoport között. Az oltás után a kontroll csoport 62 tagjából 26 (39%) mutatott pozitív választ, míg a gondozói csoport 50 tagjából csak 8 (16%).

A tanulmány igazolja, hogy az ápolást végző házastársak között nagyobb az érzelmi leterhelés, ami szignifikánsan magasabb plazma kortizol koncentrációval jár. Továbbá a permanensen izgalomban tartott HPA tengely gyengíti az antitestválaszt influenza védőoltás után. Ezek az eredmények igazolják Kiecolt-Glaser adatait, akik azt közölték, hogy az ápolók csak 38%-ban reagáltak jól a védőoltásra, míg a kontroll csoport 66%-ban.

Tekintetbe kell venni, hogy a krónikus stressznek kitett idősek immunválasza gyengébb az influenza elleni védőoltásra és ezért nagyobb veszélyt jelent számukra a vírusfertőzés.

Kara József dr.

Képalkotó eljárások

A cirrhoticus májban kialakult regeneratív gócok spirál CT-vizsgálata. Lim, J. H. és mtsai (Dept's Radiology and Pathology Samsung Medical Center, Seoul, South Korea): Radiology, 1999, *210*, 451–458.

Az angiográfia artériás és portalis fázisában végzett spirál CT-vizsgálatok (CTHA, CTAP) együttes értékelése a leghatékonyabb módszer a máj gócos elváltozásainak differenciáldiagnosztikájában. A szerzők a cirrhoticus májban kialakult regeneratív gócok jellegzetes CTHA és CTAP megjelenési formáit ismertetik 28 beteg esetében. Valamennyi betegnél a vizsgálatokat követően műtétet végeztek (májtranszplantáció, reszekció), így a CT-vizsgálatok eredményeit a szövettani leletekkel is összehasonlították. A 28 beteg közül 20 patológiailag is cirrhosisnak bizonyult. A regeneratív gócok a CTAP-vizsgálat során csak 7 betegnél voltak jól elkülöníthetőek. A környező fibroticus szeptumokhoz képest magasabb denzitású területekként ábrázolódtak. A CTHA-vizsgálatok 15 esetben igazolták a regeneratív gócok jelenlétét, azok a környező szeptumokhoz képest a kontrasztanyagot kevésbé halmozták, alacsonyabb denzitásúak voltak.

Puskás Tamás dr.

A pancreastumorok diagnózisának eredményessége a spirál CT-vizsgálat különböző fázisaiban. Boland, G. W. és mtsai (Dept's of Radiology and Surgery, Massachusetts General Hospital, Boston): AJR, 1999, *172*, 605–608.

A pancreastumor irányában történő CT-vizsgálatának kettős célja van, részben a tumor pontos kimutatása, részben a reszekció lehetőségének az eldöntése. Ez utóbbi magában foglalja a tumor kiterjedését, a peripancreaticus erek érintettségét, az esetleges májmetastasisok kimutatását. A kontrasztanyag adását követő dinamikus vizsgálatoknak 3 fázisa különíthető el: az artériás (20–35 s. késleltetés), a portalis vénás (60–70 s.) és a pancreaticus (40 s.). A cikkben a szerzők a portalis vénás és pancreaticus fázisok diagnosztikai értékét hasonlítják össze. 41 szövettanilag igazolt pancreas adenocarcinomában szenvedő betegnél végezték el a vizsgálatokat. Az ép, illetve kóros szövet kontrasztanyag-halmozása közti különbség a pancreaticus fázisban szignifikánsan nagyobb volt. (A pancreaticus fázisban, átlagban 57 HU., míg a portalis vénás fázisban 35 HU.) Ehhez hasonlóan a kritikus vaszkuláris struktúrák kontrasztanyag-halmozása is a pancreaticus fázisban volt a magasabb. Összességében a szerzők a pancrea-

ticus fázis vizsgálatát tartják elsősorban diagnosztikailag fontosnak a pancreastumorok kimutatásában.

Puskás Tamás dr.

Új, nem-invazív eljárás az epecsorgás kimutatására: a spirál-CT-cholangiographia. Dinkel, H.-P. és mtsai [Abteilung für Röntgendiagnostik (Chirurgische), Institut für Röntgendiagnostik, und Chirurgische Universitätsklinik, Würzburg]: Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 21–23.

Az epecsorgás ritka, de jelentős szövődménye lehet a májat és epeutakat érintő sebészeti beavatkozásoknak. Tompa hasi traumát követően fellépve a májsérülés prognózisát jelentősen rontja. Kimutatásában mindezideig az endoscopos retrograd cholangio-pancreatographia játszotta a döntő szerepet. Az ERCP azonban az esetek egy nem jelentéktelen részében kivitelezhetetlen vagy nem diagnosztikus értékű. A módszer invazív és szövődményei lehetnek, viszont a diagnózis mellett terápiás beavatkozásra is lehetőséget nyújt.

Jelen munkájukban a szerzők a spirál-CT-cholangiographiával olyan módszert mutatnak be, amely kiválóan alkalmas az epecsorgás nem-invazív lokalizálására és mértékének meghatározására.

Először a felső hasi régió natív CT-vizsgálatát végzik el a spirál-CT-készüléken, az anatómiai tájékozódás a kontrasztanyag-maradványok kizárása céljából. Ezután az epeutakba kiválasztódó kontrasztanyagot infundálnak 20–30 percen át, intravénásan (Iotraxat, Biliscopin). Az epeutak kontraszttelődésekor spirál-CT-vizsgálat történik vékony szeletekkel (3–5 mm). A vizsgált régió distalisan a pars horisontalis duodeniig terjed, a papillatájék ábrázolására.

Ezt követően a májra centrált, megnagyított axialis metszetekből háromdimenziós rekonstrukció történik. Ennek során előállíthatók egy virtuális átvilágítási kép benyomását keltő, ún. MIP (max. intensity projections) és a felületeket hangsúlyozó, ún. SSD (surface shaded displays) ábrázolások. A szerzők által használt Siemens magicview workstation mellett számos más cég is nyújtja a háromdimenziós rekonstrukció opcióját a normál spirál-CT szoftver keretében. A zavaró struktúrák, pl. csont, kontrasztanyag a gyomor-bél rendszerben, drainek kiküszöbölésére irányuló művelet az ún. editálás, amely a teljes adatblokk egyidejű feldolgozása esetén max. 5 percet vesz igénybe.

Májtrauma esetében nephrotrop kontrasztanyaggal is elvégzendő a felső hasi régió vizsgálata portalis fázisban, esetleges parenchyma-sérülés megítélésére. A kontrasztanyagos epeút-telődés sikere a májfunkciótól függ. Két mg/dl bilirubinszint alatt mindig, 5 mg/dl szérum bilirubinszint felett ritkán várható a Iotraxat kiválasztódása.

Szerzők saját tapasztalata és az aktuális irodalom szerint a fő epeutak és az elsődleges ágak mindig, a szegmentágak 5 esetből 4-ben ábrázolódnak.

Kontrasztanyag-mellékhatások és szövődmények rendkívül ritkák a megfelelően lassú, 10 percnél hosszabb befecskendezési idő mellett. A SCTCA helyi feloldó képesége a direkt képalkotó módszerekhez, PTC-hez, ERCP-hez képest korlátozott, ezzel szemben a térbeli és anatómiai tájékozódás sokkal egyszerűbb. Értékeléskor az axialis képek és a 3 D-rekonstrukciók analízise történik. Célszerű először az axialis képen megkeresni a kontrasztos epeextravasatumot, majd ezt hozzárendelni az epeút-rendszerből való kilépési ponthoz. Ebben segítenek a 3-D képek.

Szerzők véleménye szerint a SCTCA igazi jelentősége a feltételezett epecsorgás kimutatásában van. Egyszerű, nem-invazív radiológiai eljárás, amely mindenütt elvégezető, ahol modern spirál-CT rendelkezésre áll. 30 percen belül nagy találati biztonsággal megállapítható az epecsorgás ténye és helye. A vizsgálat elvégezhető intenzíven megfigyelt, műszerekkel összekapcsolt betegen is, a fém műtermékek nem jelentenek diagnosztikus nehézséget.

Hátránya a módszernek az ERCP-hez képest a hiányzó terápiás lehetőség, az ERCP azonban a SCTCA-t követően bármikor elvégezhető. A továbbiakban a SCTCA alkalmas a folyamat alakulásának nyomon követésére, feleslegessé téve a papilla ismételt szondázását.

Összehasonlító, statisztikailag bizonyított vizsgálatok hiányában a módszer értéke, helye véglegesen még nem ítélhető meg. Ezek megtörténtéig az ERCP marad az etalonvizsgálat.

Petri Klára dr.

Az elektronsugaras komputertomográfia szerepe a coronariák jelentős szűkületeinek és elzáródásainak nem invazív kimutatásban. Achenbach, S., Moshage, W., Ropers, D. és mtsai (Erlangen-Nürnbergi Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Erlangen, Németország): N. Engl. J. Med., 1998, *339*, 1964–1971.

Az Egyesült Államokban évente több, mint 1 millió coronarographiát végeznek el és fennáll a törekvés ezen invazív beavatkozások egy részének más, nem invazív módszerrel való felváltására. Ilyen noninvazív módszer a transthoracalis, transoesophagealis echocardiographia, az MR, melyek térbeli, időbeli, kontraszt felbontása nem megfelelő. Ezzel szemben az elektronsugaras CT magas felbontást biztosító keresztmetszeti módszer, a képalkotás EKG indítással hajtható végre. E módszer széles körben használatos a koszorúér betegségeinek vizsgálatában, az artériák kontrasztanyaggal való megjelenítésével kapcsolatos kezdeti eredmények ismertek a szakirodalomban. A szerzők prospektíve vizsgálták betegeiket kontrasztanyagos elektronsugaras CT-vel és hagyományos angiográfiával, meghatározni kívánták a CT-vizsgálat pontosságát a súlyos coronaria-szűkületek és -elzáródások kimutatásában.

A vizsgálatok során 125 beteg (104 férfi, 21 nő) esetében végezték el az elektronsugaras CT-t, légzés visszatartásban, EKG-indítással diastole alatt a szívről 40 szeletet készítettek (szelet vastagság 3 mm, FOV = 15 cm, 512 × 512 képmátrix, elemi képpontok mérete 0,29 × 0,29 mm, beadott kontrasztanyag 120–160 ml, beadás üteme: 4 ml/s). Az elektronsugaras CT gyors képalkotásra alkalmas, egyegy szelet készítésének ideje 50–100 ms, e készülékben a röntgencső nem mozog. *(Elektronok csapódnak egy céltárgyba, itt képződik a röntgensugár, amely átalad a vizsgált testrészben. – a ref.)* A szívről és az artériákról 3 dimenziójú rekonstrukciókat is készítettek. A nagyobb artériák proximális és középső szakaszát elemezték

súlyos szűkület, elzáródás hiányát vagy jelenlétét keresve. A CT-vizsgálatokat a konvencionális angiográfia eredményeit nem ismerve elemezték, majd összevetették azokat. Eredmények: 500 artériaszakaszt vizsgáltak (bal artéria törzse, bal elülső leszálló és circumflexus ág, jobb artéria törzse), technikai problémák miatt (légzési műtermék, súlyos meszesedés stb.) ezen képek közül 124-et (25%) kizártak a vizsgálatból. Tizenkilenc beteg (15%) egyetlen érszakaszáról sem nyilatkozhattak, másik 28 betegnek (22%) egy vagy több artériája nem volt megítélhető. A fennmaradó további artériák közül 75 súlyos stenosis, elzáródás közül az elektronsugaras CT 69-et kimutatott (92% szenzitivitás); 301 súlyos szűkületet, occlusiót nem mutató artériából 282-ben negatívnak látszott (94% specificitás), pozitív és negatív prediktív érték 78, illetve 98%-nak adódott.

A magas felbontást biztosító, EKG-val szabályozható adatgyűjtésű elektronsugaras CT (amelyet „ultragyors CT"-nak is neveznek) alkalmas a szív képalkotó vizsgálatára, a coronariakalcifikáció láthatóvá tételére, a szívfunkció elemzésére. A szerzők azt találták, hogy az elektronsugaras CT hasznos, magas szenzitivitású és specificitású módszer a jelentős fokú szűkület és elzáródás kimutatásában. A fő hátrány az, hogy egyes artéria szakaszok a mozgási műtermékek miatt nem megfelelő minőséggel ábrázolhatók. Bár a szerzők csak korlátozottan tudták vizsgálni az artériák disztálisabb szakaszait, de ezek csak ritkán célpontjai katéteres intervenciónak vagy bypass revaszkularizációnak, ám ezen hiányosság miatt nem tartják e módszert klinikailag hasznot nem adónak. A teljes elzáródás és az igen súlyos fokú szűkület sem különíthető el (az ún. „parciális volumen hatás" miatt), mindkét körülmény további invazív vizsgálatot tesz szükségessé. Összehasonlítva egyéb non-invazív módszerekkel (UH, MR), az elektronsugaras CT pontossága a súlyos szűkület, elzáródás diagnosztizálásában jobbnak látszik.

Weninger Csaba dr.

A carotis artériák intima és média megvastagodása, mint a szívinfarktus és a stroke rizikófaktora idős felnőtteken. O'Leary, D. H., Polak, J. F., Kronmal, R. A. (CHS Coordinating Center, Century Sq., 1501 4th Ave, Suite 2025, Seattle, WA 98101, USA): N. Engl. J. Med., 1999, *340*, 14–22.

Nagy felbontású diagnosztikai ultrahangkészülékkel pontosan mérhető a carotis artériák falának intima-média vastagsága. Korábbi tanulmányok már megállapították e rétegek vastagsága és a cardiovascularis betegségek, ill. az egyéb artériákon előforduló arteriosclerosis közti összefüggést.

A szerzők azt a feltevést tanulmányozták, miszerint a carotis artériák intima-média vastagsága egyenes arányban áll az újonnan kialakuló myocardialis infarctus, ill. stroke előfordulásával olyan 65 év feletti felnőtteken, akiknek korábban nem volt klinikai tüneteket okozó cardiovascularis betegségük. A vizsgálat kezdetekor a betegek alapvizsgálatokon estek át – anamnézis, fizikális vizsgálat, labor stb. – a carotis artériák intima-média vastagságának megítélésére az a. carotis communisról egy hosszirányú, az a. carotis internáról 3 hosszirányú ultrahangképet készítettek. A digitális képeket központi olvasó centrumban értékelték, ahol a vizsgáló semmit nem tudott a betegekről. Három év múlva ismételték meg a mérést, ugyanarról a betegről készült képeket ugyanaz a vizsgáló értékelte. Ily módon 4476, a vizsgálat kezdetekor cardiovascularis betegségben nem szenvedő beteg (38% férfi, 15,2% fekete bőrű, átlagéletkor 72,5 év) sorsát követték átlagosan 6,2 évig. Ez alatt az idő alatt 267 új myocardialis infarctus, 284 stroke alakult ki, 55 résztvevő mindkét betegséget elszenvedte. Ez utóbbiaknál csak az első történést vették számításba. A betegségek kialakulásáról félévenkénti telefon interjú, ill. évenkénti fizikális vizsgálat során győződtek meg, felhasználva a kórházi zárójelentéseken lévő adatokat. Fatális kimenetelű eseménykor a hozzátartozóktól szereztek információt.

Statisztikai analízisek sorával bizonyították, hogy az a. carotis communis és az a. carotis interna intima-média faktoraként – szemben a hagyományos rizikófaktorokkal (kor, nem, systolés és diastolés vérnyomás, pitvarfibrilláció, dohányzás, koleszterin szint, cukorbetegség) – egyedül is elégséges figyelembe venni. Ezen megfigyelésnek klinikai jelentősége, hogy az idős betegek közül non invasiv méréssel ki lehet választani az asymptomaticus, magas rizikójú egyéneket, akik agresszív prevencióra szorulnak.

Juharos Ágota dr.

Pathológia

Benignus emlőelváltozások és az emlőrák kockázata. Az 1985-ös konszenzus újraértékelése. Fitzgibbons, P. L. és mtsai (Good Samaritan Hospital, Los Angeles): Arch. Pathol. Lab. Med., 1998, *122*, 1053.

1985-ben a College of American Pathologists által szervezett találkozó egy konszenzus-dokumentum kiadásával zárult, amely elvetette a „fibrocystás betegség" megjelölést, és helyette a „fibrocystás elváltozások" terminológiát javasolta. Az egyes szövettani jelenségek más és más kockázatot jelentenek a későbbi emlőrákra vonatkozóan. Több nagy esetkontroll tanulmány lezárultával, a szerzők az akkori konszenzust egészítik ki az újabb adatokkal. A benignus emlőelváltozásokat 4 kategóriába sorolják a későbbi emlőrák kockázata alapján.

Nem jelent fokozott kockázatot a következő laesiók jelenléte: 1. adenosis (kivéve a sclerotisáló adenosist); 2. ductectasia; 3. fibroadenoma complex szövettani jelek hiányában; 4. fibrosis; 5. mastitis; 6. enyhe hyperplasia atypia nélkül (ilyenkor a sejtek 3–4 sorba rendeződnek és nem képeznek hidakat, nem okoznak lumen distensit); 7. cysta (nagy vagy kicsi); 8. simplex apocrin metaplasia (hyperplasia vagy adenosis nélkül); 9. laphám metaplasia.

Enyhe kockázatemelkedést (1,5–2-szeres relatív kockázatot) jelentenek: 1. fibroadenoma complex szöveti jelekkel (nagy cystákkal, sclerotisáló adenosissal, papillaris apocrin metaplasiával; calcificatióval); 2. mérsékelt vagy florid hámhyperplasia (örvényes rajzolat és hídképzés megjelenésével, egymást fedő sejtmagok miatt nehezen kivehető sejthatárokkal, hasadékszerű szabálytalan résekkel a sejtek között); 3. sclerotisáló adenosis; 4. soliter papilloma atypusos hámproliferatio nélkül.

Mérsékelt kockázatemelkedést (4–5-szörös relatív kockázatot) jelentenek:

1. atypusos ductalis hyperplasia (ADH); 2. atypusos lobularis hyperplasia. Az ADH korábbi definícióját [az in situ ductus carcinoma (DCIS) néhány, de nem minden sajátságával rendelkező elváltozás] egyben módosították is. Az új meghatározás szerint az ADH a ductusok részleges kitöltöttsége uniformis, a jól differenciált DCIS-re jellemző sejtekkel, melyek mellett szabályos hámsejtek is jelen vannak, többnyire a basalis membrán felől. Emellett ADH-nak minősítendő a jól differenciált non-comedo DCIS structuralis és cytologiai jeleivel bíró elváltozás is, ha csak egy ductust érint vagy 2 mm-nél kisebb.

Fokozott kockázatemelkedést (8–10-szeres relatív kockázatot) jelentenek: 1. DCIS; 2. in situ lobularis carcinoma (LCIS). A DCIS-re vonatkozó adatok elsősorban a kis kiterjedésű, jól differenciált, non-comedo in situ rákokra vonatkoznak, mivel a nagyobb, differenciálatlanabb DCIS-eket szélesebb kimetszéssel kezelik, és emiatt a recidiva kockázata csökken, ami nehezebben megítélhetővé teszi a későbbi rák kockázatát is.

Az egyéb, rákkockázatot valószínűleg fokozó elváltozások (juvenilis papillomatosis, atypusos apocrin adenosis, sugaras heg) vonatkozásában még nem áll kellő mennyiségű adat rendelkezésre, hogy a megfelelő kategóriákba helyezhetők legyenek ezek az entitások.

A közleményben megadják a korspecifikus valószínűségét annak, hogy valakiben emlőrák alakuljon ki az elkövetkező 10 évben, ami az első kategóriában (alapkockázat) a következőképpen fest:

Jelen életkor(évek)	Alapkockázat
20	2000 nő közül 1
30	256 nő közül 1
40	67 nő közül 1
50	39 nő közül 1
60	29 nő közül 1

Cserni Gábor dr.

Hány nyirokcsomó kell a colorectalis rákok stádiumba sorolásához? Mainprize, K. S. és mtsai (John Radcliffe Hospital, Oxford, UK): J. Clin. Pathol., 1998, *51*, 165.

A szerzők az oxfordi colorectalis carcinoma adatbázis alapján azonosították az összes Dukes C stádiumú rákot 1988 és 1993 között. A metszetek ismételt megtekintésével megvizsgálták, hogy a szövettani kazettás blokkok közül hányat kell megvizsgálni, ahhoz, hogy legalább egy áttétes csomót találjanak. A kazettákba több nyirokcsomót is beágyaztak; az első metszet mindig a kivágó pathologus által elsőként megtöltött kazetta blokkjából készült, a második újravizsgált metszet a második kazettából és így tovább.

Összesen 108 beteg 911 nyirokcsomója került elemzésre. 98 betegnél az első metszet (1–9, átlagosan 3,42 nyirokcsomó) vizsgálata azonosította a Dukes C stádiumot. Kilenc betegnél csak a második metszet vizsgálatakor láttak áttétes nyirokcsomót, azaz átlagosan 7,33 nyirokcsomó vizsgálatára volt ehhez szükség. A fennmaradó 1 betegnél egy harmadik metszet vizsgálata is szükséges volt, ami miatt 19 nyirokcsomót néztek meg ismételten.

A retrospektív vizsgálat nem derít arra fényt, hogy hány Dukes B stádiumba sorolt daganat volt valójában Dukes C stádiumú, de rámutat arra, hogy a vizsgált esetek 99%-ában két kazetta nyirokcsomókkal való megtöltése azonosíthatja a Dukes C stádiumú betegeket. Ugyanakkor a stádium meghatározásához javasolt nyirokcsomók minimális száma ajánlásonként nagyon változó, ezért a továbbiakban is szükségesnek tűnik a lehető legtöbb nyirokcsomó szövettani vizsgálatát szorgalmazni.

Cserni Gábor dr.

A gombák közöttünk vannak. (Szerkesztőségi közlemény.) Merlin, T. L. (University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque): Hum. Pathol., 1998, *29*, 1179.

Számos commensualisnak tartott gombáról bizonyul be, hogy az immunkompromittált és immunkompetens gazdákban egyaránt a betegségek széles körét okozza. Mi is állhat ennek a hátterében? Az evolúció során alakultak ki azok a komplex folyamatok, amelyek a mikroorganizmusokkal teli világunkban a biológiai homeostasist biztosítják. Kialakultak mechanikai barrierek, mint pl. a folyamatosan hámló bőr vagy a légutak szűrőrendszere, amelyet fizikailag korlátozzák a mikroorganizmusok behatolását. Emellett kémiai barrierek is léteznek, mint a nyál vagy a savas gyomornedv, amelyek elpusztítják a nemkívánatos behatolókat. Talán a legkevesebb hangsúlyt a komplex ökológiai barrier kapja, amelynek „baráti" mikroorganizmusai kedvezőtlen terepet alakítanak ki az „ellenséges" mikroorganizmusok szaporodásához. Ezek mellett természetesen ott van a komplex immunrendszer is, a maga kölcsönhatásba lévő humoralis és cellularis mechanizmusaival. Ezen védelmi rendszerek megvédenek a környezeti kórokozóktól.

Napjainkban számos erő működik, amely alapvető változásokat eredményez a bennünket burkoló környezeti mikroorganizmusok ökoszisztémájával való kapcsolatunkban. A HIV-fertőzés, a kemoterápia, a transzplantációt követő iatrogén immunszuppresszió mind fokozzák a nyelőcső-candidiasis, cryptococcosis, pneumocystosis (ma már gombás fertőzésnek tartott betegség), gombasepsis gyakoriságát. A mikrobiológiai környezet is sok változást szenved napjainkban és ezáltal is csökken az egyik védelmi mechanizmus. A széles spektrumú antibiotikumok csökkentik a protektív flórát és elsősorban gombák megtelepedését segítik elő a testfelszínen, megteremtve az invazív fertőzés lehetőségét. A gomba ellenes szerek rezisztens kórokozók előtérbe kerüléséhez vezetnek, mint pl. a fluconasolra általában rezisztens Candida kruzei. A környezetünkben beállt változások (légkondicionálás, zárt ventillációs rendszerek, párásítás, fertőtlenítőszerek alkalmazása) kétségtelenül szokatlan mikrokörnyezetet teremtenek, ami kedvez néhány gombafaj elterjedésének, ezáltal is fokozva a humán expozíció kockázatát. Manapság rendszeresen sértjük meg a kémiai és mechanikai barriereket is. A gyomor savtermelésének csökkentése kedvező környezetet eredményez több organizmusak is, amelyek onnan tovaterjedhetnek. A különböző katéterek szintén áthatolhatóbbá teszik szervezetünket és lehetőséget teremtenek a véráram, illetve húgyutak fertőzésére. Az ideiglenesen vagy véglegesen beültetett testidegen anyagok új fajta talajt jelentenek, ahol a megszokott védelmi mechanizmusok nem védenek. Nincs olyan hely, amelyik jobban kombinálná a gombafertőzésekre hajlamosító tényezőket, mint a modern gyógykezelő osztály...

A fentiek a patológusok számára is új kihívást jelentenek. A mikrobiológiai laboratóriumok megváltozott világunkban egyre kevésbé tudják elkülöníteni a fertőzést a kolonizációtól vagy kontaminációtól a kórokozók izolálásával. Ez egyre inkább a patológus feladata lesz. A gombás fertőzések száma emelkedik és tudatában kell lennünk annak, hogy a commensualis és pathogen gombák közötti megkülönböztetés már nem létezik. A szövettanásznak fel kell készülnie ritka gombafajok felismerésére és megtévesztő műtermékektől való elkülönítésére, hiszen ő van abban a helyzetben, hogy néha az életet is veszélyeztető fertőzést megkülönböztesse az ártalmatlan kolonizációtól.

Cserni Gábor dr.

Betegbiztosítási kérdések

Diagnosztikus stádium és kezelési módszerek emlőrákban szenvedő idős nőknél (biztosítottak és nem biztosítottak közötti összehasonlítás). Riley, G. F. és mtsai (Health Care Financing Administration, Baltimore MD., National Cancer Institute, Bethesda): JAMA, 1999, *281*, 720–726.

Szerzők azt a kérdést vizsgálták, vajon a Medicare biztosítási rendszer keretében egészségügyi ellátásban (Health Maintenance Organization) részesülő, 65 évnél idősebb nők emlőrákjának diagnosztikája és terápiája tekintetében van-e különbség az ún. Fee-For-Service (voltaképpen a szolgáltatásért fizető) egyénekkel szemben. Számos szempont vizsgálata alapján azt találták az USA 11 különböző földrajzi régiójából származó egyének adatainak feldolgozása során (1988–1993 közötti időszak), hogy a HMO-ban részesültek között több volt a korai stádiumú eset, az emlőmegtartó műtét és a postoperativ radiotherapia alkalmazása, tehát nem voltak a diagnosis és terápia tekintetében hátrányos helyzetben.

Hasonló, 1985–1989 között végzett vizsgálataik eredményeivel összehasonlítva, az emlőmegtartó műtétek és a postoperativ radiotherapia gyakoribbá vált az 1988–1993-as periódusban.

Besznyák István dr.

Urbancsek János–Papp Zoltán: **Nőgyógyászati endokrinológia**

Az elmúlt évtizedekben a hormonok elválasztásával, koncentrációjával, metabolizmusával, illetve hatásmechanizmusával kapcsolatos tudnivalók megsokszorozódtak, így az e szakterületek tudásanyagának elsajátítása nemcsak a nőgyógyászok fontos feladata, hanem az endokrinológusoknak, belgyógyászoknak, háziorvosoknak is folyamatosan tájékozódniuk kell e tárgykör legújabb ismereteiről. Ebben segít a szerzőpáros kiváló kötete, amely a legátfogóbb a jelenleg kaphatók közül. A könyv főbb fejezetei az alábbi területeket dolgozzák fel: hormonok, hormonmeghatározás, a menstruációs ciklus, vizsgáló módszerek, tesztek, gyermek- és serdülőkori nőgyógyászat, hormonális fogamzásgátlás, hormontermelő daganatok, tumormarkerek, sterilitás, asszisztált reprodukció, terhesség androgenizáció, endometriosis, klimax.
Ár: 2700,– Ft

Péter Ferenc (szerk.): **Gyermekendokrinológia algoritmusokkal**

Gyermekendokrinológiával alig foglalkozik magyar szakkönyv. A témakör rohamos fejlődését tükröző, elméleti alapokat sem nélkülöző munka elsősorban a gyógyítás során felmerülő gyermekendokrinológiai kérdések megoldásához kíván tájékoztatást nyújtani. A diagnosztikus és terápiás tevékenység segítésére a könyvben a szokásosnál nagyobb számban találhatók ábrák, táblázatok és külön algoritmus-javaslatok. Ajánljuk a könyvet gyermekgyógyászoknak, endokrinológusoknak, háziorvosoknak, belgyógyászoknak, gyermeknőgyógyászoknak, neonatológusoknak és medikusoknak.
Ár: 1490,– Ft

A kötetek kaphatók és megrendelhetők a **kiadó megújult boltjában, a Múzeum utca 9.** *szám alatt, továbbá a Springer-hálózat további árusítóhelyein* **(Budapesten a Kapás utca 22.-ben és a Kútvölgyi út 4.-ben, Kecskeméten, a Könyv Shopban, a Kőhíd utca 17.-ben.).**

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

Springer

Megrendelőlap
(OH 99/25.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az alábbi könyveket:
Urbancsek–Papp: **Nőgyógyászati endokrinológia** ..... példányban, 2700 Ft/pld. áron,
Péter (szerk.): **Gyermekendokrinológia algoritmusokkal** ..... példányban, 1490 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

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

Az orvosi dokumentáció vizsgálatáról

T. Szerkesztőség! Örömmel olvastam *Keller László dr.* és munkatársai cikkét a fekvőbetegek orvosi dokumentációjának vizsgálatáról (1999, *140*, 593–596).

Fontos és a jövő szempontjából is lényeges kérdésre hívják fel a figyelmet. Magam is úgy gondolom, hogy az eredményes és gazdaságos gyógyító-megelőző tevékenység, a fejlesztés alapja a megfelelő dokumentáció és a tárgyilagos ellenőrzés. Csakis ez lehet a bázisa a fejlesztés megalapozottságának, hogy az indulatoktól és hangulatoktól mentes, az összeköttetések, a mediakampányok és a gyártó cégek reklámai segítségével kierőszakolt igények közül a *valóban indokoltak* kapjanak támogatást. Az egészségbiztosítás megfelelő tájékozódását, a reális igények elbírálását csak ilyen eszközökkel lehet biztosítani.

Egyetértek a Szerzőkkel, hogy „Az orvosi dokumentáció folyamatos ellenőrzésének és utóbbi konkrét eredményeinek hazai publikációs háttere viszonylag kicsi". Sajnos, ez valóban így van!

Ezért tartom megengedhetőnek, hogy a Szerzők és a továbbiakban a témával foglalkozók figyelmét felhívjam 1969(!)-ben megjelent cikkemre. (*Riskó, T.:* Tapasztalatok a csont-tbc.-s intézetek és osztályok működésének vizsgálatával az 1960–65. években. Népeü., 1969. 23–33.)

Hangsúlyoztuk, hogy „...a gyógyító munka benyomásoktól mentes, tárgyilagos megítélése nehéz feladat... ennek megvalósítására azonban törekedni kell, ha megfelelő adatokat akarunk nyerni az intézmények minősítéséhez, a fejlesztési, felszerelési és létszám stb. igények tárgyilagos elbírálásához".

Speciális betegcsoporton, 20 455 beteg dokumentációját vizsgáltuk át és vitattuk meg munkatársaim és a gyógykezelést végző intézmények orvosaival *együtt*, véleményüket – esetleg ellenvéleményüket – meghallgatva és mérlegelve. Ez utóbbi körülményt nagyon fontosnak tartom, hogy valóban reális adatokhoz lehessen jutni.

Igaz, hogy az egészségügyi szervezési körülmények, a gazdasági feltételek lényegesen változtak, de ma is érvényesnek tartom azt a megállapítást, hogy „...elveink felhasználása – természetesen megfelelően átformálva a részleteket – más betegcsoportot kezelő intézetek, osztályok munkájának elemzésére is alkalmas".

Kétségtelen, hogy ez a több éves tevékenység hozzáértő és következetes munkát igényelt, de csakis így lehet megközelíteni az egészségügyi munka *minőségi* elbírálását. Számítani lehet ebben, a szakmák széles körű tapasztalattal rendelkező, már aktív tevékenységet nem folytató, de kellő szellemi frissességgel rendelkező orvosaira is. Függetlenségük, megállapodott szakmai és társadalmi helyzetük garancia lehet a tárgyilagos megítélésre.

Tudomásul kell ugyanis venni, hogy az ilyen értékelő munka nem adminisztratív feladat, hanem – amint Szerzők is tették – kellő ismeretekkel rendelkező, tárgyilagos *orvosok* feladata, akik nem „hibákat" keresnek nem „tetten érni", „számon kérni" akarnak, hanem az igazság és a valódi helyzet feltárását akarják segíteni.

Említett cikkem több mint 30 éve jelent meg. Akkor – érthetően – nagyobb érdeklődést nem váltott ki. Munkánk ismertetése talán segíti a Szerzők további célkitűzéseit, „...a diagnosztikus tevékenység és a gyógykezelés néhány egyszerű aspektusára irányuló..." terveik megvalósítását.

Ajánlom a felvetett gondolatokat, szempontokat az Egészségügyi Minisztérium és a gyógyító-megelőző tevékenységet finanszírozó szervek figyelmébe is!

Ilyen előkészítéssel ugyanis nemcsak az elvégzett munkát lehet értékelni, hanem – ha lassabban is – olyan intézkedéseket, rendeleteket lehet előkészíteni, amelyekről nem utólag derül ki, hogy helytelenek, feleslegesek voltak. Akadt erre néhány példa az elmúlt években is!

Kétségtelen, hogy említett cikkem nemcsak a dokumentációra, hanem a Szerzők további cékitűzésének megfelelően a gyógyító tevékenység értékelésére is vonatkozik, de a kettő összefügg. Ezt szerettem volna hozzászólásommal is bizonyítani.

Riskó Tibor dr.

T. Szerkesztőség! Köszönjük *Riskó Tibor professzornak* az orvosi dokumentáció vizsgálatáról szóló dolgozatunkhoz fűzött szíves sorait, értékes reflexióit. Az 1969-ben megjelent – a csont-tbc. intézetek és osztályok működésének széles spektrumát nagy beteganyagon vizsgáló – felméréséhez képest a magunk munkája, melynek részeredményeiről számoltunk be, szerényebb célt tűzött ki: kidolgozott módszerünk révén egyelőre csak az orvosi dokumentáció minőségét igyekszünk a Fővárosi Szt. István Kórház osztályairól folyamatosan vett randomizált minták értékelésével lehetőleg behatóan és objektíven megítélni. További vizsgálatainkban, fokozatosan kiterjesztve azokat a „tükör"-ről magára a tükrözött tárgyra, vagyis a dokumentációról közvetlenül az orvosi tevékenységre is, hasznosítani fogjuk Riskó professzor tanulmányának egyes módszerbeli és tematikus elemeit; ennél is fontosabbnak tartjuk azonban szemléletét, melyhez a mi törekvéseink indítékai egészen közel állnak.

Keller László dr. és mtsai

Szepszis és Szeptikus Shock

T. Szerkesztőség! Az OH szerkesztőségének felkérésére a szepszisről írott Incze-tanulmány elsőrendű (2). Azért szeretnék ehhez a kiváló összefoglaláshoz hozzászólni, mert 1965 és 1975 között a houstoni MD Anderson Rákkórházban feladataim közé tartozott a szepszises betegek kezelése (4, 5, 6) (és 1947-ben a Rókus Kórházban voltam „cselédkönyves" szigorló orvos). Az óriási új ismeretanyag ellenére, e kórforma halálozása azóta alig csökkent (2). Az újabb terápiás kísérletek felsorolása az Incze-tanulmányból kimaradt, valószínűleg azért, mert zseniális koncepcióik ellenére ezek a gyakorlatban nem váltak be. Pél-dául anti-endotoxin vagy anti-citokin (IL-1, IL-6, TNF) monoklonális ellenanyagok (7), IL-1 receptor, bradikinin vagy vérlemezke aktiváló tényező (PAF) antagonisták terápiás alkalmazása végül is eredménytelen maradt (kezdeti ígéretes hatásuk ellenére) (8).

A tampai St. Joseph Kórházban jelenleg a következő szerek hatásosságának klinikai vizsgálatai vannak folyamatban: 1. platelet activating factort lebontó enzim (acetilhidroláz: PAF-AH); 2. rekombináns humán aktivált protein C (rhAPC), amelynek vérszintje szepszisben alacsonyra zuhan; 3. polymyxin és dextrán 70 kombinációjából készült PMX-622, amely az endotoxint megköti (közömbösíti); és 4. Ro-45-2081: a TNF receptorhoz kötődő monoklonális ellenanyag. Az Incze-tanulmány (2) azonban említi a prosztaglandinok terápiás alkalmazását. Dehát e kórfolyamatban képződnek prosztaglandinok: az endotoxin makrofágokból váltja ki képződésüket (3).

Az endotoxin shock mechanizmusának megértéséből újabb terápiás eljárások származhatnak. Az endotoxin és a plazma LPS-kötő protein (LPS-LBP) komplexumát a sejtfelszínen a CD14 receptor rögzíti (1, 9). A makrofágokba vagy fehérvérsejtekbe internalizált komplexum idézi elő azt a TNF, IL-1, IL-1R, IL-6 stb. kaszkádot, amely irreverzíbilis circulus vitiosushoz vezetve halált okoz. CD14 receptormentes sejtekbe úgy hatol be a LPS-LBP komplexum, hogy a vérpályában szolubilizált CD14 receptorral egyesül. Ezt a komplexumot felveszik CD14-negatív endothel-, epithelialis és simaizomsejtek és asztrociták. Az internalizált komplexum aktiválja az IL-6, IL-8, E-szelektin és intercelluláris adhéziós molekulák túltermelését. Az új CD14 receptorspecifikus monoklonális ellenanyag 18G4 megakadályozza az LPS-LBP komplexum megkötődését a sejtfelszínen; a 18E12 monoklonális ellenanyag pedig gátolja a sejten belüli LPS-indukálta jelzésátvitelt (9).

Habár jelenleg az intenzív osztályon kivitelezett kezelés a legfontosabb (2), komoly remény van arra, hogy sok kudarc után a LPS megkötésének és az általa előidézett végzetes citokin kaszkádnak a megakadályozásával az endotoxin shock reverzíbilissé válhat.

IRODALOM: 1. *Gangloff, S. C., Hijiya, N., Haziot, A. és mtsa:* Lipopolysaccharide structure influences the macrophage response via CD14-independent and CD14-dependent pathways. Clin. Inf. Dis., 1999, *28,* 491–496. – 2. *Incze F.:* Újabb eredmények a sepsis, a septicus shock, a SIRS és a sokszervi károsodás intenzív ellátásában. Orv. Hetil., 1999, *140,* 515–520. – 3. *Offencbacher, S., Salvi, G. E.:* Induction of prostaglandin release from macrophages by bacterial endotoxin. Clin. Inf. Dis., 1999, *28,* 505–513. – 4. *Sinkovics, J. G.:* Project M27/gm12: Life-threatening infections (endotoxin shock included) in patients with cancer. *Research Report* The University of Texas MD Anderson Hospital Houston, TX 1972, 487–488; 1974, 467–472. – 5. *Sinkovics, J. G.:* Infectious complications. In: Medical Oncology. Marcel Oncology. Marcel Dekker, New York. 2. kiadás. 1986, 1557–1645. old. – 6. *Sinkovics, J. G.:* Clinical recognition and treatment of endotoxinemia. In: Immunobiology and Immunopharmacology of Bacterial Endotoxins. Szerk.: Szentiványi, A., és Friedman, H. Plenum Press, New York. 1986, 268–279. old. – 7. *Sinkovics, J. G.:* Monoclonal antibodies in the treatment of endotoxin shock. Acta Microbiol. Hung., 1990, *37,* 247–261. – 8. *Sinkovics, J. G.:* Endotoxin shock. Clinical Directions (St. Josephs's Hospital Cancer Institute, Tampa, FL), 1994, *5,* 1–4. – 9. *Tobias, P. S., Tapping, R. I., Gegner, J. A.:* Endotoxin interactions with lipopolyisaccharide-responsive cells. Clin. Inf. Dis., 1999, *28,* 476–481.

Sinkovics József dr.

T. Szerkesztőség! Sinkovics József dr. (Tampa, FL, USA) hozzászólásához az alábbiakban szeretnék válaszolni:

1. Először is szeretném megköszönni a hozzászólás elismerő hangját.

2. Az újabb therapiás kísérleteket – amelyek sajnos a gyakorlatban nem váltak be – így a monoklonalis TNF-ellenes, PAF-ellenes antitesteket, IL-receptor antagonistákat, antibradikinineket (és másokat is) talán kissé eldugva, a tanulmány utolsó bekezdéseiben (519. o.) röviden megemlítem. Sajnos elkerülte a figyelmemet *Sinkovics dr.*-nak az Acta Microbiol. Hung.-ban e tárgyban 1990-ben megjelent közleménye.

3. Az LPS-LBP komplexum szerepéről a sepsis pathogenesise kapcsán (516. o.) írok. A tanulmány megírásakor (1998. közepe) nem volt adatom e mechanizmus gátlásának therapiás felhasználásáról.

4. Ezért is örülök annak, hogy *Sinkovics professzor* úr hozzászólásával szerény tanulmányomat naprakésszé egészítette ki.

Incze Ferenc dr.

Az allergiás conjunctivitisek pathogenesiséhez

T. Szerkesztőség! Az Orv. Hetil. 1999, *140,* 12. számában jelent meg *Endre L., Szemere P.:* A kötőhártya allergiás betegségeinek sejtes és molekuláris alapjai c. közleménye. Szakavatott forrásból származó, széles érdeklődési körre számottartó munkáról van szó. Az allergiás conjunctivitisek rendkívül gyakori előfordulása teljes mértékben indokolttá teszi, hogy az aetiopathogenesissel kapcsolatos legújabb ismeretek is közkinccsé váljanak és szolgálják a legeredményesebb gyógykezelést.

A Szerzők joggal szentelnek jelentős figyelmet az allergiás folyamat megértéséhez, nélkülözhetetlen a Th1 és Th2 típusú immunválasznak, valamint a sejtvándorlásnak. Ezekkel kapcsolatban látszik indokoltnak néhány megjegyzés. A Th1 és Th2 lymphocyta subpopulatio elhatárolása a cytokin termelői sajátosságok alapján nem jelent merev, éles határú kategóriákat. A sajátos cytokin termelői tulajdonságok dominantiájáról van inkább szó. A B-lymphocyták IgM termelését mindkét T-sejt subpopulatio serkenti, ami Th1 típusú cytokin constellatio esetén főként IgG2, míg Th2 típusú esetében IgG1, IgG4 és IgE termelésre vált át. Az IgA synthesist az IL-4, IL-10 és TGFβ cytokin együttes stimulálja. A két válasz típus negatív kölcsönhatásai (IL-12, ill. IL-4 és IL-10 révén) is nagyon fontosak. Az is lehetséges, hogy más cytokin együttest termelő T-lymphocyta subpopulatiók is vannak (pl. Th3) (4, 6).

Az adhaesiós molekulák szerkezeti és functionalis tulajdonságok alapján különböző kategóriákba sorolhatók. Kihangsúlyozandó, hogy nem ragasztó anyagokról, „malterről" van szó. A felismerési, sejt-sejt, sejt-matrix kapcsolódási folyamatokon túl a cellularis működés módosítására, lényeges befolyásolására is képesek. Így érthető, hogy a különböző fehérvérsejt típusoknak, a szervezeten belüli irányított vándorlását élettani és kóréletttani viszonyok között egyaránt meghatározó módon befolyásolják. Inflammatiós folyamatokban az egyes fehérvérsejt féleségek döntően a postcapillaris venulák endotheliumán keresztül jutnak ki az intravascularis térből a szövetekbe, mégpedig alapvetően azonos törvényszerűségek szerint. A sejtmigratio első phasisa a kipányvázás-görgés, amelyben a selectinek és ligandumaik szerepe meghatározó. A selectinek közül az E-csak endothelialis sejtekben, az L- csak leukocytákban, míg a P-selectin endothelialis sejtekben és thrombo-

cytákban fordul elő. A sejtek görgő mozgásával egyidőben chemoattractansok (chemokinek) aktiválják a fehérvérsejteket, amelyekben a megjelenő különböző integrinek stabil kötődést hoznak létre az endothelialis sejt ICAM1, VCAM1 molekuláival. Ezt követi az endothelialis sejtek közötti transmigratio, majd a szövetben történő elhelyezkedés. Ez utóbbi lépésekben más adhaesiós molekulák (CD31, CD44 stb.) is szerepelnek. Az ICAMI constitutiv endothelialis (és más) sejtadhaesiós molekula (Ig superfamilia). Inductiójában az LPS, IL-1, TNFα, az E-selectinében ezek és az INFγ, míg a P-selectinében a thrombin, histamin, terminalis complement componensek szerepelhetnek. Az egyes fehérvérsejti féleségek (Ly, Gran, Mo) migratiójában egyedi különbségek fellelhetők, különösen vonatkozik ez a chemokinek közreműködésére (1, 2, 3, 5).

IRODALOM: 1. *Carlos, T. M., Harlan, J. M.:* Leukocyta-endothelial molecules. Blood, 1994, *84*, 2068–2101. – 2. *Jakab L.:* Az adhéziós molekulák élettani és kóréletani szerepe. LAM, 1994, *4*, 802–818. – 3. *Jakab L., Kalabay L.:* A szelektinek élettani, klinikai szerepe. LAM, 1996, *6*, 284–292. – 4. *Romagnini, S.:* The Th1/Th2 paradigm. Immunol. Today, 1997, 18, 263–266. – 5. *Rothenberg, M. E.:* Eosinophilia. NEJM, 1998, *338*, 1592–1600. – 6. *Weiner, H. L.:* Oral tolerance: immune mechanisms and treatments of autoimmune diseases. Immunol. Today, 1997, *18*, 335–343.

Jakab Lajos dr.

T. Szerkesztőség! Köszönjük *Jakab doktornak*, hogy figyelmet szentelt szerény közleményünknek, s az ahhoz írott értékes kiegészítésével – amellyel a legteljesebb mértékben egyetértünk – az abban írottakat mindenki számára még érthetőbbé tette. Egyben köszönjük a szakirodalmi (főként a magyar nyelvű közleményekkel történő) kiegészítést.

Endre László dr. és Szemere Pál dr.

BESZÁMOLÓK

Megkezdte működését az első gyermekrohamkocsi

A beteg élete megmenthető, mielőtt tudnánk mi baja! – mondta *Újhegyi Enikő dr.*, a Szent László Kórház Csecsemő- és Gyermekintenzív Osztályának főorvosa azon a sajtótájékoztatón, melyen a Szent Márton Gyermekmentőszolgálat Alapítvány bemutatta azt az első magyar gyermekrohamkocsit, mely 1999. április 1-jén, reggel 7 órától kezdte meg működését Budapesten és környékén.

Az alapítvány a speciálisan felszerelt gyermekrohamkocsit az Országos Mentőszolgálattal (OMSZ) szorosan együttműködve, az OMSZ irányítócsoportjának alárendelten üzemelteti.

A gyermekmentés egy olyan új sürgősségi szakterület, melynek célja az intenzív ellátás vívmányainak kivitele a helyszínre, ahol a gyermek speciális sajátságait figyelembe vevő ellátást kap. A gyermekmentő feladatai közé tartozik az ellátás mielőbbi elkezdésével a hatékonyság növelése, hisz az esemény helyszínén történő szakszerű ellátás növeli a kis betegek életben maradási esélyeit a legsúlyosabb esetekben is.

Egy kisgyermek az, aki legjobban rászorul a „critical care" (válságos helyzetben való gondoskodás) ellátásra, épp ezért igen dicséretes ez a kezdeményezés! – mondta *Göbe Gábor dr.*, a Szent László Kórház főigazgatója, amikor kollégái munkáját méltatta. Igen nehéz azoknak a helyzete, akiknek sokszor a kommunikáció lehetősége nélkül kell rájönniük arra, hogy mi a probléma, és nemcsak ellátni, de megnyugtatni is kell a pácienseket.

Tudja ezt az alapító *László Endre Márton* is, aki már tíz éve mentőzik mint mentőápoló, és a gyakorlatban kellett rájönnie arra, milyen nagy szükség is van egy ilyen kezdeményezésre. Társakat keresett, akik ugyanúgy mint Ő, szívükön viselik a gyermekellátás jövőjét. Támogatók is akadtak, kiknek segítségével elindulhatott a kocsi, bár még nincs meg a teljes anyagi fedezet, de kölcsönkapott műszerekkel addig is biztosítják a működést, amíg a szponzori pénzek lehetővé teszik a még hiányzó felszerelés megvásárlását.

A rohamkocsin gyermekintenzív osztályok orvosai és ápolónői, valamint hivatásos mentőápolók és mentő-gépkocsivezetők teljesítenek szolgálatot.

A munkában 12 intézet 31 orvosa vesz részt mellékállásban, kezdetben karitatív alapon. A rohamkocsi személyzete az alapítvány szervezésében elméleti és gyakorlati képzésen vett részt. Az alapítvány nagy hiányt pótolt, mivel Magyarországon gyermek mentésére specializálódott rohamkocsi és mentőegység mindeddig nem működött.

Bárkovits Sarolta

Aktív öregedés

1999. április 7-én az Egészségesebb Életért Alapítvány „Aktív öregedés" címmel sajtótájékoztatót rendezett a MTESZ székházában az Egészségügyi Világnap alkalmából. *Prof. Náray-Szabó Gábor dr., prof. Iván László dr., Szviatovszki András* és *Monspart Andrea* tájékoztatta az alapítvány eredményeiről és terveiről a sajtó képviselőit.

Az Egészségesebb Életért Alapítványt 1994-ben *Somody Imre dr.*, a Pharmavit Rt. vezérigazgatója, a Magyar Orvostudományi Társaságok és Egyesületek és a Műszaki és Természettudományi Egyesületek Szövetsége azzal a céllal hozta létre, hogy hozzájáruljon a lakosság egészségi állapotának megismeréséhez, az egészségmegőrzés, a betegségmegelőzés előtérbe helyezéséhez és a társadalmi szemléletformáláshoz.

Az alapítvány jelentős sikereket könyvelhet el: tüdőszűrő-buszt adományoztak a Máltai Szeretetszolgálat hajléktalanszűrő-programja számára, lakótelepi életmódklub-mozgalmat indítottak, valamint sport- és kulturális programokat támogatnak. Az Idősek Nemzetközi Éve rendezvénysorozatához tudományos tanácskozás megrendezésével és az idősek számára programok kidolgozásával kívánnak hozzájárulni. „Idősek az iskolákért, iskolák az idősekért" elnevezéssel tervezik a társadalmi szolidaritás és együttműködés, a nemzedékek közötti kommunikáció segítését.

Terveik között szerepelnek az idősek sportolását és egyéb közösségi tevékenységét szorgalmazó programok kezdeményezése és támogatása is. A helyes életvitelre és egészségmegőrzésre nevelés már a fiatalkorban szükséges ahhoz, hogy idősebb korban a szervezet természetes elhasználódását ne fokozza súlyos, a helytelen életmódból (dohányzás, alkoholizmus, kábítószer, túlzott gyógyszerfogyasztás stb.) eredő betegség. A helyes életmód az alapja annak is, hogy az idős ember megtalálja az életkorának megfelelő tevékenységet a családban, a társadalomban, és ne kerüljön antiszociális körülmények közé.

Programjaikhoz kérik a társadalom minden rétegének támogatását.

Blázovics Anna dr.

Beszámoló a Mátészalkai Emlődiagnosztikai Központról

Napjaink forrásszegény egészségügyi miliőjében mindig nagy öröm, ha egy-egy intézmény úgy tud előrelépni új eszköz, műszer beszerzésével, hogy annak árát nem a működési költségeiből kell lecsípni. A tulajdonosok anyagi helyzetét és adakozási kedvét ismerve a „szűk forrás" jelző nagyon hízelgő.

Intézményünkben a Mátészalkai Területi Kórházban egy Németországban élő Mátészalkán született hölgy, Maria Lauterbach (leánykori neve: Torgyán Mária) adományából sikerült egy korszerű mammográfot beszereznünk. Ezzel teljessé vált az emlődiagnosztika fegyvertára. A legolcsóbb a sebész, illetve nőgyógyász keze, a következő lépcső az ultrahang és a kórismében végső tűbiopszia mellett végre lehetőséget kaptunk arra, hogy korrekt ellátást tudjunk nyújtani e röntgenkészülék segítségével.

Az emlődaganatos megbetegedések növekvő száma ismeretében nagyon fontos az ellátási területünkön élő mintegy százezer ember részére az elérhető közelségben lévő szűrő és diagnosztikus feladatokra is egyaránt alkalmas készülék megléte. A megyében eddig 600 000 főre két készülék jutott. Így az előjegyzési idők elég hosszúak voltak, főleg a szűrővizsgálatokra. Remélem, hogy az új kapacitás beindulásával érezhető javulás következik be az emlődiagnosztikában.

A szükséges az új technológia igényeinek megfelelő továbbképzések lezajlása után május második felében indul a centrum, akár telefonos előjegyzés alapján is szívesen állunk a minket igénybe vevő betegek rendelkezésére.

Nagyházi Árpád dr.

Erdélyi Múzeum-Egyesület (EME) Orvostudományi és Gyógyszerészeti szakosztályának 9. tudományos ülésszaka

Gyergyószentmiklós (Gheorgheni), 1999. április 15–17.

Az 1989-es romániai változás óta újból és évenként rendszeresen megrendezik az EME Orvostudományi és Gyógyszerészeti szakosztályának tudományos üléseit. Ebben az évben erre a Gyergyói medence székhelyén került sor. *Jeszenszky Géza dr.* belgyógyász főorvos és csapata kitűnően szervezte meg a találkozót, melyet mintegy bevezetett a Magyarok Nemzetközi Orvostudományi Akadémiájának (WHMA) továbbképző jellegű és angol nyelvű ún. Pannon konferenciája (immár a negyedik). Ezen a rákbetegség, valamint a perifériás verőérbetegségek klinikumával foglalkoztak az előadók (*Balogh Károly* – Boston, *Nyírjessy István* – Bethesda, *Rácz Olivér* – Kassa, *Rosivall László* – Budapest, *Jung János* és *Brassai Zoltán* – Marosvásárhely – valamennyien professzorok –, és még jó néhányan Szlovákiából, Magyarországról).

A tulajdonképpeni ülésszakot *Feszt György* professzor (Marosvásárhely), a szakosztály elnöke nyitotta meg. Megemlékezett arról, hogy 60 évvel ezelőtt ugyancsak Gyergyószentmiklóson volt az EME akkori tudományos ülése, s azon 5 orvosi előadás szerepelt. A mostanira 118-at jelentettek be. *Dézsi Zoltán*, Hargita megye prefektusa, szép Sütő András idézettel fejezte be tartalmas üdvözlő beszédét, melyben a megmaradásról, összefogásról szólt bővebben. *Benkő Samu* akadémikus, az EME elnöke, meghatározta az erdélyi magyar értelmiség feladatai között a hagyományos családi érték helyreállítását, az egészség megőrzési program szükségességét. Rajtuk kívül még *Bárányi Ferenc* szenátor, volt egészségügyi miniszter, valamint *Pál Árpád*, Gyergyószentmiklós polgármestere üdvözölte a 200 fő feletti hallgatóságot. Bárányi Ferenc utalt arra mintegy szomorú mementóként, hogy a diktatúra évei alatt 1000 magyar orvos és gyógyszerész vándorolt ki Romániából!

Az ünnepélyes megnyitó után *plenáris ülés* következett, ezen *Pusztai Rozália* (Szeged) az adenovírusok patogeneziséről, genetikai vonatkozásairól beszélt. *Jung János* (Marosvásárhely) a rosszindulatú daganatok kórismézésében a patológus szerepéről, *Noszál Béla* (Budapest) a multikonform hatóanyagokról tartott referátumot. *Kercsó Attila* (Gyergyószentmiklós) a Gyergyói medence járványait ismertette 300 évet felölelő tanulmányában (pestistől a tbc-ig).

Ezután 4 szekcióban folytatódtak a 8–10 perces előadások, többségük a Salamon Ernő elméleti líceumban. Salamon Ernő szobra ott áll a líceum előtt. Ő ismert költő, Gyergyószentmiklós szülötte volt, meggyőződéses kommunista, akit beállítottsága miatt a háború alatt munkaszolgálatra hívtak be és 1943-ban Ukrajnában agyonlőttek.

Az egyes szekciókban tartott előadások felölelték a klinikum csaknem egész területét, de foglalkoztak a patológia, fogászat, gyógyszerészet aktuális problémáival is. Így pl. a *sebészeti* szekcióban mutatta be *Fűzesi Kristóf* Szegedről a sziámi ikerleányok szétválasztásáról szóló filmjét. Az urológiai típusú előadások közül *Szolnoki György* és *Wabrosch Géza* szerzőpáros (Budapest) az *urológiai* lézer-beavatkozásokat ismertette. Az *ortopédiai* témakör előadói között szintén szerepeltek magyarországi kollégák (*Csíki Z., Bános Gy.* – Jászberény, *Papp E.* – Nagyatád, *Vitályos L., Soltz G.* – Berettyóújfalu). A budapesti *Kocher-alapítvány* támogatásával az Országos Traumatol. Intézet, az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet és a Péterffy S. utcai kórház előadói egy egész délelőtti programot kitöltöttek. A felsoroltakon kívül természetesen nagyszámú erdélyi előadó is szerepelt, többségük a marosvásárhelyi egyetem különböző klinikáiról.

A belgyógyászati témákat a kardiológia vezette be. Itt is a marosvásárhelyiek előadásai játszották a főszerepet, de a 680 ágyas kovásznai szív-

kórház tapasztalatairól szóló beszámoló is élénk érdeklődést váltott ki *(Tatár Márta), úgyszintén Jeszenszky Géza* előadása a myocardialis infarctus és a kockázati tényezők kapcsolatáról a Gyergyói medencében. – Itt jegyeznénk meg, hogy az új, 250 ágyasra tervezett gyergyószentmiklósi kórház átadása 2000-ben várható. A 60 ágyas belgyógyászati osztályon csak 2 ágyas kórtermek lesznek (mindegyik külön fürdőszobával ellátva). – Ebben a szekcióban került sor egyikünk *(Iványi J.)* előadására a szélütés (stroke) és a kevésbé ismert kockázati tényezők kapcsolatáról, jósló szerepéről. Örömmel vettük tudomásul, hogy Szegedről *Simon Miklós* ny. bőrgyógyász professzor üléselnöki tisztet töltött be és előadást is tartott a porphyria cutanea tarda kóroktanáról. – Igen élénk vita alakult ki *Incze Sándor* adjunktus (Marosvásárhely) az evidence based medicine célkitűzéseit tárgyaló előadása kapcsán, de a többi elhangzott előadáshoz is (a helyi üléselnökök inkább dolgozatként említették ezeket) számos hozzászólás történt. Az inkább laboratóriumi jellegű témák előadói között számos szegedi kolléga szerepelt, ők külön autóbusszal érkeztek Gyergyószentmiklósra.

A 4 szekció valamennyi előadására nem tudtunk az azonos időpontok miatt sem eljutni, ezért csak a szakképzettségünkhöz közel álló programokat ismertethettük részletesebben. A többiről az ízléses műsorfüzetből szerezhettünk tudomást. Így pl. a „C" szekcióban szülészeti- és nőgyógyászati, valamint fül-orr-gégészeti, szemészeti és gyógyszerészeti előadások hangzottak el. A „D" szekcióban első nap zömmel patológiai témák megvitatására került sor. Az üléselnöki tisztet is betöltő *Szende Béla* professzor (Budapest) az apoptózis prediktív szerepét ismertette rosszindulatú daganatokban. A nagyrészt marosvásárhelyi előadók között két orvostanhallgató is szerepelt, komoly felkészültségről téve tanúbizonyságot. Itt tűzték műsorra a Gyuláról származó másik előadásunkat is *(Martyin T.)*, amelyik a macskakarmolási betegség (21 eset) diagnosztikus és terápiás vonatkozásairól szólt és komoly visszhangja volt. Ebben a szekcióban fogászati és szájsebészeti, valamint gyermekgyógyászati témákat vitattak még meg, utóbbiak többségét Marosvásárhelyről.

A bőséges szakmai programhoz jól szervezett társasági együttlétek is csatlakoztak (ökumenikus istentisztelet, orgonakoncert a katolikus templomban, kirándulás a gyergyószárhegyi Lázár-várkastélyba – helyreállított bástyájában a nyaranta ott dolgozó képzőművészek műveiből kiállítás látható, a kastélyban nevelkedett annak idején Bethlen Gábor, anyja Lázár Fruzsina volt –, továbbá a Gyilkos-tóhoz és a Békás-szoroshoz, állófogadás a Korona-épület nagytermében, díszvacsora a Szilágyi vendéglőben), ezeken a résztvevők régi barátként találkozhattak, új ismeretségek alakultak ki, egyszóval mindenki élvezhette a vendéglátó gyergyószentmiklósiak figyelmességét és igazi baráti vendéglátást. Erre emlékeztet az a színes díszoklevél is, melyet minden résztvevő megkapott érkezéskor.

Iványi János dr.
Martyin Tibor dr.

Hírek a Magyar Orvostörténelmi Társaság életéből

A Magyar Orvostörténelmi Társaság Orvosi Numizmatikai Szakosztálya szokásos tavaszi előadó-ülésére 1999. április 10-én várta tagjait és mindenkor szívesen látott vendégeit a Semmelweis Orvostörténeti Múzeumba.

A gyülekező szép számú hallgatóság nagy érdeklődéssel szemlélte Cséri Lajos szobrászművész érmeiből erre az alkalomra összeállított kamara-kiállítást, melyet Csoma Zsigmondné a múzeum éremtárának vezetője rendezett.

A kezdésre zsúfolásig megtelt tanácsteremben az első előadást Gosztonyi József a Magyar Numizmatikai Társulat emlékérem szakosztályának vezetője tartotta Cséri Lajos orvosi érmeiről. A vetített képeken és a tárlókban fizikai valóságukban is jelenlévő bronz medálokon az egyetemes orvostudomány óriásai, mint pl. *A. Schweitzer, S. Freud, W. C. Röntgen, Szent-Györgyi A.* mellett nem kevésbé híres „pályaelhagyó" művészek voltak láthatók, hiszen a költő Schiller eredetileg orvos, Csontváry-Kosztka Tivadar és Örkény István pedig gyógyszerészek voltak. Élményteli lehetőség volt a résztvevők számára, hogy összehasonlíthatták az ábrázolt személlyel azt a kitűnő éremportrét, melyet a SOTE ortoped-sebész professzorának, Vízkeleti Tibornak készített a művész születésnapjára. A jubiláris érem hátlapján pedig két telt idomú női akt volt látható, akiknek attraktív bájairól vélhetően nem a testegyenészet jutott a szemlélők eszébe.

A második előadást Szentiványi Tibor elektromérnök, kultúrtörténész tartotta jelenkori fizetőeszközeink különlegességeiről. Sok kitűnő színes diával illusztrált ismertetésében a különböző nemzetek pénzeiről olyan furcsaságokat, a készítők által elrejtett „titkos" ábrákat, hamisítás ellen védő technológiai trükköket, alaki furcsaságokat és – az előadó kedvelt szófordulatával élve – „tréfa-mókákat" tudhatott meg a hallgatóság, melyeket csak az erre szakosodott gyűjtő és szakember ismer.

Harmadikként szakosztályunk régi tagja, a Nagybányáról – ma *Baia Mare* – hűségesen „bejáró" radiológus kolléga, *Nagy Béla* ismertette a Heiderhoff Verlagnál (Németország) 1998-ban megjelent E. Schöner és Cl. Rücker által jegyzett „Radiologia in nummis" című kötetet, melyben W. C. Röntgennel és a radiológiával kapcsolatos 213 érmet mutatnak be a világ 26 országából. (Kár, hogy az ilyen témájú magyar érmeknek csak kb. a fele, konkrétan 16 szerepel a könyvben.)

Ezután „programon kívül" *Zalai Károly* professzor ismertette majd adta körbe azt az emlékérmet, melyet ifj. Madarassy Walter készített, Antall József néhai miniszterelnök és a Semmelweis Múzeum korábbi főigazgatója tiszteletére halálának 5. évfordulóján.

Végezetül Cséri Lajos szobrászszal beszélgettek a jelenlévők az éremművészet műhelytitkairól, hosszú és gazdag életútjáról. A művésznek volt miről mesélnie és miből merítenie, hiszen tanítómesterei Ferenczy Béni és Pátzay Pál voltak, míg később ő maga is oktatta a portrészobrászatot és éremmintázást az Egyesült Államokban. Számtalan hazai és külföldi kiállításon vett részt és nyert díjakat – pl. a ravennai Dante biennálén –, érmeit Nürnberg és Amszterdam múzeumai is őrzik.

Az orvostörténelem égisze alatt megtartott ülés tanulságos időtöltést

és üdítő kikapcsolódást jelentett a háborús feszültségektől és egészségügyünk mindennapi nyomasztó gondjaitól terhes hétköznapjaink szürkeségéből.

Süle Tamás dr.

Tájékoztató a külön keretes gyógyszerek 1999. évi támogatásáról, valamint a gyógyszerár-tárgyalások jelenlegi helyzetéről

1999. április 28-án az Országos Egészségbiztosítási Pénztár Székházában sajtótájékoztatót tartott *Lampé Zsolt dr.* az Országos Egészségbiztosítási Pénztár egészségügyi főigazgató-helyettese és *Kőrössy Péter dr.* gyógyszerügyi főosztályvezető a külön keretes gyógyszerek 1999. évi támogatásáról, valamint a gyógyszerár-tárgyalás jelenlegi helyzetéről.

A külön keretek rendszerét 1992-ben alakították ki, elsősorban a magas árú készítményeknél az ellenőrizhetőbb felhasználás érdekében. A járóbeteg-ellátás speciális formája a külön szerződés (külön keret) alapján történő ártámogatás. Az egyes betegségcsoportok kezelésére szolgáló készítmények finanszírozására a jogalapot a tb pénzügyi alapjairól szóló törvény adja, mely meghatározza a rendelkezésre álló keretösszeget is. 1998-ban a tényleges felhasználás 7,22 milliárd forint volt. Az 1999. évi előírt keret 6,62 milliárd forint, ebből az első negyedévben 1,612 milliárd forint fogyott. Finanszírozásra azok a készítmények kerülnek, melyek a 2/1995. (II. 8.) NM rendelet 7–8. sz. mellékletében szerepelnek. A jogszabályban 14 betegségcsoport, 44 féle gyógyszerkészítmény kerül felsorolásra.

Kiemelendő a haemophilia kezelésében a 80 millió keretnövekedés (betegszám: 2043), korszerűbb készítmények kerülnek bevezetésre. Az egy betegnek járó VIII-as faktor mennyiségét majdnem duplájára emelték, amely eléri az európai színvonalat. Az otthoni kontrollált kezelés elindult.

A sclerosis multiplex (betegszám: 325) esetében a tárgyalások még nem fejeződtek be. HIV/AIDS (betegszám: 215–230): keretemelés 65 millió forint.

1999. április 23-án kezdődtek meg a gyógyszerár-tárgyalások a Kormány április 21-én megjelent határozatának 1. pontja értelmében a gyógyszergyártók képviselőivel. A tárgyalásokat a Társadalombiztosítási Ár- és Támogatási Bizottság (TÁTB) folytatja le, melynek munkájában az Egészségügyi Minisztérium, a Pénzügyminisztérium és az Országos Egészségbiztosítási Pénztár munkatársai vesznek részt a gyártók, az Orvosi Kamara, a Gyógyszerész Kamara, valamint a betegszervezetek közreműködésével. A tárgyalások célja, hogy az új gyógyszerár-támogatási rendszer bevezetésével a leggazdaságosabb, leghatékonyabb megoldásban részesüljenek a járulékfizetők. Ennek érdekében változni fognak egyes gyógyszerárak, illetve hatóanyagok támogatásai. A kevésbé hatékony gyógyszerek támogatását csökkenteni, míg a bizonyítottan hatásos gyógyszerek támogatását emelni fogják, az egyes szakmai kollégiumok ajánlásainak figyelembe vételével. A mai napig 41 tárgyalási forduló zajlott le és még több, mint 300 várható az elkövetkező 2 hétben.

Betegségcsoport	Ellátandó betegszám (kezelés)	Megjegyzés
Vírushepatitis	522	15 %-os keretnövekedés + 2 millióval több jutott a vírushepatitis kezelésére
Dializáltak anyagcserezavara	200–210	
Dializáltak renalis anaemia	2700–2900, 350 predializált	+ 5%-kal csökkentek a gyógyszergyárak
Endometriosis	280–285	Változatlan áron
Granulocitopenia	1300–1350 (betegszám növekedés)	
Petefészekdaganat	100–120	110 millióval több támogatás jut
Emlőrák	400–450 (30–35%-os betegszám növekedés)	
Cardiotoxicitás	800–900 (betegszám növekedés)	
Növekedési hormon	450	Az ártárgyalás május közepén kezdődik
Áttétes vesedaganat	80	
Krónikus veseelégtelenség	710	

Hagymási Krisztina dr.

Beszámoló a 8. Nemzetközi Coeliakia Szimpóziumról

1999. április 21–24., Nápoly

A coeliakia (gluténszenzitív enteropathia) 8. Nemzetközi Szimpóziumára 1999. április 21–24. között Nápolyban került sor.

A rendezők helyszínként a város egyik dombján emelkedő Sant Elmo várat választották, sajátos historikus hangulattal felruházva a összejövetelt. A kongresszuson szót kapak elméleti szakemberek (biológusok, biokémikusok, immunológusok) és a klinikumban tevékenykedők (gyermekgyógyászok, belgyógyászok, patológusok) is. Ennek köszönhetően a három nap során lehetőség nyílt a betegség komplex áttekintésére. Feltétlenül említést érdemel a szűk téma dacára is népes aktív magyar részvétel; régiónkat csak Lengyelország képviselte hasonló nagyságrendben.

A kongresszus szervezői a coeliakia betegség tárgyalását 7 témakörre (genetika, a HLA molekulákhoz kötődő fehérjék, intraepithelialis lymphocyták, autoantigének és transzglutamináz, cytokinek és a nyálkahártya károsodás patognezis, klinikum, immunmoduláció) bontották; minden témakört részletesen ismertetni – terjedelmi okokból – nem áll módomban, beszámolómban igyekeztem a legjelentősebb, legfrissebb, illetve a klinikumban dolgozókat leginkább érdeklő információkat kiemelni.

A betegség tárgyalásának logikai sorrendjét követve, az első fő téma a coeliakia genetikai háttre volt. *Kagnoff* amerikai professzor (Laboratory of Mucosal Immunology, Department

of Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, California, USA) *„HLA genes and celiac disease"* című összefoglaló előadásában hangsúlyozta, hogy a coeliakia kialakulásában – a jelenlegi álláspont szerint – a genetikai tényezőknek még talán a környezeti és immunológiai tényezőknél is nagyobb szerepük van. Kimagasló a jelentősége a 6-os kromoszómán elhelyezkedő humán major hisztokompatibilitási komplexnek: a betegek 95%-ánál kimutatható a HLA DQ2 αβ heterodimer, melyet a DQA1*0501 allél kódol a DQB1*0201 vagy DQB1*0202 allél valamelyikével közösen. Ezen DQ2 heterodimert hordozóknál a coeliakia kifejlődésének kockázata 40–50-szeres a normál populációhoz képest. A coeliakiás betegek maradék 5%-ához tartozók legtöbbjénél pedig egy DQ8 molekula található. Kagnoff professzor, más szakemberek véleményével összhangban, azt az álláspontot képviselte, hogy ezek a specifikus DQ allélek szükségesek, de önmagukban nem elégségesek a betegség expressziójához.

A fenti gondolatmenetet folytatta *Babron* francia professzor (INSERM U155, Paris, Franciaország) *„Two-stage genome scan in Italian coeliac disease families"* című, nagy beteganyagot felölelő előadásában. Vizsgálataik során – melyek célja a 6-os kromoszóma kívül elhelyezkedő genetikai determináns régiók izolálása volt – 182 testvérpár génállományát vették górcső alá. Megállapították, hogy az 5q kromoszóma terminális részén valóban elhelyezkedik egy coeliakiára prediszponáló génszakasz, mely mind a manifeszt, mind az ún. silent coeliakia kialakulásában szerepet játszik.

A két nagyobb összefoglaló előadást további három kisebb előadás követte. *Gianfrani dr.* (Istituto Scienze dell'Alimentazione, CNR, Avellio, Italy) munkacsoportja a fent említett DQ2 heterodimer mellett izolált egy HLA-DR53 molekulát, melyet szintén a coeliakia genetikai kockázati tényezőjének tartanak. Ez a fehérje szelektíven és nagy affinitással kötődik az A-gliadin típusú fehérjékhez. *Torinsson dr.* munkacsoportjának (Camers University of Technology, Göteborg, Svédország) kutatásai a coeliakia HLA-tól eltérő genetikai determinánsok közül a 2q33 lokalizációjú CTLA4 génre irányult. Megállapították, hogy a gén A allélje kapcsolatba hozható a coeliakia (valamint a Hashimoto thyreoditis és az Addison-kór) kialakulásával, ellentétben a G-alléllel, melynek szerepét az I-es típusú diabetes mellitusban látják igazolódni. *Holopainen dr.*, a coeliakia genetikai és klinikai szintű kutatásában kimagasló teljesítményt nyújtó tampere-i munkacsoport (Insitute of Medical Technology and University Hospital, University of Tampere, Finnország) képviseletében ismertette olasz és ír családok genomjának tanulmányozása során nyert eredményeiket. A különböző populációkat vizsgálva a betegség jelentős genetikai heterogenitását észlelték.

A további elméleti előadások (és nagyszámú poszter) középpontjába a szöveti transzglutamináz enzim, az autoantitestek legfőbb támadáspontja állt, túlnyomórészt *in vitro* eredmények fényében.

A klinikummal foglalkozó előadássorozat első témájáról, a csontanyagcsere és a coeliakia kapcsolatáról *Corazza* olasz professzor (Gastroenterology Unit, University of Pavia, Olaszország) adott áttekintést *(„Bone and coeliac diseae")*. A nem-kezelt coeliakiás betegek több mint 75%-ánál enyhébb vagy súlyosabb formában kimutatható az ún. metabolikus osteopathia, melynek hátterében döntően a kalcium csökkent felszívódása és a következményes, szekunder hyperparathyreosis áll. A csont fizológiás struktúráját megvédeni hivatott szintetikus folyamatok nem tudják kellő mértékben egyensúlyozni a kórosan felgyorsult rezorptív folyamatokat. Ezeknél a betegeknél megnő a csonttörések és deformitások kockázata; az idevonatkozó adatok azonban pillanatnyilag ellentmondásosak. Gluténmentes étrend bevezetése javítja a csontsűrűséget, de nem állítja teljesen helyre az eredeti viszonyokat. A kiegészítő kezelés egyelőre még vita tárgyát képezi. *Cellier dr.* (Hopital Laennec, Párizs, Franciaország) kiegészítése szerint a súlyos osteopenia nagyságrendileg ugyanolyan gyakori a gyermekkorban diagnosztizált, hagyományos étrendet követő, tünetmentes coeliakiásoknál, mint a felnőttkorban diagnosztizált, manifeszt tüneteket mutató coeliakiás betegeknél.

Ma már nem nevezhető újdonságnak a felismerés, hogy a coeliakiás betegeknél megnő a lymphomák kockázata. A leggyakoribb malignitás a vékonybél felső szakaszából kiinduló high-grade Non-Hodgkin lymphoma, mely daganat újabban „enteropathy-associated T-cell lymphoma" (EATL) néven szerepel az irodalomban. *Isaacson* angol professzor (Royal Free and University College Medical School, London, Anglia) hangsúlyozta, hogy az EATL lymphomában szenvedő betegeknél többnyire súlyos malabsorptio áll fenn, mely gyakran már nem reagál kedvezően glutén megvonásra (refrakter sprue). Az EATL és a refrakter sprue egyaránt jelentkezhet multiplex ulceratív léziókkal, melyek egyik fő szövettani alkotóeleme egy monoclonalis, TCR-γ génátrendeződést mutató, $DC3^+$, $CD4^-$, $CD4^+$, $CD56^+$ T-lymphocyta populáció. Ezen döntő közös vonások alapján a refrakter sprue prelymphomatosus állapotnak tekintendő, és további vizsgálatok feladata a megfelelő kezelési protokoll felállítása. *Catassi* olasz professzor (University of Dept of Pediatrics of Ancona, Olaszország) munkatársaival az ettől eltérő lokalizációkban kialakuló lymphomák kockázatát vizsgálta. Eredményeik azt sugallják, hogy a coeliakiás betegeknél minden primer lokalizáció (intestinalis és extraintestinalis) tekintetében megnő a lymphomák (B- és T-sejtes egyaránt) kialakulásának kockázata, bár annak mértéke feltehetőleg kisebb, mint azt korábban feltételezték.

Összefoglalásul elmondható, hogy a kongresszus a témában különböző mértékben járatosak számára egyaránt hasznos információkkal szolgált. A coeliakiával ismerkedők, illetve a betegséggel csak határterületként érintkezők átfogó képet nyerhettek a betegség epidemiológiájáról, molekuláris alapjairól, klinikai megfontolásairól. A témában avatottak lemérhették vizsgálataik aktualitását, eredményeik értékét a többi centrum tapasztalataival összehasonlítva.

Juhász Márk dr.

Canesten®

kenőcs, oldat, hüvelytabletta

A széles spektrumú, hatékony, elérhető lokális antimycoticum

- **90%-os TB támogatás** (kenőcs, oldat)
- **50%-os TB támogatás** (hüvelytabletta)
- **Közgyógyellátottaknak térítésmentes**

LÁB STORY
HAPPY END-DEL

Javallatok:

Kenőcs és oldat:

erosio interdigitalis mycotica, intertrigo mycotica, Candida vulvitis és -balanitis, mycosis corporis superficialis, gombás paronychiák, pityriasis versicolor, erythrasma, mycosis capitis superficiali

Hüvelytabletta:

különböző Candida fajok okozta fluor és colpitis, kombinált kezelés részeként trichomonas vaginali okozta hüvelyi fertőzések

Licencadó: Bayer AG

További információ:

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT. Termék Osztály

1475 Budapest, 10, PF.: 100
Telefon: 260-2282

Betadine®

Jód, ami nem csíp

A széles hatásspektrumú, rezisztenciamentes, jól tolerálható lokális antiszeptikum

Javallatok:

Oldat: Műtéti bőrfelület fertőtlenítése, aszeptikus sebkezelés, égések, nyálkahártya fertőtlenítés, bőrfertőzések, fertőtlenítő fürdetés

Szappan: Műtéti és higiénés kézfertőtlenítés

Kenőcs: Aszeptikus sebkezelés, égések, ulcus cruris, decubitus, bőrfertőzések, felülfertőzött dermatózisok

Hüvelykúp: Akut és krónikus vaginitiszek

Ellenjavallat: jódérzékenység, hyperthyreosis. A terhesség 3. hónapjától, szoptatás alatt és csecsemőknél alkalmazása kerülendő, csak állandó orvosi ellenőrzés mellett, egyéni mérlegelés alapján lehetséges.

Licencadó: Mundipharm

MOTESZ Kongresszusi Naptár

1999. június 30–július 4.
Prague

II. FEPS Kongresszus
Second FEPS Congress
Téma – Topic:
Molecular Physiology, Cellular Neurophysiology, Ion Channels, Microvascular and Endothelial Phys., Respiratory Phys., Cardiovascular Phys., Gastrointestinal Phys. and Nutrition Muscle and Exercise Phys., Endocrinology, Enviromental Phys., Autonomic Function, Sensory Functions, Motor Functions, etc.
Tudományos információ – Scientific information:
Dr. Eva Syková, Ins. of Exper. Medicine ASCR
Videnská 1083, 14220 Prague 4. T: (420-2) 475-2682
Szervező – General information:
Dr. Eva Syková, Ins. of Exper. Medicine ASCR
Videnská 1083, 14220 Prague 4. T: (420-2) 475-2682

1999. július 3–7.
Budapest

II. Európai Farmakológus Kongresszus
2nd European Congress of Pharmacology
Téma – Topic:
A kongresszus fórumot biztosít az utóbbi évek legjelentősebb preklinikai, klinikai farmakológiai kutatási eredményeinek bemutatására a farmakológia minden területén.
The aim of this congress is presenting the most recent preclinical, clinical and therapeutical data in Europe.
Felkért előadók – Speakers:
B. Samuelson (Sweden), S. Moncada (Great Bretain), T. Godfraind (Belgium), A. Baxter (Great Bretain), G. Pepeu (Italy).
Tudományos információ – Scientific information:
Dr. Fekete Márton, MTA KOKI, 1450 Budapest, Pf. 67.
Szervező – General information:
MOTESZ Kongresszus- és Kiállításszervező Iroda
1051 Budapest, Nádor u. 36. Tel.: 311-66-87, Fax: 383-79-18
E-mail: motesz@elender.hu, Internet: http://www.motesz.hu

1999. július 5-8.
SOTE, Budapest

A magyar Élettani Társaság LXIV. Vándorgyűlése
LXIV. Annual Meeting of the Hungarian Physiological Society
Téma – Topic:
Legújabb eredmények az élettan tudományok széles területéről: kísérletes élettan és kórélettan, klinikai fiziológia és kórélettan, sportélettan, állatorvosi élettan, összehasonlító élettan, gyógyszer hatások mechanizmusai, funkcionális morfológia, biomechanika, primer prevenció élettani alapjai.
Recent results of physiological sciences including experimental physiology, clinical physiol. and pathophysiol., sport physiol., physiol. of domestic animals, comparative physiol., pharmacological aspects of physiol., functional morphology, biomechanics, physiological bases of primary prevention.
Tudományos információ – Scientific information:
Prof. Dr. Monos Emil, SOTE II. Élettani Intézet
1446 Budapest, Pf. 448. T: 210-0306, 334-3162
Szervező – General information:
SOTE II. Élettani Intézet
1446 Budapest, Pf. 448. T: 210-0306, 334-3162

1999. július 29–31.
DOTE, Debrecen

„A Diabetes Mellitus Szövődményei" a Magyar Szemorvostársaság és a Magyar Diabetes Társaság Interdiszciplináris Kongresszusa
„Complications of Diabetes Mellitus" on Interdisciplinary Congress of the Hungarian Ophthalmological Society and the Hungarian Diabetes Society
Téma – Topic:
Diabetes mellitus, angiopathia diabetica, retinopathia diabetica, neuropathia diabetica, nephropathia diabetica
Tudományos információ – Scientific information:
Prof. Dr. Berta András, DOTE Szemészeti Klinika
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. T: 52/430-322, F: 52/415-816
E-mail: aberta@jaguar.dote.hu
Szervező – General information:
EKHO '94 Bt.
4032 Debrecen, Tessedik S. u. 166.
T/F: 52/345-614

1999. augusztus 22–26.
Budapest

VII. Európai ISSX Konferencia
7th European ISSX Meeting
Tudományos információ – Scientific information:
Dr. Vereczkey László
MTA Központi Kémiai Kutató Intézet
1525 Budapest, Pf. 17.
Szervező – General information:
Diamond Congress Kft.
1027 Budapest, Fő u. 68. T/F: 201-6383, 214-7701

BANG.

BANG.

BANG.

A Ciprobay így intézi el a húgyúti fertőzéseket.

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

Abszolút Baktericid Erő

Ciprobay®

Bayer

Bayer Hungária Kft. 1012 Budapest, Fáy u. 4-6. Tel.: 212-1540

Dr. Fekete Ferenc

Erekciós zavarok

„Nem túlzás azt állítani, hogy az elmúlt 15 évben több történt a merevedés megismerése és gyógyítása terén, mint a korábbi évezredekben együttvéve" – írja a szerző, aki arra vállalkozott, hogy könyvében összefoglalja a legutóbbi évek nemzetközi kutatásainak eredményeit, közreadja az aktuális ismereteket és lehetőségeket az erekciós zavarok vizsgálatával és kezelésével kapcsolatban. A könyvben a legújabb élettani és biokémiai ismeretek mellett megtalálhatók az erekciós zavarok aktuális diagnosztikájával és kezelésével foglalkozó fejezetek. A mellékletben a gyakorló orvosok számára a mindennapi praxist segítő, jól használható összefoglalók találhatók.
Ár: 1690 Ft

A kötet kapható és megrendelhető a ***kiadó megújult boltjában, a Múzeum utca 9.*** *szám alatt, továbbá a Springer-hálózat további árusítóhelyein* ***(Budapesten a Kapás utca 22.-ben és a Kútvölgyi út 4.-ben, Kecskeméten, a Könyv Shopban, a Kőhíd utca 17.-ben.)***

Springer Orvosi Kiadó
1088 Budapest, Múzeum utca 9. fszt.
(nyitva: hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig,
pénteken 9-től 15 óráig)
Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94
Telefon: 266-0958, fax: 266-4775

Megrendelőlap

(OH 99/25.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem a *Fekete:* **Erekciós zavarok** című könyvet ... példányban, 1690 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

HÍREK

A **Magyar Dermatológiai Társulat és a debreceni Bőrgyógyászati Klinika** *1999. szeptember 16–17-én* a debreceni Bőrgyógyászati Klinikán *„Future's Forum"* címmel külföldi előadók részvételével, angol–magyar nyelvű kongresszust szervez a dermatológia aktuális kérdéseiről, a modern diagnosztikus módszerekről és az új terápiás lehetőségekről.

További információ: DOTE Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Tel.: 52/432-282

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

Az **International Gastro-Surgical Club Magyar Tagozata** 1999. évi nagygyűlését 1999. november 4-én tartja a Fenyőharaszti Kastélyban. A nagygyűlés fő témája az emésztőrendszeri daganatok komplex onkológiai kezelése, amelyhez bejelentett előadások csatlakoznak. Az első Pólya emlékelőadásra is sor kerül a tudományos ülés keretében, előadó dr. Jakab Ferenc, téma „Májsebészet az ezredfordulón". További információ és jelentkezés: dr. Jakab Ferenc egyetemi tanár, az IGSC Magyar Tagozatának főtitkára, Budapest, Uzsoki út 29. 1145, telefon/fax: 220-9950

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Budai MÁV Kórház** (1528 Budapest XII., Szanatórium u. 2/a) pályázatot hirdet *Aneszteziológiai és Intenzív osztályra szakorvosi* állás betöltésére. A pályázathoz kérjük mellékelni a részletes szakmai önéletrajzot, a képesítést igazoló oklevelek másolatát és az erkölcsi bizonyítványt.
Juttatás: MÁV 100%-os szabadjegy.
Bérezés: a Kjt. szerint.
Szakorvos vagy szakvizsga előtt álló orvos jelentkezését várjuk.
Pályázati határidő: megjelenéstől számított 30 nap.

A **Budapesti Mentőszervezet** *orvos munkatársat* keres fő-, illetve részfoglalkozásban is az ellátási területén működő felnőtt sürgősségi, háziorvosi ügyeletekbe.
Jelentkezés személyesen, Budapest V., Markó u. 22. II. emeleti titkárságon.

A **Szent Rókus Kórház és Intézményei** főigazgatója pályázatot hirdet *orvosi állásra Neurológiai osztályra.*
Feltételek: Neurológiai szakvizsga
Illetmény: Kjt. szerint
Az állás azonnal betölthető, a hirdetés megjelenésétől számítva 2 héten belül fogadjuk a pályázatokat.
Jelentkezés: Neurológiai Osztály, Dr. Horváth Szabolcs, osztályvezető főorvos,
Cím: 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 2.

A **Szent Rókus Kórház és Intézményei** főigazgatója pályázatot hirdet *orvosi állásra Központi Röntgen Osztályra.*
Feltételek: Radiológus szakvizsga, CT és interventiós radiológiai vizsgálatokban való jártasság.
Illetmény: Kjt. szerint
Az állás azonnal betölthető, a hirdetés megjelenésétől számítva 2 héten belül fogadjuk a pályázatokat.
Jelentkezés: Központi Radiológiai Osztály, Dr. Patkó András, osztályvezető főorvos, Tel.: 235-66-53
Cím: 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 2.

Belgyógyász, általános orvostan, háziorvos szakorvosokat keres részmunkaidőbe az ország egész területéről, **székesfehérvári magánügyeleti szolgálat.** Exkluzív munkakör – teljesítményarányos bérezés. Szakmai önéletrajzzal mellékelt fényképes jelentkezéseket várunk az „Inspekcio" 6701 Szeged, Pf. 2422 címre.

Mohács Város Kórháza (7700 Mohács, Szepessy tér 7.) igazgatója pályázatot hirdet az alábbi munkakörök betöltésére:
– Belgyógyászati osztályra *2 segédorvos*
– Szemészeti osztályra *1 segédorvos*
– Ideg-elme osztályra *1 szakorvos, 1 segédorvos*

A jelentkezők lehetnek pályakezdők is, illetve közvetlen szakvizsga előtt állók.
Az állások azonnal betölthetők, bérezés megegyezés szerint.
Házaspár pályázó esetén szolgálati lakást biztosítunk.
Jelentkezés: dr. Dénes László igazgató főorvosnál
Telefon, fax: (69) 311-913.

A **Zirc Városi Erzsébet Kórház-Rendelőintézet** pályázatot hirdet a *belgyógyászati osztályon* megüresedett *orvosi* állásra. Az állás azonnal betölthető. Pályakezdők jelentkezését is várjuk. Pályázatot a kórház orvosigazgatójához kell benyújtani. Lakás megbeszélés tárgyát képezi.

A **Veszprém Megyei Önkormányzat Tüdőgyógyintézete** (8582 Farkasgyepű) felvételt hirdet *4 fő orvos* részére az *aktív tüdőgyógyász osztályokra* beosztott orvosi állásra. Szolgálati lakást biztosítunk, utazási költségtérítést fizetünk, étkeztetés nyersanyagáron.
Bérezés: a KJT előírása szerint, végzettségnek és gyakorlati időnek megfelelően, teljesítményhez kötött bérezés, valamint a munkahelyre előírt munkahelyi pótlék.
Vállalunk átmeneti időszakot, amely szakmai gyakorlati időnek beszámít.
Pályázatokat a hirdetés megjelenésétől számított 30 napon belül az intézet orvos igazgatójánál kell beadni.
Érdeklődni az intézet 89/358-013 és a 358-015 telefonszámokon lehet.

Kisteleki Egészségügyi Közhasznú Társaság ügyvezető igazgatója (6760 Kistelek, Kossuth u. 19.) pályázatot hirdet az alábbi állásokra:
- szülész-nőgyógyász szakorvos,
- fül-orr-gégész szakorvos.

Pályázati feltétel:
- orvosi diploma
- szakorvosi oklevél
- önéletrajz
- erkölcsi bizonyítvány
- UH jártasság (szülész-nőgyógyász szakorvos).

Bérezés: megegyezés szerint
Pályázati határidő: megjelenést követő 28 napon belül.
Pályázat benyújtása: Dr. Vígh József ügyvezető igazgató úrhoz
(6760 Kistelek, Kossuth u. 19.)
Tel.: 62-259-611

A **Vas Megyei Markusovszky Kórház** (9700 Szombathely, Markusovszky u. 3.) Gasztroenterológiai profillal rendelkező Belgyógyászati osztályára („A" típusú gasztroenterológiai centrum) pályázatot hirdet orvos állás betöltésére. Elsősorban *gasztroenterológus vagy belgyógyász szakorvos* jelentkezését várjuk, de pályakezdő is jelentkezhet. Nem szakorvos jelentkezése esetén a ráépített gasztroenterológiai szakképzés lehetősége biztosított.
Bérezés: KJT szerint. Az állás azonnal betölthető. Pályázati határidő a hirdetés megjelenésétől számított 30 nap.

A **Fővárosi Tűzoltóparancsnokság** parancsnoka (1081 Budapest, Dologház u. 1.) pályázatot hirdet a Fővárosi Tűzoltóparancsnokságon működő Egészségügyi Önálló Osztályán *foglalkozás-egészségügyi szakorvos* munkakör betöltésére.
A szakorvos feladata a parancsnokság hivatásos és közalkalmazotti állományának foglalkozás-egészségügyi alapszolgáltatásának ellátása.
Pályázati feltételek: orvosi diploma, foglalkozás-egészségügyi szakvizsga, MOK igazolás, OONYI igazolás és az 1996. évi XLIII. tv-ben foglaltaknak megfelelően a hivatásos szolgálatra való alkalmasság. (35 életév alatti, büntetlen előélet, letöltött sorkatonai szolgálat, eü. alkalmasság).
Bérezés: A fegyveres szervek hivatásos állományú tagjainak szolgálati viszonyáról szóló 1996. évi XLIII. tv. rendelkezései szerint. Az állás a pályázat elbírálását követően azonnal betölthető.
A pályázatnak tartalmaznia kell: legfontosabb személyi adatokat, szakmai önéletrajzot és az iskolai végzettséget igazoló okiratok másolatát
A pályázat beadásának határideje: A pályázati felhívásnak megjelenését követő 30 nap.
A beadás helye és további információ: Fővárosi Tűzoltóparancsnokság, Személyzeti Munkaügyi és Oktatási Főosztály, 1081 Budapest, Dologház u. 1. Telefon: 459-2480
A pályázat eredményéről – a beérkezési határidőt követő 30 napon belül – valamennyi pályázót értesítjük.

A **Svábhegyi Állami Gyermekgyógyintézet** főigazgató főorvosa (1121 Budapest XII., Mártonhegyi út 6.) pályázatot hirdet a *Kardiológiai Osztályra 2 fő gyermekgyógyász szakorvosi* állás betöltésére azonnali belépéssel.
Bérezés a közalkalmazotti törvényben foglaltak szerint. További gyermekpulmonológiai vagy gyermekkardiológiai szakvizsgával rendelkezők előnyben részesülnek az alkalmazásnál. Első szakvizsga előtt állók pályázatát is várjuk. Jelentkezés személyesen dr. Simon György főigazgató főorvosnál.
Előzetes bejelentkezés a 395-8363-as vagy a 395-4922/153-as telefonszámon.

A **Svábhegyi Állami Gyermekgyógyintézet** főigazgató főorvosa (1121 Budapest XII., Mártonhegyi út 6.) pályázatot hirdet a 2 fő *gyermekgyógyász/gyermekpulmonológus* szakorvosi állás betöltésére azonnali belépéssel. Bérezés a közalkalmazotti törvényben foglaltak szerint. Első szakvizsga előtt állók pályázatát is várjuk. Jelentkezés személyesen dr. Simon György főigazgató főorvosnál. Előzetes bejelentkezés a 395-8363-as vagy a 395-4922/153-as telefonszámon.

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

szakmai programjait, valamint egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok, ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelemig térítésmentesen közöljük

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemig.

sanofi~synthelabo

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

CORDARONE®

tabletta és injekció

A legjobb ütemben

Bővíti a ritmuszavarok kezelésének lehetőségeit:

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

CHINOIN Rt. – a Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja
1045 Budapest, Tó utca 1-5. Tel.: 369-0000 Fax: 369-0202

CHINOIN

Dynalgic

Ha nagyon fáj...

Amikor a minor analgetikum kevés

Fejfájás, fogfájás, menstruációs és egyéb fájdalmak. Influenzát, megfázást kísérő rossz közérzet, láz. Felnőtteknek naponta 1-4 (legfeljebb 6 tabl.-ig). Gyermekeknek 12-15 év között naponta egy vagy két tabletta. 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.**

Bride

Laboratoire BRIDE - France

Bővebb információk:
PDP Pharma Kft. Tel./Fax: 213-2072, 212-9640

1999. június 27.
140. évfolyam 26. szám

295 Ft

Orvosi Hetilap

26

99

Orvoslás és egészségügy
Forgács Iván dr. 1451

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Emberi 6-os és 7-es herpeszvírusok szerepének szerológiai vizsgálata lymphomás betegekben
Ongrádi József dr., Miheller Pál dr., Csiszár Anna dr., Menezes José dr., Maródi Csaba László dr., Sréter Lídia dr., Horváth Attila dr. 1457

ÚJABB TERÁPIÁS ELJÁRÁSOK

A tumorágy egyedüli brachyterápiája emlőmegtartó műtét után: új sugárterápiás lehetőség a korai emlőrák kezelésében
Polgár Csaba dr., Major Tibor dr., Somogyi András dr., Fodor János dr., Sulyok Zoltán dr., Tóth József dr., Forrai Gábor dr., Németh György dr. 1461

KAZUISZTIKA

Centrális vénás kanül szövődményeként kialakult jobb pitvari thrombus sikeres kezelése
Adamovich Károly dr., Tárnok András dr., Szauer Edit dr. 1467

HORUS

Orvoslás az ősi Egyiptomban
Blázovics Anna dr., Győry Hedvig dr., Fehér János dr. 1471

Adatok Johan Béláról
Vértes László dr. 1475

IN MEMORIAM

Dr. Kiss Ferenc (1951–1999)
Kulka Janina dr. 1479

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1481

KONGRESSZUSI NAPTÁR 1502

HÍREK 1503

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1503

ELMÉLETI ORVOSI KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

Springer

Markusovszky Alapítvány

ORV. HETIL. HU ISSN 0030–6002 140 (1999) 26 • 1449–1504 • Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica

TRI-REGOL®

JÓ VÁLASZTÁS, MERT

- *alacsony hormontartalmú*
- *fázikus készítmény,*
- *megbízható kontraceptív hatás, valamint*
- *kiváló ciklusKontroll jellemzi, és*
- *széles korhatár között alkalmazható.*

JÓ VÁLASZTÁS, MIVEL

- *megújult – drazsé formában,*
- *új, megváltozott csomagolásban kerül forgalomba: könnyen kezelhető szedési sorrend látható a bliszteren és gyógyszertartótok is található a dobozban.*

JÓ VÁLASZTÁS, HISZEN

- *a gyártás kezdete óta közel 1 milliárd darab tabletta került forgalomba,*
- *Magyarországon a fogamzásgátlót szedő nők 40%-a használja és*
- *a Richter Gedeon Rt. a világ 27 országába exportálja.*

„A virágnak megtiltani nem lehet...”!

RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.
Postacím: 1475 Bp. 10., Pf. 27.
Tel.: 431-4000
Bővebb felvilágosításért forduljon osztályunkhoz:
RICHTER GEDEON Rt. Nőgyógyászati Marketing Osztály
1103 Budapest, Gyömrői út 44.
Telefon: 431-4388; Fax: 431-4449

Hungarian Medical Journal

June 27., 1999. Volume 140. No. 26.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Medicine and health care
Forgács, I. 1451

CLINICAL STUDIES

Serological studies on the role of human herpesviruses 6 and 7 in patients with lymphoma
Ongrádi, J., Miheller, P., Csiszár, A., Menezes, J., Maródi, Cs. L., Sréter, L, Horváth, A. 1457

NEWER THERAPEUTIC METHODS

Sole brachytherapy of the tumour hed after breast conserving surgery: a new radiotherapeutic option in the treatment of early breast cancer
Polgár, Cs., Major, T., Somogyi, A., Fodor, J., Sulyok, Z., Tóth, J., Forrai, G., Németh, Gy. 1461

CASE REPORTS

Successful treatment of right atrial thrombus secondary to central venous catheterisation
Adamovich, K., Tárnok, A., Szauer, E. 1467

HORUS

Medicine in the ancient Egypt
Blázovics, A., Győry, H., Fehér, J. 1471

Data about Béla Johan
Vértes, L. 1475

IN MEMORIAM

Ferenc Kiss (1951–1999)
Kulka, J. 1479

FROM THE LITERATURE 1481

CONGRESS CALENDAR 1502

NEWS 1503

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 26. szám – 1999. június 27.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board
Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

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

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

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

Elnök – President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Springer Orvosi Kiadó Kft., Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.
A kiadásért felel: a Springer Orvosi Kiadó ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest VIII., Múzeum u. 9. 1088.
Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 266-25-14. Telefax: (361) 266-23-35
Internet elérhetőség: http: // www. pro-patiente. hu
Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 99. 5766
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 – ISSN 0030–6002

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA

Útmutató az Orvosi Hetilap szerzői számára

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetéseket közöl a klinikai kutatás bármely területéről. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a mindennapos klinikai orvosi gyakorlattal szoros kapcsolatban vannak.

Közlünk még folyóiratreferátumokat, leveleket a Szerkesztőhöz, beszámolókat, könyvismertetéseket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti. Az útmutató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

Kéziratok. A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne.

A kézirat tartalmazza: 1. címoldal; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrajegyzék; 9. ábrák, külön mellékletként.

Az oldalszámozást a címoldaltól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címoldalon sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, mely rövidítést nem tartalmazhat, a szerzők neve — az utolsó szerző neve előtt „és" —, a szerzők munkahelye (feltüntetve a várost is), pontos utalással arra, hogy mely szerző mely munkahelyen dolgozik.

2—3. Az összefoglalást magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön lapon. Nem tartalmazhat rövidítéseket. Megszerkesztésénél az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

Célkitűzés, módszer, eredmények és következtetés(ek) lényegre törő megfogalmazása történjék oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt — külön-külön — ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

Az Index Medicusban használt **kulcs**szavakat kell alkalmazni. Ha ilyen nincs (pl. új gyógyszer esetén), akkor az Index Medicus alapelvei az irányadók.

4. A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni.

5. A kézirat világos szerkesztése különösen fontos az olvasó számára. Az eredeti közleménynél a bevezetőben néhány mondatban meg kell jelölni a kérdésfelvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímet nem kap.

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a módszereket már közölték, csak a metodika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

A kézirathoz csatolni kell klinikofarmakológiai vizsgálatok esetén az illetékes etikai bizottság állásfoglalását, és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia — Egészségügyi Tudományos Tanács állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes. A metodikai részben erre utalni kell.

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámnál az értékek törtként való megadását és a százalék érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

A megbeszélés rész legyen kapcsolatban az ide vonatkozó legújabb ismeretanyaggal, valamint azokkal a megállapításokkal, amelyekből a szerzők a következtetéseket levonták. Az eredmények újszerűsége világosan tűnjön ki.

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A közlemény hossza. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál a 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (30 sor, 60 leütés) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat abc sorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellel elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai" (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsa") írandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

Példák:

Bajusz, S.: Interaction of trypsin like enzymes with small inhibitors. In Proteinase action. Szerk.: Elődi Pál. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1984, 277-298. old.

Casolaro, M. A. Fells, G., Wewers, M. és mtsai: Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-1-antitrypsin. J. Appl. Physiol., 1987, *63,* 2015—2023.

Rónai,P., Daubner,K.: A Dixon műtéttel szerzett tapasztalataink. Orv. Hetil., 1982, *123,* 2293—2298.

Az idézett hivatkozások száma maximálisan 50 lehet. A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának zárójelben való megadásával történjék.

Az irodalomjegyzék végén meg kell adni a levelező szerző nevét és pontos címét.

7. A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen.

8. Valamennyi ábra címét és a hozzá tartozó esetleges rövidítések magyarázatát egy közös lapon kell megadni.

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

9. A fotók mérete lehetőleg 8 vagy 17 cm széles legyen. Színes ábrák közlését indokolt esetben vállaljuk. Korábban már közölt ábra csak a szerző és a kiadó engedélyével közölhető.

Kémiai nevek és rövidítések. Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Ha márkanév említésre kerül, meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

Ortográfia. A köznyelvben meghonosodott idegen szavak írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimologikus írásmód követendő.

A kézirat beküldési helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége Budapest, Pf.: 94. 1327.

A közlemények végső elfogadása csak abban az esetben történik meg, ha azok formailag teljes egészében megfelelnek ezen útmutatásnak.

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

Orvoslás és egészségügy

Forgács Iván dr.

Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Budapest, Orvosi Népegészségtani Intézet (igazgató: Forgács Iván dr.)

A XX. század második felétől egyre nagyobb jelentőségű az az infrastrukturális közeg, amelynek keretében az orvostudomány működhet. Az egészségügy jelentőségéhez és külön diszciplínává válásához hozzájárult, hogy a modern állam felelős állampolgárainak egészségéért és annak helyreállításáért. Ugyanakkor az informatikai korszak lehetővé tette a diagnosztika és terápia gyors technikai fejlődését és ezzel együtt a gyógyítás árának gyors növekedését. Ez utóbbi üteme meghaladja a GDP növekedési ütemét. Ezáltal az egészségügyi ellátásra felhasználható GDP-hányad és az orvosilag (technikailag) lehetséges közötti szakadék folyamatosan növekszik, amely az egészségügyi reformok költségcsökkentéssel járó bevezetését sürgetik. Ennek egyik tényezője a többcsatornás finanszírozás. A vázolt folyamat korlátozza az orvosi tevékenység szabadságát, és növeli a pusztán gazdasági szempontok dominanciáját az ellátásban.

Kulcsszavak: orvoslás, egészségügyi ellátás, finanszírozás, biztosítás, képzés, továbbképzés

Medicine and health care. Recently the importance of the infrastructure in which the medicine acts is rapidly developing. The health care system is a new science and practice due to the responsibility of the modern state about the health status of the citizens. At the same time the informatical epoch caused the rapid development of the diagnostically and therapeutically tools with the price explosion of the health provision. The slope of the health expenditure increase is steeper, than the slope of the GDP. The gap between the medical possibilities and economical constrains are deepening. This is the main indication of the wanted health care reforms. One of the possible solution is the partial introduction of the private health insurance. The financial constrains may inhibit the liberty of medical activity and to facilitate the dominance of the economic aspects in the health provision.

Key words: medicine, health care, financing, health insurance, education, postgraduate training

„Crescentem secuitur cura pecuniam"
(Horatius)

Az orvos minden társadalomban kiemelkedő szerepet játszott, hiszen a társadalmi munkamegosztás során a fájdalom és testi szenvedés csökkentése, az egészség helyreállítása a feladata. Talán Homérosz jellemzi legszebben az orvos feladatát az Iliászban: „...mert aki orvos, az ér ám annyit, mint sokan együtt, hogyha kimetszeni nyílvesszőt kell, s hinteni gyógyszert". De a XX. század első felében is számosan bizonyítják az orvos megkülönböztetett szerepét a társadalom életében. *Albert Schweitzer* (1875–1966) írja, hogy „...egyetlen orvos – még akkor is, ha csak a legszerényebb eszközök állnak rendelkezésre – igen sokat jelenthet rengeteg embernek." Az orvosi szabadság gondolatát fejezi ki *John Dewey* (1859–1952) amerikai filozófus, hogy „az orvos vagy mérnök annyira szabad gondolkozásában és cselekvésében, mint amennyire érti a dolgát", utalva ezzel az orvoslás szabadságára, amely csupán a tudástól függ.

Az orvoslás a XIX. század második felétől a XX. század közepéig az egyik legnagyobb presztízsű szabad foglalkozások közé tartozott még akkor is, ha már a század elejétől működtek a közegészségügyben és a biztosítók szolgálatában álló alkalmazott orvosok. A folyamat a második világháború után tört meg, mivel ekkor alakult meg a *Beveridge* elképzelésein alapuló brit nemzeti egészségügyi szolgálat (3), jöttek létre a szovjet megszállási övezetben a Szemasko-elveken alapuló állami egészségügyi szolgálatok, míg az európai országok többségében a szolidaritási elven alapuló bismarcki betegbiztosítás társadalmi méretűvé terebélyesedett. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 1946-ban elfogadott alkotmányában (2) kimondta, hogy a kormányok felelősek polgáraik egészségéért, amelyet adequat egészségügyi és szociális intézkedésekkel tudnak teljesíteni. Tekintettel arra, hogy ezt a dokumentumot már 1946-ban 61 ország aláírta, és az 1990-es évekre már több mint 170 ország – gyakorlatilag a világ valamennyi országa – elfogadta, úgy tekinthetjük, hogy az egészség ügye az egész világon politikai üggyé vált, intézményesült az egészség biztosítása, illetve helyreállítása. Mihelyt a művészet (pl. a gyógyítás művészete) keretek közé kényszerül, elveszíti viszonylagos függetlenségét és az intézményrendszer szabályai szerint kell működnie. Jó példa erre az ún. „managed care", amely pontosan előírja az orvos számára a gyógyítás, de legalábbis a gyógyszeres kezelés szabályait, és szankcionálja az attól való eltérést, mintegy éles ellentétben Dewey fentebb idézett megállapításával. A II. világháborút követő rendkívül gyors tecnikai fejlődés következtében vált a gyógyítás crucialis pontjává a

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

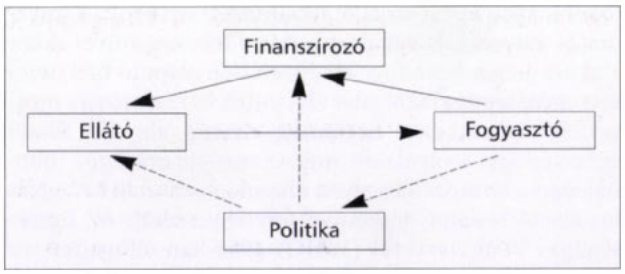
gyógyítás árának, vagy általánosabban az egészségügyi ellátás finanszírozásának kérdése. Egyre mélyülő szakadék tátong az orvosilag lehetséges és a gazdaságilag megengedhető között és nyilvánvaló, hogy minél szegényebb egy társadalom, annál tágabb ez a szakadék. Míg az orvoslás technikai feltételeit az orvosnak az orvosi etika szerint kell alkalmaznia, addig a finanszírozó ezeket a gazdaság szabályai alapján engedélyezi. Ezzel a mindez ideig feloldatlan konfliktussal az orvos napi munkája során minden recept felírásakor, minden vizsgálat, beavatkozás elrendelésekor vagy végzésekor találkozik, és nemcsak etikailag, szakmailag, de gazdaságilag is felelős cselekedeteiért.

Tanulmányomban a curatio, a prevenció és etikai normák, valamint a gazdaság összefüggéseit, konfliktusait elemzem.

A gyógyítás és finanszírozás konfliktusa

Kérdés, hogy miért napjainkban exacerbálódott az orvoslást végző és a finanszírozó közötti alapvető ellentmondás?

Az egészségügyi szolgálatnak alapvetően négy szereplője van. A beteg, aki a szolgáltatást igényli; a szolgáltató, aki az ellátást nyújtja; a finanszírozó, amely a szolgáltatást megvásárolja; és a politika (kormány, helyi önkormányzat), az ellátási felelősség hordozója *(1. ábra)*. A partnerek érdekei ellentétesek, amint az az *1. táblázat*-ból is látható. Az érdekviszonyokat módosíthatja, hogy a finanszírozást az állam (Beveridge-féle modell), a szolidaritáson alapuló társadalombiztosítás (bismarcki modell), a kockázat alapú magánbiztosítás, vagy közvetlenül a beteg végzi. Ez utóbbi önmagában egyre kevésbé lehetséges a szolgáltatások egyre növekvő ára miatt.



1. ábra: Az egészségügy szereplői

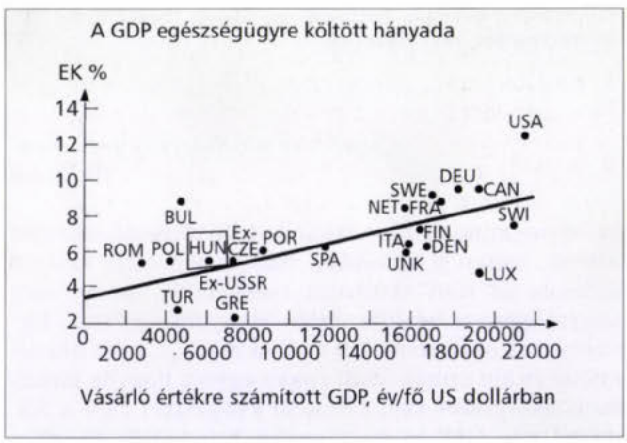
1. táblázat: Az egészségügyi ellátás szereplőinek érdekviszonyai

Érdekek	Szereplők			
	fogyasztó	szolgáltató	finanszírozó egészségbizt. alap	állam
Hozzáférés	++ nő	–	–	–
Egyenlőség	+ nő	–	–	+ nő
Minőség	++ nő	++nő	–	+ nő
Járulék	++ csökken	–	++ nő	+ nő
Önrész.	++ csökken	–	++ nő	++ nő
Járadék	++ nő	++ nő	++ csökken	+ csökken
Szolgáltatás köre	++ nő	++ nő	++ csökken	+ csökken

++ erősen érdekelt
\+ mérsékelten érdekelt
– nem érdekelt
nő, csökken: a változás iránya

Az orvosilag (technikailag) lehetséges és gazdaságilag megengedhető közötti szakadék legdrámaibb szakaszába érkezik, amikor az orvosi beavatkozások ára tömegesen meghaladja az egyén élete folyamán megtermelhető javak értékét. Amíg ez a különbség csupán sporadikusan fordul elő, addig a szolidaritás alapú biztosítás útján áthidalható, bár az ezzel járó szociális feszültség politikailag egyre nehezebben kezelhető. Mikor azonban az orvosi beavatkozások ára társadalmi méretekben meghaladja a társadalmilag megtermelt javak (nemzeti összetermék) egészségügyre fordítható hányadát, akkor vagy az egészségügyi beavatkozásokat kell csökkenteni, vagy az egészségügyre fordítható kiadásokat kell növelni. Tehát az orvoslás szabadságát az egészségügyi intézményrendszer gazdasági eszközökkel korlátozza, de legalábbis szabályozza.

Közgazdaságilag szoros összefüggés van egy ország nemzeti jövedelme és annak egészségügyre fordítható hányada között. Az iparilag fejlett országok nemzeti összterméke (GNP) és egészségügyi kiadása közötti összefüggést a *2. ábra* mutatja. Jól látható, hogy a szegényebbek (GNP 5000 $ alatt) 4–6%-ot, a gazdagok (GNP 10 000 felett) összteremékük 8–12%-át fordíthatják egészségügyi kiadásokra. Ebből adódik, hogy a szegény országok lakossága az egészségügyet szegényebbnek érzi mint a gazdaságot általában, különösen ha azt a gazdagabb ország egészségügyi kiadásaival hasonlítja össze.



2. ábra: A reál GDP és annak egészségügyre fordított hányada közötti összefüggés (az OECD 1993-as adatai alapján)

2. táblázat: Az egészségügyi reform indokai az európai országokban

- Demográfiai nyomás – öregedés
- Új akut betegségek megjelenése
- A krónikus nem-fertőző betegségek elhúzódó kezelése
- Az orvosi technológia gyors fejlődése, drágulása
- A gyógyszeripar nyomása
- A társadalmi igények növekedése, a tájékozottság
- A politikai nyomás az egészségi állapot javítására (HFA-2000)
- Az egészségügyi költségrobbanás, az E_k/GDP növekedése
- Az állam redistributív szerepének, a szociális kiadások csökkenése

Az egészségügyi ellátás lakossági „érzékelését" tovább bonyolítja a bevételi oldal szerkezete, hogy pl. hányad része származik az állami költségvetésből, a társadalombiztosításból, a magánbiztosítóktól és a fogyasztóktól, illetve a kiadások szerkezete, hogy mennyiben biztosítható a hozzáférhetőség, az esélyegyenlőség és a nemzetközileg elfogadott minőség az ellátásban. Nyilvánvaló tehát, hogy a szegényebb országok eleve hátrányos helyzetben vannak az orvosilag lehetséges és a gazdaságilag megengedhető közötti szakadék szűkítése terén, és itt még élesebben merülnek fel az orvoslás és egészségügy ellentmondásai.

A szakadék szűkítésének több lehetősége van. Az egyik az orvosilag lehetséges beavatkozások körének vagy árának szűkítése. A beavatkozások körének szűkítése nyílt beavatkozás az orvoslás szabadságába. Tekintettel arra, hogy az orvoslás olyan speciális szolgáltatás, amelynél a fogyasztó (a beteg) csupán a igényét (panaszát) jelzi, de a számára szükséges vagy javallt szolgáltatás milyenségét nem ismeri, a finanszírozóval szembeni igényét a szolgáltató határozza meg és közvetíti a finanszírozó felé. A szolgáltatások körének szűkítésével tehát a finanszírozó nemcsak az orvosok követelésével kerül szembe, hanem az orvosok által indukált társadalmi igénnyel is, amely már politikai következményekkel járhat. Ez utóbbi veszélyét mutatja az 1996. évi radikálisnak indult kórházi kapacitás-szűkítés jól ismert kudarca is.

A kiadások csökkentésének másik lehetősége a szolgáltatás árának a csökkentése. Ennek lehetősége a hazai egészségügyben nehezen járható út, hiszen a szolgáltatások térítési díját nem a piaci árak, hanem a kötelező egészségbiztosítás járulékából befolyt összeg alapján „visszafelé" számítják, ami azt jelenti, hogy a szolgáltatások körének bővítése a beavatkozások térítési díjának csökkentésével jár együtt. Nyilvánvaló, hogy ebben a finanszírozási rendszerben nem lehet ár-érték arányokról beszélni, amely viszont alapjaiban befolyásolja az ágazat érdekeltségi viszonyait. A hazai egészségügyi szolgáltatások „quasi európai" minősége csak a rendkívül alacsony bérek és az orvosi csúcstechnológia relatív szűkössége mellett biztosítható. Mindkettő az esélyegyenlőtlenség és a következményes paraszolvencia szállászcsinálója.

A kötelező társadalombiztosítás (beveridge-i, vagy bismarck-i modell) primátusát az európai egészségügyi ellátó rendszerekben senki sem tagadja, de egyértelmű és általános az egészségtudomány művelői és a gyakorlati egészségpolitikusok körében egy átfogó egészségügyi reform szükségessége, amelynek indokait a *2. táblázat*ban foglaljuk össze.

3. táblázat: Az egészségügyi ellátást finanszírozók különbségei

Szolidaritás alapú, kötelező biztosítás	Magánbiztosítás
Egyenlő esélyek	Esély-egyenlőtlenség
Egyenlő hozzáférés	Hozzáférés eltérő
Egyenlő, de alacsony minőség	Magas, de nem egyenlő minőségi szolgáltatás
Nem kockázat-orientált	Kockázat-orientált
Nem preventív-orientált	Prevencióban érdekelt
Járulék a jövedelem arányában	Járulék a kockázat és szolgáltatás szerint
Járadék szükség szerint	Szolgáltatás a szerződés szerint
Fejlesztésben nem érdekelt	Fejlesztésben érdekelt (üzletpolitika)
Merev rendszer	Flexibilis rendszer
Nem profit-orientált	Profit-orientált

Az egészségügyi ellátó rendszerek jellemzői

A nemzetközi szakirodalom egyetért abban, hogy a korszerű egészségügyi ellátó rendszereket a hozzáférhetőség, az esélyegyenlőség és a nemzetközi színvonalnak megfelelő minőség jellemzi.

A hozzáférhetőség térben és időben az állapotnak megfelelő ellátás elérhetőségét, az esélyegyenlőség a mindenki számára egyenlő színvonalú és minőségű ellátáshoz való jutást jelenti. A szakmai közvélemény által nemzetközileg elfogadott minőség az ellátás teljes spektrumára – beleértve annak technológiáját és infrastrukturális hátterét is – értendő.

A hozzáférhetőség látszólag együtt jár az esélyegyenlőséggel. A valóságban a kettő abban különbözik, hogy a hozzáférhetőséget az egészségügyi ellátás keretében kell biztosítani, és annak földrajzi, szakmai és jogi értelemben vett elérhetőségét értjük alatta. Az esélyegyenlőség a szolgáltató, a finanszírozó és a fogyasztó szándékain és lehetőségein, a gazdasági, politikai és kulturális tényezőkön múlik, és multiszektorális jellegű.

A mindenki számára egyenlő esélyekkel hozzáférhető, a nemzetközi technikai színvonalnak megfelelő minőség biztosítása a gyakorlatban ritkán valósítható meg. A valóban minőségi szolgáltatások csak egyes társadalmi csoportok, vagy egyes betegségcsoportok részére biztosíthatók. Az orvostudomány technológiai lehetősége messze túlhaladja a gazdasági korlátokat.

Minél szegényebb egy ország, annál kevésbé tudja megvalósítani a hozzáférhetőség, az esélyegyenlőség és a minőség hármas követelményét. Nyilvánvaló, hogy a jelenlegi hazai viszonyok között az egészségügyi reform a három paraméter bármelyikének vagy együttesének növelését közvetlen nem tűzheti zászlajára. Reálisan egyetlen lehetőség a hatékonyság (hatás/költség) növelése a költségek csökkentése útján.

A privatizáció mint panacea

Az egészségpolitikusok egy része a hatékonyság növelésének panaceáját a privatizációban vélik megtalálni. Abból indulnak ki, hogy a fejlett gazdasággal, részben privát egészségügyi piaccal, és a miénknél jelentősen magasabb nemzeti jövedelemmel (GNP) rendelkező országok – amelyek egészségügyi kiadásai nyolc-tizenkétszeresen magasabbak a mi egészségügyi költségvetésünknél – igen magas orvosi technológiával rendelkeznek, és lakosságuk egészségi állapota nagyságrendekkel jobb mint a magyarországi lakosoké. Ebben a gondolatmenetben több tévedés rejlik:

– A lakosság egészségi állapota csak kis mértékben függ (11–15%-ban) az egészségügyi ellátástól, és dominánsan a társadalmi, gazdasági viszonyok által indukált életvitel határozza meg;

– A hazai egészségügyi ellátás nem annyival rosszabb a fejlett ipari országokéhoz viszonyítva, mint amennyivel olcsóbb;

– Azokban az igazán gazdag, iparilag fejlett országokban, amelyekben az egészségügyi ellátás hatékonysága mintaszerű, az egészségügyi szolgáltatás állampolgári jog, a magánbiztosítás szerepe elenyésző, és a szakel-

látás túlnyomó többsége állami vagy közösségi tulajdonban van (pl. a kanadai, a svéd vagy a finn egészségügyben).

A privatizáció részben vagy egészben érintheti a szolgáltatókat vagy a finanszírozókat, illetve mindkettőt. Az egészségügyre fordítható hazai kiadások mellett a teljes privatizáció olyan mértékben csökkentené az esélyegyenlőséget, hogy az már társadalmilag elviselhetetlen feszültségekkel járna. A tercier ellátási szintek (specializált fekvőbeteg ellátás) privatizációja a tőkehiány miatt nem látszik valószínűnek, míg a finanszírozó privatizációja (kockázati alapú magánbiztosítás) a lakosság alacsony jövedelme és magas járulékterhei miatt nem számíthat elterjedésre. Ma már tisztán látható, hogy a hatékonyságot nem a tulajdoni forma, hanem a megfelelő érdekeltségi rendszer biztosítja. Egy bizonyos kritikus költségszint alatt azonban a hatékonyság semmiképpen nem növelhető, sőt csökken.

A gyógyszerellátás és finanszírozás konfliktusa

Az orvosi tevékenységet és az ellátás struktúráját egyaránt befolyásolja, hogy a közvetlen egészségügyi kiadásoknak mintegy egyharmadát a gyógyszerek beszerzése teszi ki. Ez a torzulás úgy alakul ki, hogy a hazai (a hazai gyógyszergyártás is gyakorlatilag külföldi tulajdonban van) és a külföldi gyártású gyógyszerek egyaránt szabadáras termékek, és a gyártók, a forgalmazók természetesen a piaci törvényeket érvényesítik. Az orvos kénytelen a gyógyszer rendelésénél a szakmai indikációk mellett a biztosító és a biztosított anyagi lehetőségeit is figyelembe venni. Ez természetesen a gazdag országok kötelező és magánbiztosítói esetében is fennáll, de ott a gyógyszerköltségek az egészségügyi kiadásoknak lényegesen alacsonyabb hányadát teszik ki, tehát kevésbé torzítja a rendszert. A sokszor hangoztatott tévhittel szemben Magyarországon nem a gyógyszerfogyasztás aránytalanul magas, hanem a gyógyszerek árai az egészségügyben kialakult munkabérekhez és a kórházi hotelszolgáltatáshoz viszonyítva aránytalanul magasak. Az egyre emelkedő gyógyszerárak jóval nagyobb arányban terhelik a biztosítottat, mint a biztosítót. Paradox módon a kórházi ellátás a járóbeteg ellátással szemben nem azért kerül sokkal többe a biztosítónak, mert a hotelszolgáltatás drága, hanem mert a kórházi ellátás alatt a gyógyszerelést a HBCS-ből kell fizetni, és a beteget nem terheli térítési díj.

Nyilvánvaló, hogy egy zárt szolgáltató rendszeren belül nem lehet a szolgáltatások egy részét piaci árakon, másik részét bizonyos fiktív számítások alapján (német pontrendszer, HBCS), harmadik részét pedig a teljesítménytől teljesen független közalkalmazotti bértáblák alapján tervezni, vagy elszámolni.

A prevenció és finanszírozás konfliktusa

Az orvoslás és egészségügy szétválása még kifejezettebb a prevenció területén. Érdekes, és biztosan nem véletlen, hogy az orvos image-ához sokkal kevésbé tartozik a baj megelőzése (prevenció), mint annak „orvoslása" (curatio).

A prevenció legteljesebb meghatározását *Winslow* 1923-ból származó publikációja tartalmazza, amely szerint a betegségek prevenciója, az élet meghosszabbítása, a testi és lelki egészség megőrzése, a környezetvédelem, a fertőző betegségek ellenőrzése, az egyéni hygienére való nevelés, a szűrővizsgálat és korai diagnózis, az egészséges életmód választásához szükséges társadalmi feltételek biztosítása hatékony közösségi erőfeszítések által (5). Ezt egészítette ki *Goldstein* 1995-ben azzal, hogy a fizikai, társadalmi és gazdasági életfeltételek az egészség fő meghatározói, következésképpen ezek megváltoztatása hatékonyabb mint a betegségek kezelése (8). Már *Winslow* meghatározásából is következik, hogy a prevenció legalább három részre osztható: A primer prevenció a „testi és lelki egészség megőrzését szolgálja... az egészséges életmód választásához szükséges társadalmi és környezeti feltételek biztosítása, a hatékony közösségi erőfeszítések által". A társadalmi, környezeti feltételek biztosítása, a közösségi erőfeszítések nyilvánvalóan nem tartoznak az orvostudomány kompetenciájába, habár annak koordinálásában az orvosoknak feltétlenül szerepet kell vállalniuk még akkor is, ha erre a graduális képzés során nemigen kapnak felkészítést. A secundaer prevenció körébe sorolható szűrővizsgálatok és a korai diagnózis természetesen orvosi feladat, de ezek tömeges végzésének megszervezése inkább társadalmi, mint orvosi kompetencia. A meghatározásban szereplő „egyéni hygienére való nevelés" a család, iskola és az orvosi alapellátás közös kötelessége. Mint látható, a primer és secundaer prevenciós tevékenységben jócskán keverednek az orvosi és társadalmi feladatok. Ezeket a társadalom-orvostudomány ötvözi, és éppen ezért volt kár ezt a diszciplínát az elmúlt időszakban olyan nagy mértékben sorvasztani és mellőzni. Goldstein azon fenti kijelentésére, hogy a megelőzés hatékonyabb mint a terápiás beavatkozás, már korábban reagáltunk (*Forgács* 1998; 4), itt csupán azt kívánjuk hangsúlyozni, hogy a társadalmi méretű megelőzési programok költségkihatása messze meghaladja az orvosi beavatkozásokra jutó hányadot, így azok tervezése multiszektorális gazdasági feladat. A szűrések költség/hatás elemzéseinél a korai diagnózissal megnyert életévek árát szokták kifejezni, amely nemcsak gazdaságilag, de etikailag is súlyos problémákat vet fel.

Orvosi versus, egészségügyi etika

Az elmúlt években vetődött fel az orvoslás és egészségügy etikai normái közötti egyre élesedő különbség. A hipokratészi eskün alapuló orvosetikai normák szerint az orvosnak mindent meg kell tennie a beteg életéért, gyógyulásáért, tekintet nélkül annak költségeire. Az egészségügyi ellátó rendszerben azonban a finanszírozó – mint ahogyan arra fentebb rámutattunk – meghatározott költségkeretek közé szorítja az orvosi tevékenységet. Az egészségügy etikai normája az esélyegyenlőségen alapuló hozzáférhetőséget ismeri el a gazdasági lehetőségen (kasszákon) belül. Jól példázza ezt az 1999. évi társadalombiztosítási költségvetés során bevezetett fix gyógyszerkassza, amely feltételezi, hogy a keret kimerülése esetén megszűnik a további gyógyszertámogatás. A valóságban ez természetesen nehezen képzelhető el.

Orvosképzés, továbbképzés

Megállapítható, hogy a gyógyító orvoslás, a prevenció és az etikai normák területén egyaránt egyre növekvő különbségek vannak az orvoslás és egészségügy között amellett, hogy egymásra utaltságuk egyre fokozódik. A modern technológián alapuló orvoslás nem működőképes az egészségügyi intézményrendszer nélkül. Ennek ismeretében meglepő, hogy az orvosképzés során a hallgatók mennyire nem kapnak felkészítést az egészségügyről. A társadalomorvostani tanszékek megszüntetése, illetve a közegészségtani tanszékekhez való integrálódása során a diszciplina elvesztette önállóságát, szemléletében és méreteiben is zsugorodott. Feltétlenül szükséges az orvosképzés és gyógyszerészképzés során az egészségpolitikai, az egészségügyi gazdasági és az egészségügyi menedzsment alapismereteinek oktatása. A szakképzésben nem maradt meg a társadalomorvostan mint alapszakképesítés, amelynek megszerzése kívánatos mindazon egészségügyi feladatok ellátásához, amelyeket orvosi, gyógyszerészi alapdiplomával rendelkezők töltenek be. Feltétlenül szükséges az is, hogy a klinikai szakmák szakképzése során a szakorvosjelöltek megfelelő ismereteket kapjanak egészségügyi menedzsmentből. Külföldi tapasztalatok alapján előnyös, ha az egészségügy területén nemcsak orvosi, hanem különböző, egészségtudományi végzettséggel rendelkező szakemberek dolgoznak. Ez megszerezhető a graduális képzés (alapdiploma), vagy a felsőfokú szakirányú szakképzés keretében. Magyarországon jelenleg csak ez utóbbira van lehetőség, viszonylag csekély érdeklődés mellett, feltehetően azért, mert a társadalmi igény és a karrier struktúra az egészségügyben dolgozó más (nem orvosi) diplomával rendelkezők számára még nem kidolgozott.

Napjainkban, de különösen a jövőben az orvostudomány nem fejtheti ki hatását az egészségügyi infrastruktúra nélkül. Az utóbbival foglalkozó egészségtudomány törvényszerűségeit ugyanúgy kell kutatni, tanítani és megtanulni, mint a medicinát. A két tudomány közötti ellentmondások, konfliktusok természetszerűek, de nem feloldhatatlanok. Az orvostudomány természettudományos, míg az egészségtudomány társadalomtudományi módszereket alkalmaz. Kérdés, hogy lehet-e a kettőt egy szakon, azonos képességek és készségek mellett művelni. Azt hiszem nem! Ma még csak a nagyon fejlett egészségügyi ellátó szolgálattal rendelkező és gazdag országokban van igény és kereslet az egészségtudományban graduálisan képzett szakemberekre. Az európai országokban ez még az orvosképzés elhanyagolt része, körülbelül a curriculum egy százaléka. Annak hangsúlyozása mellett, hogy az egészségtudomány ma már önálló tudomány, szükséges, hogy az orvosok ismerjék és tudják alkalmazni a gyógyító-megelőző gyakorlatban.

A vezető nyugat-európai és észak-amerikai orvosi folyóiratok egyre nagyobb terjedelmet szentelnek az egészségüggyel foglalkozó témáknak. Jó lenne, ha ez nálunk is polgárjogot nyerne.

Az egészségügyi reform

Az egészségügyi ellátó rendszer reformja a XXI. század elejére elkerülhetetlennek látszik. Az ipari országok nemzeti jövedelmének fejlődési üteme nemigen éri el a 4–5%-ot, az orvosi tevékenység során felhasznált technológia növekedési rátája ennél biztosan magasabb lesz, tehát állandóan növekszik a feszültség az orvosilag lehetséges és az ezt követő társadalmi igény, valamint a gazdaságilag megengedhető között. Az egészségügyi reformok ma már kimondott célja a költségek csökkentése, amely az igénybevételi lehetőségek, illetve az igénybe vevők körének szűkítésén, a magánerős finanszírozás bevonásán, a kockázatvállalásnak a szereplő partnerek *(1. ábra)* közötti megosztásán keresztül lehetséges. A szolidaritás alapú kötelező és a kockázat alapú magánbiztosítás jellemző sajátosságait a *3. táblázat* foglalja össze. Mindegyik lehetőség csökkenti az esélyegyenlőséget, és szűkíti a gyógyítás szabadságát.

Egyet kell érteni *Jo. E. Asvall*-lal, az Egészségügyi Világszervezet Európai Irodájának igazgatójával (1), hogy régiónk legtöbb országában drasztikusan csökkentik az egészségügyi költségvetést anélkül, hogy megértenék annak funkcionális következményeit.

IRODALOM: 1. *Aswall, Jo. E.:* Wellcome to health catalyst (editorial). Health Catalyst, 1997, *1*, 2. – 2. Basic Documents, WHO, Geneva 1985, 1. – 3. *Davison, R.:* Szociális biztonság Nagy-Britanniában. G. G. Harrap et. Co. Ltd., London, 1945, 62. – 4. *Forgács I.:* A preventív egészségügy kihívásai az ezredfordulón. LAM, 1998, *8*, 854–858. – 5. *Kornai J.:* Az egészségügy reformjáról. Közgazd. és Jogi Kiad. Bp., 1998, 184. – 6. New Challenges for Public Health. WHO, Geneva 1996, 90. – 7. Ibid. – 8. The World Health Report 1998. WHO, Geneva, 1998, 236.

(Forgács Iván dr., *Budapest*, Pf. 112. 1389)

Megújulva, kellemes környezetben vásárolhatja meg a Springer Orvosi Kiadó (és jogelődje, a Springer Hungarica Kiadó) magyar nyelvű kiadványait, az Orvosi Hetilap egyes számait, továbbá más szakkönyvkiadók egészségügyhöz kapcsolódó könyveit.

Keresse a kiadót a Budapest VIII., Múzeum utca 9. szám alatt.

Nyitva tartás: munkanapokon 9 és 17 óra, pénteken 9 és 14 óra között.

Dynalgic

Ha nagyon fáj...

Amikor a minor analgetikum kevés

Fejfájás, fogfájás, menstruációs és egyéb fájdalmak. Influenzát, megfázást kísérő rossz közérzet, láz. Felnőtteknek naponta 1-4 (legfeljebb 6 tabl.-ig). Gyermekeknek 12-15 év között naponta egy vagy két tabletta. 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.**

Bride

Laboratoire BRIDE - France

Bővebb információk:
PDP Pharma Kft. Tel./Fax: 213-2072, 212-9640

Emberi 6-os és 7-es herpeszvírusok szerepének szerológiai vizsgálata lymphomás betegekben

Ongrádi József dr.[1,2], Miheller Pál dr.[3], Csiszár Anna dr.[1*], Menezes José dr.[2], Maródi Csaba László dr.[1], Sréter Lídia dr.[3], Horváth Attila dr.[1]**

Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet, Budapest (igazgató: Horváth Attila dr.)[1]
Montreali Egyetem, Mikrobiológiai és Immunológiai Részleg, Immunvirológiai Laboratórium, Montreal, Kanada (igazgató: Menezes José dr.)[2]
Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, II. sz. Belgyógyászati Klinika (igazató: Tulassay Zsolt dr.)[3]

Hodgkin-kóros és nem-Hodgkin lymphomás betegekben az emberi 6-os herpeszvírus DNS-szekvenciáit, antigénjeit, a velük szembeni emelkedett antitest-szintet, a 7-es herpeszvírus DNS-szekvenciáit mutatták ki eddig. Nem ismert azonban, hogy a 6-os herpeszvírus A és B változata és a 7-es herpeszvírus eltérő módon járul-e hozzá a daganatok kifejlődéséhez, kialakulhat-e kölcsönhatás ezen vírusok között, és elsődleges vagy visszatérő fertőzés történik-e a betegség lefolyása során. Ezen célból 12 lymphomás és 12 egészséges egyénben vizsgáltuk a 6-os herpeszvírus változatai és a 7-es herpeszvírus elleni IgG, magas aviditású IgG, IgM antitestek mennyiségét indirekt immunfluoreszcencia és ELISA felhasználásával. Azt tapasztaltuk, hogy a 6-os herpeszvírus B változatának primer fertőzése Hodgkin-kórban, primer vagy rekurrens fertőzése nem-Hodgkin lymphomásokban, a 7-es típusú herpeszvírus rekurrens fertőzése Hodgkin-kórban hozzájárulhat a klinikai kép rosszabbodásához. A 7-es herpeszvírus nagy valószínűséggel a 6-os B változatának aktiválásán keresztül fejti ki hatását. A 7-es herpeszvírus és 6-os A változatának, valamint a 6-os két változatának egyidejű hatásai egymástól függetlenek. Eredményeink megerősítik azt a véleményt, mely szerint ezeknek a herpeszvírusoknak a daganatsejtekre kifejtett hatása indirekt módon, az immunrendszer mediátorain keresztül érvényesül.

Kulcsszavak: Hodgkin-kór, nem-Hodgkin lymphoma, HHV-6 változatok, HHV-7, primer fertőzés, rekurrens fertőzés

Serological studies on the role of human herpesviruses 6 and 7 in patients with lymphoma. DNA sequences, antigens and elevated antibodies to HHV-6, and DNA sequences of HHV-7 in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma have been detected. It is not known whether HHV-6 variants A and B, and HHV-7 contribute to the malignization by different ways, there is any interaction between these viruses, and their primary or recurrent infections occur during the disease progression. Total and high avidity IgG, IgM to HHV-6A, HHV-6B and HHV-7 were quantitated simultaneously in the sera of 12 patients with lymphomas and 12 control persons by indirect immunofluorescent assay and ELISA. It was established that, primary infection by HHV-6B in Hodgkin's disease, its primary or recurrent infections in non-Hodgkin's lymphoma; primary or recurrent infection by HHV-6A in Hodgkin's disease, its recurrent infection in non-Hodgkin's lymphoma; recurrent infection by HHV-7 in Hodgkin's disease may contribute to the deterioration of clinical conditions. Probably, HHV-7 exerts its effects through activating HHV-6B. The simultaneous effects of HHV-7 and HHV-6A, and that of HHV-6B and HHV-6A seem to be independent. Our results supports the recent opinion that, the effect of these herpesviruses on the tumorous cells is exerted indirectly by altered mediators of the immune system.

Key words: Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma, HHV-6 variants, HHV-7, primary infections, recurrent infection

Az emberi 6-os herpeszvírus A és B változatát különböző lymphoproliferativ betegségekből izolálták. A két változat eltérő szerepet játszik számos egyéb kórképben is (2, 10). A HHV-6B kórokozó szerepe részben hasonló a HHV-7 ezen tulajdonságaihoz (2). A HHV-7 fokozni tudja a HHV-6B szaporodását és az ellene képződött másodlagos IgG antitestek termelését. A HHV-6A pedig számos DNS- és retrovírus transzaktiválására képes (2, 11). A HHV-6 és HHV-7 szeroprevalenciája 60–100% között változik a különböző földrajzi területeken (2, 11, 15, 17, 20, 23).

Hodgkin-kórban és nem-Hodgkin lymphomában szenvedők savójában a HHV-6 elleni antitestek előfordulásának gyakoriságát, mennyiségét, vagy mindkettőt magasabbnak találták (3, 4, 12, 19), főleg a rosszindulatúbb klinikai képekben (13, 20). Ezeknek a vírusoknak az antigénjeit nem a malignus sejtekből, hanem a daganatszövetet infiltráló lymphocytákból mutatták ki (14, 23). Ezek az eljárások azonban nem tettek különbséget a HHV-6A és HHV-6B között, míg a variáns-specifikus primerekkel végzett PCR többnyire a HHV-6B, sokszor azonban mindkét változat DNS-szekvenciáit kimutatta a lymphomás szövetekben, akárcsak az egészséges egyé-

* Jelenlegi munkahely: Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet, Budapest
** Jelenlegi munkahely: Semmelweis OTE Mikrobiológiai Intézet, Budapest

Rövidítések: CMV = cytomegalovírus; EBV = Epstein–Barr-vírus; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; FITC = fluoreszcein izotiocianát; HCV = hepatitis C-vírus; HHV-6 = emberi 6-os herpeszvírus; HHV-7 = emberi 7-es herpeszvírus; HIV = emberi szerzett immunhiány vírusa; HK = Hodgkin-kór; IF = immunfluoreszcencia; NHL = nem-Hodgkin lymphoma; PCR = polimeráz láncreakció

1. táblázat: HHV-6 és HHV-7 elleni antitestek mennyisége lymphomás betegek savójában

Kórcsoport (esetszám)	Átlagéletkor (év)	Kimutatás módja		HHV-6A			HHV-6B			HHV-7		
		IF	ELISA	Ö-IgG	MA-IgG	IgM	Ö-IgG	MA-IgG	IgM	Ö-IgG	MA-IgG	IgM
				antitestek titerének átlaga								
Hodgkin-kór (n = 3)	54	+		1:320	1:133	1:7	1:373	1:7	1:40	1:113	1:60	Ø
			+	1:267	NV	1:33	1:1667	NV	Ø	1:567	NV	Ø
Nem-Hodgkin lymphoma (n = 9)	57	+		1:29	1:13	1:2	1:129	1:29	1:4	1:7	1:7	Ø
			+	1:100	NV	1:11	1:622	NV	1:11	1:44	NV	Ø
Kontrollok (n = 12)	51	+		1:54	1:44	1:2	1:39	1:17	1:7	1:22	1:10	Ø
			+	1:510	NV	1:10	1:280	NV	1:20	1:140	NV	Ø

Ö-IgG = összes IgG, MA-IgG = magas aviditású IgG, NV = nem vizsgált, Ø = < 1 : 20

nek nyirokcsomóiban (4, 5, 7, 9, 21). HK-ban szenvedő betegekben az EBV-ellenes antitestek emelkedett szintjét és a biopsziás mintákban a DNS-szekvenciáit szintén gyakran megtalálták, és ennek alapján felvetették HHV-6-tal való együtthatását a daganatkeletkezés folyamatában (4, 5, 13, 14, 22, 23).

Nem ismert azonban, hogy a HHV-6 két változata és a HHV-7 között lehet-e ilyen kölcsönhatás, primer vagy rekurrens fertőzésük történik a daganatfejlődés során. Az utóbbi esetében a magas aviditású IgG jelenléte a meghatározó (15, 24). Ezeknek a kérdéseknek a vizsgálatára lymphomás betegek savójában tanulmányoztuk az említett vírusok elleni antitestek tulajdonságait.

Anyagok és módszerek

Minták. A betegek (5 férfi, 7 nő) a SOTE II. sz. Belgyógyászati Klinikáján álltak kezelés alatt (1) 1–4 éve. Az egészséges, kontroll egyéneket (8 férfi, 4 nő) az Országos Bőr- és Nemikórtani Intézetben szűrésre megjelentek közül választottuk ki. A vett perifériás vért centrifugáltuk, a savót fagyasztva tároltuk, felhasználás előtt hígítottuk (15).

Az antitestek mennyiségének és aviditásának meghatározása IF módszerrel. Az eljárást korábban részletesen közöltük (15–17). Tárgylemezekre fixált HHV-6A U1102 törzsével fertőzött JJHAN, HHV-6B Z29 törzsével fertőzött MOLT-3 és HHV-7 RK törzsével fertőzött Sup-T1 sejteket használtunk antigénként. A savók hígításaiból (1:20–1:640) az alacsony aviditású IgG molekulákat 8M urea oldattal távolítottuk el (24). FITC-jelzett, emberi IgG, illetve IgM ellenes antitestekkel (Human, Gödöllő) mutattuk ki az antitestek kötődését és vírusantigénekhez. Pozitív kontrollként HHV-7 ellenes RK-4, HHV-6 ellenes OHV-1 és OHV-3 (Advanced Biotechnologies Inc., Columbia, MD, USA), HHV-6B 101K ellenes (P. E. Pellett, Atlanta, GA, USA) monoklonális antitestek 1:200 hígításait, majd FITC-jelzett egér IgG ellenes antitestek 1:50 hígításait alkalmaztuk.

Az antitestek titrálása ELISA módszerrel. Az eljárást korábban részletesen leírtuk (15). A fent említett fertőzött sejteket kötöttük 96 lyukú műanyag lemezek vájulataiba, majd ezekben a vizsgált egyének savóinak hígításait (1:100–1:6400) inkubáltuk. Peroxidázhoz kötött emberi IgG, illetve IgM ellenes antitestekkel és ortofeniléndiamin szubsztrát alkalmazásával kialakult színreakció mérése alapján határoztuk meg a savóhígítások pozitivitását.

Mindkét meghatározás során az egyes egyének esetében kapott értékek átlagát tüntettük fel az *1. táblázatban.*

Eredmények

Az egészséges egyének nagy részének savójában kis mennyiségű, véletlenszerű kombinációkban előforduló IgG antitesteket tudtunk kimutatni, melyeknek túlnyomó része magas aviditású volt *(1. táblázat).* Ez korábban lezajlott primer fertőzéseket tükröz. HHV-6A és HHV-6B elleni IgM előfordulását egy-egy alkalommal tapasztaltuk.

HK és NHL eseteiben talált mennyiségi és aviditási különbségek egészségesekétől és egymástól is eltérő jellegűek voltak. HK betegek közül 2 esetben az IF a HHV-6A ellenes IgG szint jelentős emelkedését mutatta. Ezen belül az alacsony aviditású molekulák aránya emelkedett, egy esetben IgM is kimutatható volt, amely így az egyes betegekben néhány hónapon belül lezajlott primer HHV-6A fertőzésre utal. Az ELISA ugyanakkor kisebb mennyiségű IgG jelenlétét mutatta, mint a kontroll egyének savójában. NHL csupán három esetében és egyúttal kisebb mennyiségben találtunk HHV-6A ellenes antitesteket, mint az egészségesekben. Az IF és ELISA alapján a HHV-6B ellenes IgG antitestek mennyisége 6-szor, illetve 9-szer volt magasabb a két betegcsoportban, mint az egészséges egyénekben. HK esetében ugyanakkor a magas aviditású IgG antitestek hiánya, egyidejűleg mindhárom betegben az IgM előfordulása a megelőző 5 hónapban (24) lezajlott primer fertőzésre utal. NHL-ban is kb. háromszor magasabb az IgG antitestek szintje, mint egészségeseknél, de a magas aviditású IgG gyakoribb (9-ből 7 esetben) kimutathatósága inkább a latensen hordozott HHV-6B reaktiválódására utal. Primer fertőzésre utaló mintázat is előfordult két betegben (itt nem részletezett adat). NHL esetében a HHV-7 ellenes IgG antitestek mennyisége nem tért el jelentős mértékben a kontrollokétól, s az alacsony aviditású IgG és az IgM teljes hiánya kizárja mind a primer fertőzést, mind a rekurrens fertőzést a vizsgálatot megelőző hónapokban. HK eseteiben a 4–5-szörösére emelkedett, nagyrészt magas aviditású IgG a HHV-7 rekurrens fertőzésére utal.

Megbeszélés

Jelen vizsgálataink arra utalnak, hogy a HHV-6B primer fertőzése HK-ban, primer vagy rekurrens fertőzése NHL-ban, a HHV-6A primer vagy rekurrens fertőzése HK-ban, rekurrens fertőzése NHL-ban, a HHV-7 rekurrens fertőzése HK-ban hozzájárulhat a betegség rosszabbodásához. Az itt észlelt szerológiai különbségek megmagyarázhatják mások PCR és szerológiai vizsgálataiban észlelt ellentmondásokat, ugyanis az utóbbiakban a HHV-6A GS törzsének használatával felismert antitesttiter különbségeket mindkét HHV-6 változatra vonatkoztatták (7, 13, 19–21). Kisebb részben a HHV-6A elle-

nes antitestek kimutathatóságának gyakoribbá válása (19), nagyobbrészt az antitestek emelkedett szintje (20, 21) alapján a HHV-6 és a HK között szoros, míg a HHV-6 és NHL között feltétlezhető kapcsolatot találtak. Hozzánk hasonlóan, a HK esetében a HHV-6A GS törzsével végzett IF és ELISA vizsgálatok eltérő eredményeit is tapasztalták, amely vagy a két módszer által mért különböző antitesteket jelentheti (13), vagy pedig a HHV-6A által létrehozott olyan immunológiai rendellenességre utal, amely a szervezet immunvédekezésének kijátszására irányul (21). Hasonló jelenséget itt nem észleltünk sem a HHV-6B, sem a HHV-7 ellenes antitestek vizsgálata során. Régi tapasztalat, hogy HK a jobbmódú társadalmi rétegekhez tartozók között gyakoribb. Körükben az EBV és egy eddig ismeretlen, de feltételezett fertőzés serdülővagy még későbbi életkorra történő eltolódása rizikótényezőt jelent a lymphoma kialakulása szempontjából (1). A felnőttkori elsődleges HHV-6A vagy B fertőzések gyanúja ezzel összhangban van. NHL eseteiben a HHV-6A szeronegatív egyének fogékonyak a primer fertőzés iránt, amely állapotuk romlását idézheti elő.

A közös vagy HHV-6B specifikus vírusantigéneket nem a daganatsejtekben, hanem az infiltráló immunsejtekben tudták kimutatni (12, 14, 23), bár a HHV-6B integrálódhat a daganatsejtekbe (22). PCR módszerrel a HK és NHL daganatszöveteiben 30–73%-os gyakorisággal mutattak ki HHV-6 DNS szekvenciákat, melyeknek 90–94%-a HHV-6B-nek bizonyult (4, 9, 20–23). Mivel egészségesek nyirokcsomóiban is hasonló volt HHV-6 jelenléte, ez az eljárás nem bizonyította a vírus kóroki szerepét (23). HIV-fertőzött betegek lymphomás szöveteiből a HHV-6B mellett a HIV-szeronegatív egyénekénél tízszer gyakrabban mutatták ki a HHV-6A DNS szekvenciáit (5, 7), és a HHV-6A ellenes antitesteket (7), amely összhangban van HIV-fertőzöttek lymphomáinak aggresszív tulajdonságaival.

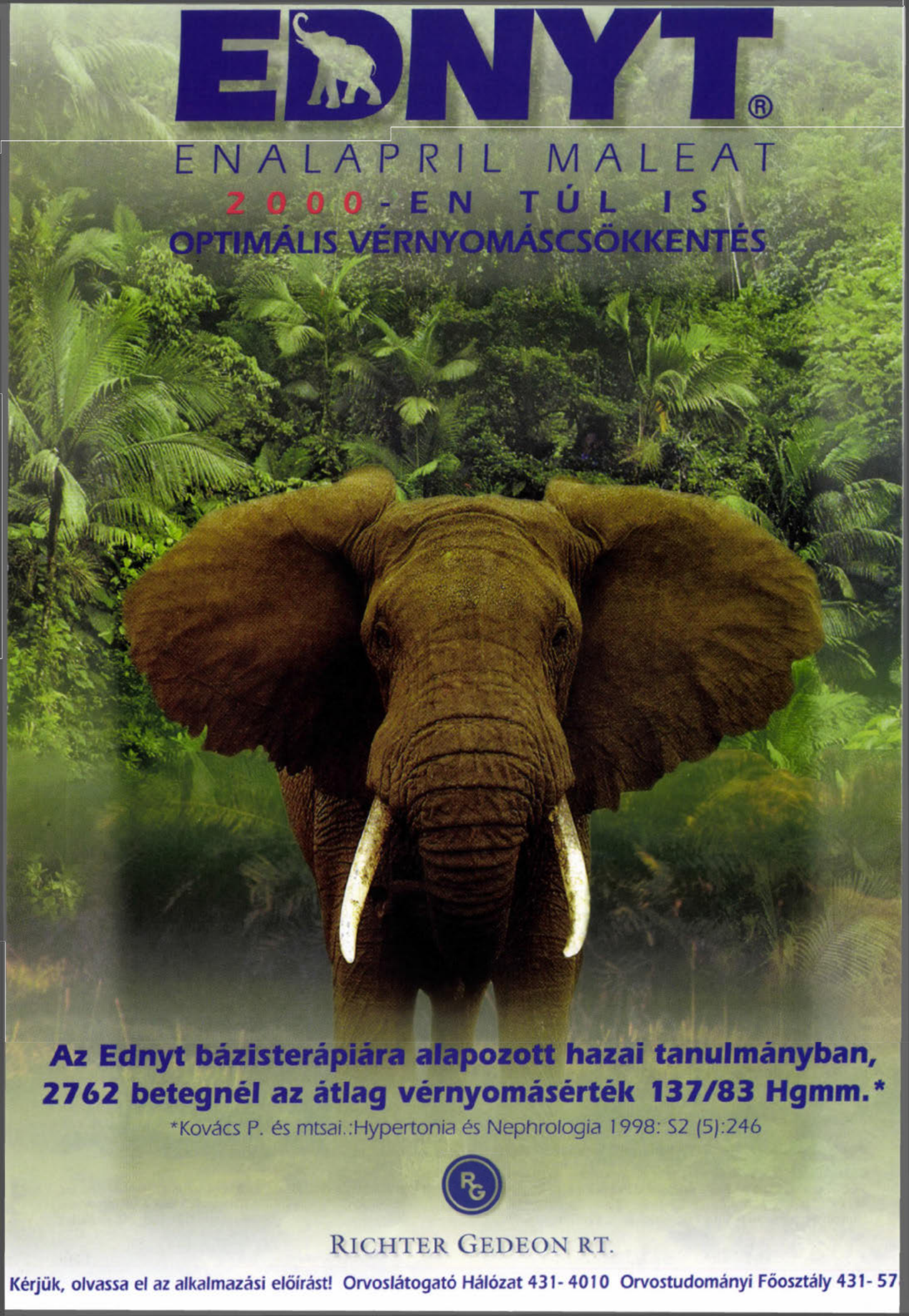
Legutóbb kimutatták a HHV-7 DNS szekvenciáit a HK során vett biopsziás minták 68%-ának infiltráló lymphocytáiban, szemben az egészségesek nyirokcsomóiban talált 19%-kal. A vírusantigének kimutathatóságának hiánya produktív fertőzés ellen szól (18). Saját eredményeink is erre utalnak, mert a HHV-7 ellenes antitestek kis mennyisége a HHV-6B ellenes IgG emelkedett szintjével felveti annak lehetőségét, hogy a HHV-7 részleges génexpressziója a HHV-6B aktiválásán keresztül járul hozzá a betegség előrehaladásához. A betegek egyedi vizsgálata azt mutatta, hogy a HHV-7 nem aktiválja a HHV-6A-t. Érdekes, hogy a fenti a vírusokkal rokon CMV (7), és nem rokon lymphotrop HCV (6) semmilyen kölcsönhatását nem tudták kimutatni HHV-kkal vagy EBV-sal a lymphomák patomechanizmusában.

Eredményeink megerősítik azt a jelenlegi álláspontot (4, 5, 7, 8, 12–14, 16, 21), mely szerint a lymphomák kórfejlődésében szerepet játszó herpeszvírusok egymással és a daganatsejtekkel indirekt, talán cytokinek által közvetített kapcsolatban állnak, s ezek révén fokozhatják az immunkárosodást és rosszindulatú elfajulást.

Köszönetnyilvánítás: Ezt a tanulmányt az OTKA T-020489 és a Nemzeti AIDS Bizottság 201/1 pályázata támogatta. Köszönetet mondunk Micheline Patenaude adminisztrációs segítségéért.

IRODALOM: 1. *Bennett, J. C., Plum, F. (szerk.):* Textbook of Medicine, 20. kiadás, W. B. Saunders, Philadelphia, PA., 1996, 941–955. old. – 2. *Braun, D. K., Dominguez, G., Pellett, P. E.:* Human herpesvirus 6. Clin. Microbiol. Rev., 1996, *10,* 521–567. – 3. *Clark, D. A., Alexander, F. E., McKinney, P. A. és mtsai:* The seroepidemiology of human herpesvirus-6 (HHV-6) from a case control study of leukaemia and lymphoma. Int. J. Cancer, 1990, *45,* 829–833. – 4. *DiLuca, D., Dolcetti, R., Mirandola, P. és mtsai:* Human herpesvirus 6: A survey of presence and variant distribution in normal peripheral lymphocytes and lymphoproliferative disorders. J. Infect Dis., 1994, *170,* 211–215. – 5. *Dolcetti, R., DiLuca, D., Carbone, A. és mtsai:* Human herpesvirus 6 in human immunodeficiency virus-infected individuals: Association with early histologic phases of lymphadenopathy syndrome but not with malignant lymphoproliferative disorders. J. Med. Virol., 1996, *48,* 344–353. – 6. *Ferri, C., LoJacono, F., Monti, M. és mtsai:* Lymphotropic virus infection of peripheral blood mononuclear cells in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Acta Haematol., 1997, *98,* 89–94. – 7. *Fillet, A.-M., Raphael, M., Visse, B. és mtsai:* Controlled study of human herpesvirus 6 detection in acquired immunodeficiency syndrome-associated non-Hodgkin's lymphoma. J. Med. Virol., 1995, *45,* 106–112. – 8. *Flamand, L., Gosselin, J., D'Addario, M. és mtsai:* Human herpesvirus 6 induces interleukin-1β and tumor necrosis factor α, but not interleukin-6, in peripheral blood mononuclear cell cultures. J. Virol., 1991, *65,* 5105–5110. – 9. *Gompels, U. A., Carrigan, D. R., Carss, A. L. és mtsa:* Two groups of human herpesvirus 6 identified by sequence analyses of laboratory strains and variations from Hodgkin's lymphoma and bone marrow transplant patients. J. Gen. Virol., 1993, *74,* 613–622. – 10. *Hall, C. B., Caserta, M. T., Schnabel, K. C. és mtsai:* Persistence of human herpesvirus 6 according to site and variant: Possible greater neutrotropism of variant A. Clin. Infect Dis., 1998, *26,* 132–137. – 11. *Kimberlin, D. W.:* Human herpesviruses 6 and 7: Identification of newly recognized viral pathogens and their association with human disease. Pediatr. Infect Dis. J., 1998, *17,* 59–68. – 12. *Krueger, G. R., Guenther, A., Knuefermann, R. és mtsai:* Human herpesvirus-6 (HHV-6) in Hodgkin's disease: cellular expression of viral antigens as compared to oncogens met and fes, tumor suppressor gene product p53, and interleukins 2 and 6. In Vivo, 1994, *8,* 501–516. – 13. *Levine, P. H., Ebbesen, P., Ablashi, D. V. és mtsai:* Antibodies to human herpesvirus-6 and clinical course in patients with Hodgkin's disease. Int. J. Cancer, 1992, *51,* 53–57. – 14. *Luppi, M., Barozzi, P., Garber, R. és mtsai:* Expression of human herpesvirus-6 antigens in benign and malignant lymphoproliferative diseases. Am. J. Pathol., 1998, *153,* 815–823. – 15. *Maródi, C. L., Csiszár, A., Sierra-Vazquez, B. és mtsai:* Studies on the antibodies to human herpesvirus type 6 among Hungarian patients with asymptomatic HIV infection. Pathol. Oncol. Res., 1998, *4,* 56–61. – 16. *Ongrádi, J., Ceccherini-Nelli, L., Soldaini, E. és mtsai:* Endotoxin suppresses indirect activation of HIV-1 by human herpesvirus 6. In: Cellular and molecular aspects of endotoxin reactions. Szerk.: Nowotny, A., Spitzer, J. J., Ziegler, E. Elsevier Science B. V., Amsterdam, 1990, 387–394. old. – 17. *Ongrádi J., Csiszár A., Maródi C. L. és mtsai:* Emberi 6-os és 7-es típusú herpesvírusok elleni antitestek megjelenése magyarországi gyermekekben. Orv. Hetil., 1999, *140,* 935–940. – 18. *Secchiero, P., Bonino, L. D., Lusso, P. és mtsai:* Human herpesvirus type 7 in Hodgkin's disease. Brit. J. Haematol., 1998, *101,* 492–499. – 19. *Shanavas, K. R., Kala, V., Vasudevan, D. M. et al.:* Anti-HHV-6 antibodies in normal population and in cancer patients in India. J. Exp. Pathol., 1992, *6,* 95–105. – 20. *Torelli, G., Marasca, R., Luppi, M. és mtsai:* Human herpesvirus-6 in human lymphomas: Identification of specific sequences in Hodgkin's lymphomas by polymerase chain reaction. Blood, 1991, *77,* 2251–2258. – 21. *Torelli, G., Marozzi, P., Marasca, R. és mtsai:* Targeted integration of human herpesvirus 6 in the p arm of chromosome 17 of human peripheral blood mononuclear cells in vivo. J. Med. Virol., 1995, *46,* 178–188. – 22. *Trovato, R., DiLollo, S., Calzolari, A. és mtsai:* Detection of human herpesvirus-6 and Epstein-Barr virus genomes in childhood Hodgkin's disease. Pathologica, 1994, *86,* 500–503. – 23. *Valente, G., Secchiero, P., Lusso, P. és mtsai:* Human herpesvirus 6 and Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease. Am. J. Pathol., 1996, *149,* 1501–1510. – 24. *Ward, K. N., Gray, J. J., Fotheringham, M. W. és mtsa:* IgG antibodies to human herpesvirus-6 in young children: Changes in avidity of antibody correlate with time after infection. J. Med. Virol., 1993, *39,* 131–138.

(Ongrádi József dr., Laboratory of Immunvirology, St. Justine Hospital, University of *Montreal,* 3175 Cote Ste-Catherine, Montreal H3T 1C5, PQ, Kanada)


EDNYT®
ENALAPRIL MALEAT
2000-EN TÚL IS
OPTIMÁLIS VÉRNYOMÁSCSÖKKENTÉS
Az Ednyt bázisterápiára alapozott hazai tanulmányban,
2762 betegnél az átlag vérnyomásérték 137/83 Hgmm.*
*Kovács P. és mtsai.:Hypertonia és Nephrologia 1998: S2 (5):246
RG
RICHTER GEDEON RT.
Kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást! Orvoslátogató Hálózat 431-4010 Orvostudományi Főosztály 431-57

A tumorágy egyedüli brachyterápiája emlőmegtartó műtét után: új sugárterápiás lehetőség a korai emlőrák kezelésében

Polgár Csaba dr., Major Tibor dr., Somogyi András dr., Fodor János dr., Sulyok Zoltán dr.[1], Tóth József dr.[2], Forrai Gábor dr.[3] és Németh György dr.

Országos Onkológiai Intézet, Budapest, Sugárterápiás Osztály (osztályvezető: Németh György dr.)
Sebészeti Osztály (osztályvezető: Köves István dr.)[1]
Diagnosztikai és Experimentális Daganatpatológiai Központ (osztályvezető: Tóth József dr.)[2]
Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Budapest, Radiológiai Osztály (osztályvezető: Fornet Béla dr.)[3]

A tanulmány célja: Korai emlőrák konzervatív műtétje után a tumorágy egyedüli, szövetközi irradiációjának – mint új terápiás lehetőségnek – bevezetése, frakcionált, nagy dózisteljesítményű brachyterápia formájában. Beteganyag és módszer: 41, I–II stádiumú, helyi kiújulás szempontjából alacsony rizikójú emlődaganat miatt parciális masztektómiával kezelt betegnél a műtét során titánium klippekkel jelöltük a tumorágy széli részeit. A posztoperatív sugárkezeléshez flexibilis, műanyag katétereket helyeztünk a tumorágyba. A tumorágyjelölések alapján célzott, szövetközi irradiációt végeztünk nagy dózisteljesítményű, ^{192}Ir izotóppal, utántöltéses (afterloading) eljárással – 8 esetben 7 × 4,33 Gy (30,3 Gy), 33 esetben 7 × 5,2 Gy (36,4 Gy) dózisban. Az operált emlő többi részét nem sugaraztuk. Az irradiációs mellékhatásokat és a lokális tünetmentességet mammographiával és emlő MRI-vel vizsgáltuk. Eredmények: 17 (4–36) hónapos átlagos követési idő alatt távoli metasztázist, regionális recidívát nem észleltünk, helyi daganatkiújulás 1/41 (2,4%) betegnél volt. G2 fokú késői irradiációs mellékhatást 2/21 (9,5%) esetben észleltünk. Következtetések: A tumorágy posztoperatív, egyedüli brachyterápiája – megfelelő betegszelekció és minőségbiztosítás esetén – a teljes emlő külső besugárzását kiválthatja. A kezelési idő 5–6 hétről 5 napra rövidül, továbbá a kezelés költsége is jelentősen csökken. A szövetközi besugárzás kisebb céltérfogata és bőrkímélő hatása miatt mind a korai, mind a késői irradiációs mellékhatások mérsékeltebbek.

Kulcsszavak: korai invazív emlőrák, parciális masztektómia, egyedüli brachyterápia, konformális besugárzástervezés

Sole brachytherapy of the tumour bed after breast conserving surgery: a new radiotherapeutic option in the treatment of early breast cancer. Purpose: To initiate fractionated, interstitial high dose rate brachytherapy of the tumour bed as the sole radiation modality after breast conserving surgery. Patients and methods: In 41 cases of selected stage I–II breast cancer the tumour bed was marked with titanium clips during breast conserving surgery. The tumour bed was implanted with flexible plastic catheters to deliver postoperative radiotherapy. In 8 cases 7 × 4,33 Gy (30,3 Gy), in 33 cases 7 × 5,2 Gy (36,4 Gy) interstitial ^{192}Ir high dose rate brachytherapy was given to the clipped area. Irradiation of the whole conserved breast was omitted. The radiation side effects were assessed by mammograms and MRI-examinations. Results: At a median follow up of 17 (4–36) months neither distant nor regional failure was observed. Local recurrence was detected in 1/41 (2,4%) case. G2 radiation side effects were observed in 2/21 (9,5%). Conclusions: Postoperative sole brachytherapy of the tumour bed with careful patient selection and adequate quality assurance seems to be a feasible alternative to whole breast teletherapy. Sole brachytherapy shortens the time of radiotherapy from 5–6 weeks to 5 days, and reduces the costs of treatment. The skin and volume sparing effect of interstital irradiation may decrease the side effects of radiotherapy.

Key words: early invasive breast cancer, partial mastectomy, sole brachytherapy, conformal treatment planning

A korai, invazív emlődaganatok kezelésére világszerte elfogadott az emlőmegtartó műtét és a maradék emlő posztoperatív sugárkezelése (9–14, 18, 22, 31, 34, 37). Számos klinikai tanulmány igazolta, hogy nincs olyan betegcsoport, melynél a sugárkezelés biztonsággal elhagyható lenne (3, 4, 9–14, 18, 21, 35). Ezen tanulmányokból azonban az is kiderült, hogy a helyi daganatkiújulások döntő többsége (77–96%) a tumorágyból, vagy annak közvetlen környezetéből (azonos emlőkvadránsból) fejlődik ki (7, 9, 12, 21, 31, 34). Mindezek alapján felvetődik a kérdés; a tumorágy, illetve annak közvetlen környezetére korlátozódó irradiáció biztosíthat-e a teljes emlő besugárzásával összemérhető lokális tünetmentességet? Lehetséges, hogy találhatóak olyan beteg-alcsoportok, akiknél az egyedüli tumorágybesugárzás a szükséges, de egyben elégséges posztoperatív kezelés (2, 7, 8, 19, 25, 26, 38–40). Ezen hipotézis vizsgálatára 1995. novemberében – klinikai tanulmány keretében – válogatott, lokális kiújulás szempontjából alacsony kockázatú betegeknél kezdtük el

Rövidítések: Ci = Curie; ^{60}Co-= kobalt-60; EIDC = extenzív intraduktális komponens; GBq = Giga-becquerel; Gy = Gray: HDR = high dose rate (nagy dózisteljesítményű); LDR = low dose rate (alacsony dózisteljesítményű); RTOG/EORTC = Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation of Research and Treatment of Cancer; WHO = World Health Organisation

a tumorágy egyedüli, posztoperatív, nagy dózisteljesítményű (high dose rate, HDR) brachyterápiáját – a teljes emlő külső sugárkezelése helyett.

Beteganyag és módszer

A tanulmány anyagát 41 nőbeteg alkotja *(1. táblázat)*, akiket 1995–1998-ban I–II stádiumú invazív emlőrák miatt kezeltünk intézetünkben. Valamennyi betegnél parciális masztektómia történt; 34 esetben komplett (level I–II–III) axillaris disszekcióval. Hét esetben a hónalji nyirokcsomók eltávolítását mellőztük. Mind a 7 betegnél a primer tumor mérete 10 mm-nél kisebb volt, illetve az elvégzett hónalji UH-vizsgálat nem igazolt kórosan megnagyobbodott nyirokcsomókat (klinikai N0 stádium). A műtét során a tumorágy széli részeit 4–6 db titánium klippel jelöltük (28). A műtéti anyag részletes szövettani feldolgozása minden esetben megtörtént, a daganat típusát a WHO klasszifikáció (41) szerint határoztuk meg. A betegeket patológiai T és N (36) szerint osztályoztuk.

1. táblázat: A betegek megoszlása klinikopatológiai jellemzők szerint

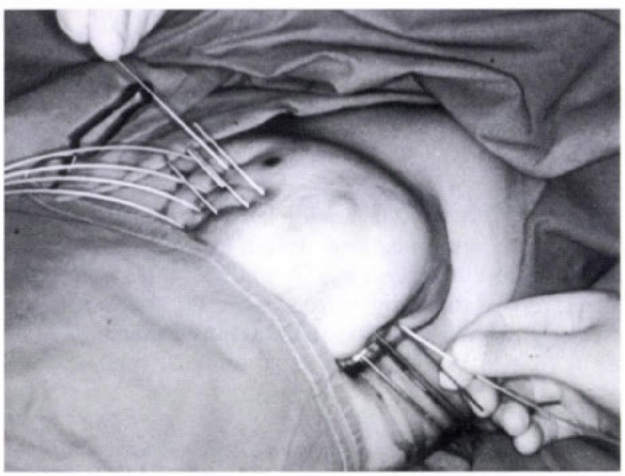
Jellemző	n	%
Átlagos életkor (év)	54 (38–78)	–
Premenopauza	6	14,6
Posztmenopauza	35	85,4
Axillaris státusz		
pN0	33	80,5
pN1a*	1	2,4
N0**	7	17,1
Tumorméret		
pT1a (≤ 5 mm)	4	9,8
pT1b (> 5 mm, ≤ 10mm)	11	26,8
pT1c (> 10 mm, ≤ 20mm)	26	63,4
Szövettani típus		
duktális	30	73,2
tubuláris	5	12,2
mucinózus	3	7,4
medulláris	1	2,4
papilláris	1	2,4
adenoid cisztikus	1	2,4
Hisztológiai grade (H. G.) (1)		
H. G. 1	24	58,5
H. G. 2	17	41,5
Sebészeti szél (biztonsági zóna)		
≥ 5 mm	24	58,5
≥ 2, < 5 mm	4	9,8
> 0, < 2 mm	13	31,7
Összesen	41	100

* Csak mikroszkópikus (≤ 2 mm) metasztázis(ok)
** Axillaris disszekció nélkül, klinikailag N0

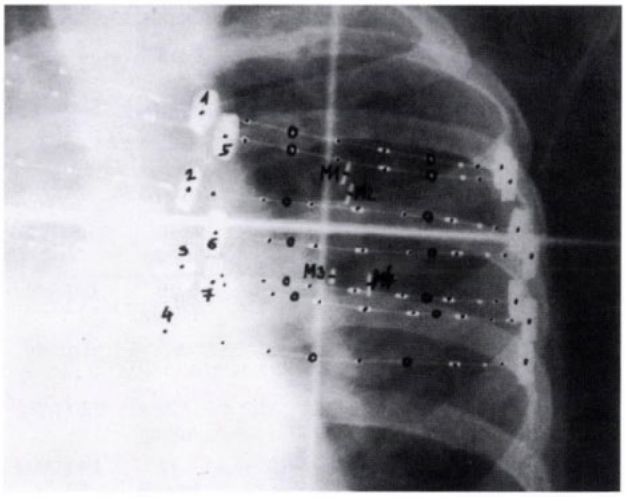
A tumorágy posztoperatív, egyedüli brachyterápiáját a következő klinikopatológiai feltételek együttes teljesülése esetén végeztük el: a) preoperatív mammographián egygócú daganat, b) primer tumor mérete ≤20 mm (pT1), c) mikroszkóposan az épben történt sebészi kimetszés, d) N0 vagy pN0-pN1a axillaris státusz, e) extenzív intraductalis in situ komponens (EIDC) hiánya, f) nem lobularis carcinoma, g) hisztológiai grade <3, h) emlőtűzdelésre alkalmas anatómiai viszonyok (megfelelő nagyságú emlőben bőrfelszíntől távol eső daganat), i) tumorágyjelölés sebészi klippekkel.

A betegeket a kezelések előtt részletesen tájékoztattuk a tervezett egyedüli brachyterápia várható előnyeiről, esetleges hátrányairól. Minden esetben – választható alternatívaként – ismertettük a hagyományos, külső besugárzás módszereit is. Az emlőtumorok brachyterápiája több évtizedes hagyományokra alapozott hazánkban és külföldön is (16, 17, 19, 20, 23, 38–40).

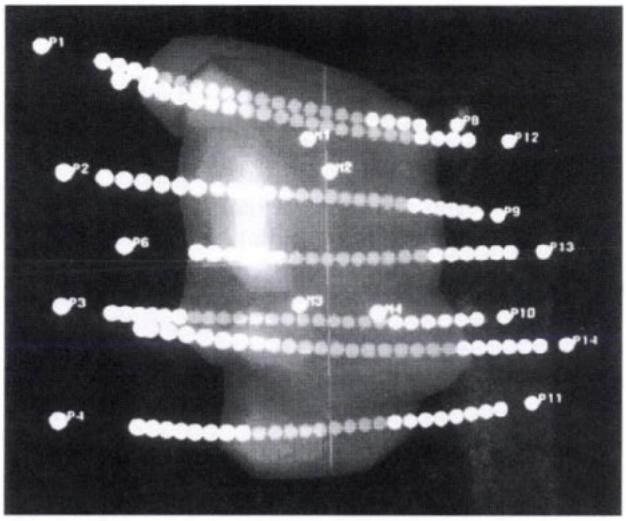
A tumorágy egyedüli brachyterápiáját – 4–6 héttel a műtét után –Nucletron-micro-Selectron HDR afterloading készülékkel, 370 GBq (10 Ci) kezdeti aktivitású ^{192}IR izotóppal végeztük. A tűzdelés előtt szimulátor alatt – a Párizs-szisztéma (27) szabályait figyelembe véve – határoztuk meg az implantátumok térbeli elhelyezését; a tumorágyjelöléseknek megfelelően a bőrfelszínen bejelöltük a tűk be- és kiszúrási pontjait. Céltérfogatnak a tumorágyat tekintettük; lehetőség szerint minden irányban 1,5–2 cm-es biztonsági zónával. Ezután 3 esetben egy síkban, 31 esetben két síkban és 7 betegnél három síkban 3–9 db 1,7 mm átmérőjű trokárt vezettünk a tumorágyba fix furattávolságú távtartókon (template) keresztül, majd a merev tűk helyére flexibilis, műanyag katétereket helyeztünk, és azokat gombokkal rögzítettük *(1. ábra)*. A tűzdelt területről kétirányú, izocentrikus röntgenfelvételt készítettünk *(2. ábra)*, és számítógépes digitalizációval 3 dimenzióban rekonstruáltuk a tumorágyjelöléseket, a katétereket valamint a bőrpontokat. A katétereken belüli megállási pozíciókat és referenciapontokat individuálisan határoztuk meg a céltérfogatnak megfelelően (konformális besugárzástervezés), és számítógépes dózisoptimalizálást végeztünk *(3. ábra)*. Az implantátumok és a tumorágy egymáshoz viszonyított helyzetét CT-vizsgálattal is ellenőriztük *(4. ábra)*.



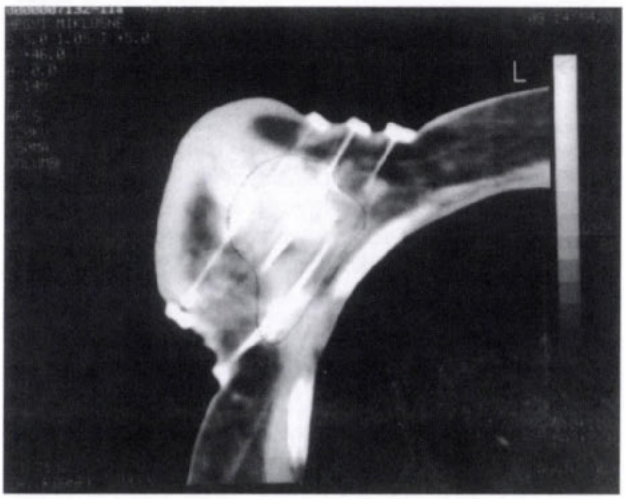
1. ábra: Emlőtűzdelés 9 db tűvel a tumorágy posztoperatív célú, egyedüli sugárkezeléséhez (a trokárok helyére flexibilis műanyag afterloading katétereket vezetünk)



2. ábra: Tumorágytűzdelés szimulációs rtg-képe (MI-M4: tumorágyjelölések, a fekete körök közötti szakaszok az iridium forrás aktív megállási pozícióit jelölik)



3. ábra: Dóziseloszlás 3D képe az 5,2 Gy-es referencia izodózis felszínnel (P1–14: bőrpontok, M1–4: tumorágyjelölések)



4. ábra: Axiális CT-felvétel a tumorágy és az implantátumok térbeli viszonyának ellenőrzésére

A szövetközi sugárkezelést minden esetben frakcionáltan végeztük 8 betegnél 7 × 4,33 Gy, 33 betegnél 7 × 5,2 Gy dózisban. Így napi kétszeri frakcionálással 4 nap alatt 30,3 Gy, illetve 36,4 Gy dózist adtunk a tumorágyra.

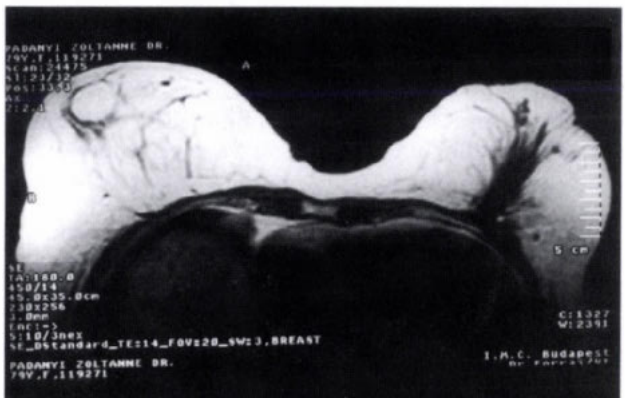
A betegeknél regionális irradiációt és szisztémás gyógyszeres kezelést nem végeztünk.

A betegeket a kezelés befejezése után 1–3 havonta ellenőriztük, évente mammographiával és emlő-MRI-vel vizsgáltuk a lokális tünetmentességet és az irradiációs mellékhatásokat. A késői mellékhatásokat (bőrreakció, fibrózis) az RTOG/EORTC ajánlása alapján osztályoztuk (5).

Eredmények

A 17 hónapos (4–36 hó) átlagos követési idő alatt regionális és távoli daganatkiújulás nem volt. Lokális recidívát 1/41 esetben (2,4%) észleltünk, a követés 14. hónapjában – subcutan, (tumorágyon kívüli) 5 mm-es csomó formájában. Ennek lokális excisióját követően a teljes maradék emlő 50 Gy dózisú 6 MV foton besugárzását elvégeztük. A beteg jelenleg (a követés 20. hónapjában) daganatmentesen él.

Egy másik betegnél a fizikális és mammographiás vizsgálat szintén helyi kiújulás gyanúját vetette fel, de az elvégzett MRI-vizsgálat és célzott core-biopsia csak közepes fokú irradiációs fibrózist igazolt *(5. ábra)*.



5. ábra: MRI-felvétel a tumorágy egyedüli bachyterápiája után 14 hónappal [a bal emlőben a tumorágy területére lokalizált közepes fokú (G2) fibrózis]

A kezelések során komplikáció két esetben történt: egy esetben enyhe artériás vérzést, egy esetben haematoma kialakulását észleltük a katéterek eltávolításakor, de definitív szövetkárosodás egyik esetben sem alakult ki, az elváltozások nyomtalanul gyógyultak.

A késői mellékhatásokat 21, több mint 1 évig követett betegnél értékeltük *(2. táblázat)*. Késői bőrreakciót 2/21 esetekben (9,5%) észleltünk; a szúrpontoknak megfelelő enyhe hiperpigmentáció formájában. 13/21 (61,9%), 6/21 (28,6%), illetve 2/21 (9,5%) esetben G0, G1, illetve G2 fokú fibrózist találtunk, mely azonban az elvégzett MRI-vizsgálatok szerint minden esetben a tumorágy területére korlátozódott és a kozmetikai eredményt nem rontotta, G3–5 fokú fibrózist nem észleltünk.

2. táblázat: Késői irradiációs mellékhatások 1 évvel a kezelések után*

Mellékhatás	n	%
Bőr		
Grade 0	19	90,5
Grade 1	2	9,5
Grade ≥ 2	0	0
Fibrózis		
Grade 0	13	61,9
Grade 1	6	28,6
Grade 2	2	9,5
Grade ≥ 3	0	0
Összesen	21	100

*RTOG/EORTC ajánlása alapján osztályozva (5)

Megbeszélés

Emlőmegtartó műtét után a tumorágy kizárólagos sugárkezelésének létjogosultsága vitatott. Ellenérvként vethető fel, hogy konzervatív műtét után a maradék emlőben elvileg a tumorágytól távol (más emlőkvadránsban) is maradhat vissza mikroszkopikus daganat (15). Ezzel szemben kontrollált klinikai vizsgálatok szerint (7, 9, 12, 21, 31, 34) az emlőmegtartás után kialakult lokális recidívák nagy része (77–96%) úgynevezett tumorágyrecidíva. Ebből *Fisher és mtsai* (12) azt a következtetést vonták le, hogy emlődaganatoknál a multicentricitásnak klinikai szempontból egyáltalán nincs vagy csak elenyésző jelentősége van. Véleményünk szerint a jelen tanulmányban alkalmazott betegbeválasztási kritériumok a tumorágyon kívüli recidívák egyébként is alacsony kockázatát minimálisra csökkentik, ezért az egyedüli tumorágybesugárzás az egész megtartott emlőállomány külső irradiációjával összemérhető helyi daganatmentességet biztosíthat.

Magyarországon először – az 1930–1940-es években – *Kisfaludy Pál* végzett emlőtumoroknál egyedüli rádiumtűzdelést (16, 17). Az 1980-as években a Fővárosi Onkoradiológiai Központban low dose rate (LDR) manuális technikával, ^{60}Co nuklidot használtak néhány esetben a tumorágy egyedüli, homogén besugárzására (23).

A manchesteri Christie Hospital randomizált tanulmánya szerint (24, 29, 30) – ahol a teljes emlő versus tumorágy külső sugárkezelését hasonlították össze – a kizárólagos tumorágybesugárzásban részesült betegnél csaknem kétszeres volt a helyi kiújulások aránya (25% versus 13%). Ha azonban a lobuláris rákokat és EIDC pozitív eseteket kizárták, akkor a különbség jelentősen csökkent (15% versus 11%). A szerzők véleménye szerint megfelelő betegszelekció mellett a tumorágy egyedüli, posztoperatív irradiációja megfelelő kezelés lehet (29, 30).

Más szerzők is vizsgálták az emlőmegtartó műtét utáni egyedüli brachyterápia alkalmazhatóságát és hatékonyságát (2, 8, 19, 20, 26, 32, 38–40). Ezen ún. „pilot study"-k eredményei is az óvatos betegkiválasztás és megfelelő minőségbiztosítás szükségességére hívták fel a figyelmet *(3. táblázat)*. A Guy's Hospital anyagában (8) a helyi kiújulások igen magas arányának (37%) oka a beválasztási kritériumok hiánya volt. Az egyedüli brachyterápiában részesült betegek 55,5%-ánál a sebészi kimetszés nem az épben történt, illetve 40,7%-ban EIDC pozitivitást írtak le. Sem a T2, sem az N1 státuszú betegeket nem zárták ki a tanulmányból.

3. táblázat: Eredmények a tumorágy egyedüli posztoperatív brachyterápiájával

Intézet	Dózis-teljesítmény	Dózis Gy	Köv. idő	Helyi kiújulás % (n)*
Guy's Hospital, Anglia (8)	LDR	55	6 év	37 (10/27)
Royal Devon Hospital, Anglia (2)	HDR	20–32	18 hónap	15,5 (7/45)
William Beumont Hospital, USA** (39)	LDR	50	20 hónap	0 (0/60)
Oschner Clinic USA** (19)	LDR/HDR	32–45	5 év	0 (0/50)
London Reg. Cancer Cent., Kanada** (26)	HDR	37,2	20 hónap	2,5 (1/39)
Országos Onkológiai Intézet**	HDR	30,3–36,4	17 hónap	2,4 (1/41)

* n: lokális kiújulások száma/kezelt betegek száma
** Megfelelő betegszelekció és minőségbiztosítás mellett végzett tanulmányok
LDR: low dose rate
HDR: high dose rate

A Royal Devon és Exeter Hospital tanulmányában (2) rutinszerűen nem végeztek axillaris disszekciót és sok esetben nem állt rendelkezésükre a részletes szövettani leírás sem. A helyi kiújulások aránya 18 hónap után 15,5% volt (2).

Fenti szerzők egyike sem alkalmazott tumorágyjelöléseket, ultrahang- vagy CT-vizsgálatot a tumorágy képi megjelenítése, illetve a céltérfogattévesztés elkerülése érdekében. *Sedlmayer és mtsai* (33) vizsgálatai igazolták, hogy a tumorágyjelölések nélkül végzett emlőtűzdelés esetén a céltérfogattévesztés átlagosan 51,9%, tehát az esetek több mint felében a céltérfogat (esetünkben a tumorágy) nem kapja meg az előírt dózist.

A tumorágy egyedüli brachyterápiájával foglalkozó másik 4 tanulmányt *(3. táblázat)* szigorú betegszelekció és megfelelő minőségbiztosítás mellett végezték. A posztoperatív, egyedüli brachyterápia – ilyen feltételek mellett – a teljes emlő sugárkezeléséhez hasonló lokális daganatmentességet biztosított.

Legutóbb *Kuske és mtsai* (19) számoltak be egyedüli brachyterápiával elért eredményeikről. Ötéves követési idő alatt 50 betegüknél nem észleltek helyi daganatkiújulást, ami gyakorlatilag megegyezik a hagyományos, külső besugárzással elért eredményekkel (9, 13, 21). Ezekre a tapasztalatokra támaszkodva az RTOG 1997-ben multicentrikus, úgynevezett fázis II klinikai vizsgálatot (RTOG 95-17) indított (19).

A 21 – minimálisan egy évig követett – betegünk mindegyikénél kifejezetten jó kozmetikai eredményt értünk el, komoly mellékhatás nélkül *(2. táblázat)*. *Perera és mtsai* (26) 37,2 Gy egyedüli HDR brachyterápia után 10,3%-ban figyeltek meg zsírnekrózist. Mi – hasonló frakcionálás és összdózis mellett – 9,5%-ban (2/21) észleltünk közepes fokú (G2) fibrózist. Mindkét esetben a

fibrózis a tumorágy területére korlátozódott, a kozmetikai eredményeket nem befolyásolta. Irradiáció következtében létrejött zsírnekrózist nem észleltünk.

Emlődaganatok brachyterápiája után – megfelelő besugárzástervezés esetén – a késői irradiációs bőrkárosodás ritka. *Vicini és mtsai* tanulmányában (38) 6,7%-ban írtak le a szúrpontoknak megfelelően apró teleangiectasiát. Mi 9,5%-ban (2/21) észleltünk – szintén a tűk be-, illetve kiszúrási pontjainál – enyhe fokú (G1) bőrmellékhatást.

Más szerzőkhöz hasonlóan (25, 33, 38, 39) – a tumorágyjelölések alapján a végzett konformális besugárzástervezés segítségével – a céltérfogattévesztést el tudtuk kerülni, illetve a besugárzott ép szövetek volumenét jelentősen csökkenthettük. Az általunk is alkalmazott implantációs technika és besugárzástervezés feltétele, hogy az emlődaganatok egyedüli brachyterápiájával legalább azonos helyi daganatmentességet érhessünk el kevesebb irradiációs mellékhatás árán, mint teleterápiával.

Emlőmegtartó műtét után a tumorágy egyedüli brachyterápiája – megfelelő betegszelekció és minőségbiztosítás esetén – a teljes emlő külső sugárkezelését helyettesítheti. Az egyedüli brachyterápiával a posztoperatív sugárkezelés időtartama 5–6 hétről 4 napra rövidül és a kezelés költségei is jelentősen csökkennek. A tumorágyra korlátozódó sugárkezelés révén a kozmetikai eredmények további javulása várható.

Az emlőkonzerváló műtétet követő kizárólagos tumorágybesugárzás indikációs köre egyelőre a bizonyítottan unifokális, 2 cm-nél nem nagyobb, pN0, lobuláris komponenst nem tartalmazó szövettanú, lokális recidívára kevésbé hajlamos emlődaganatokra terjedhet ki. Jelenleg – intézetünk anyagában – a korai emlőrák miatt operált betegek körülbelül 10%-a felel meg ezen kritériumoknak. A szervezett mammográfiás szűrési programok beindulásával azonban várhatóan jelentősen növekedni fog azon korai stádiumú nőbetegek száma (6), akik a posztoperatív egyedüli brachyterápia indikációs körébe tartozhatnak.

IRODALOM: 1. *Bloom, H. J. G., Richardson, W. W.:* Histological grading and prognosis in breast carcinoma. Br. J. Cancer., 1957, *11*, 359–377. – 2. *Clarke, D. H., Vicini, F., Jacobs, H. és mtsai:* High dose rate brachytherapy for breast cancer. In: High dose rate brachytherapy: a textbook. Szerk.: Nag, S. Futura Publishing Company, Inc., Armonk, NY., 1994, 321–329. old. – 3. *Clark, R. M., McCulloch, P. B., Levine, M. N. és mtsai:* Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node negative breast cancer. J. Natl. Cancer Inst., 1992, *84*, 683–689. – 4. *Clark, R. M., Whelan, T., Levine, M. és mtsai:* Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. J. Natl. Cancer Inst., 1996, *88*, 1659–1664. – 5. *Cox, J. D., Stetz, J., Pajak, T. F.:* Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1995, *31*, 1341–1346. – 6. *Demeter J., Huber L., Liszka Gy. és mtsai:* Mammographiás lakosságszűrés a Szent János Kórházban. Magyar Onkológia, 1998, *42*, 121–123. – 7. *Deutsch, M.:* Radiotherapy after breast conservation surgery: how much is enough? Semin. Surg. Oncol., 1992, *8*, 140–146. – 8. *Fentiman, I. S., Poole, C., Tong, D. és mtsai:* Inadequacy of iridium implant as sole radiation treatment for operable breast cancer. Eur. J. Cancer, 1996, *32*, 608–611. – 9. *Fisher, B., Anderson, S.:* Conservative surgery for the management of invasive and non-invasive carcinoma of the breast: NSABP trials. World J. Surg., 1994, *18*, 63–69. – 10. *Fisher, B., Anderson, S., Redmond, C. K. és mtsai:* Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N. Engl. J. Med., 1995, *333*, 1456–1461. – 11. *Fisher, B., Wickerham, D. L., Deutsch, M. és mtsai:* Breast tumour recurrence following lumpectomy with and without breast irradiation: an overview of recent NSABP findings. Semin. Surg. Oncol., 1992, *8*, 153–160. – 12. *Fisher, E. R., Anderson, S., Redmond, C. és mtsa:* Ipsilateral breast tumour recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP protocol B-06. Semin. Surg. Oncol., 1992, *8*, 161–166. – 13. *Fodor, J., Polgár, C.:* Tumour bed relapse after breast conserving surgery. Abstract in: Breast J., 1998, *4* (Suppl. 1), 67. – 14. *Fowble, B.:* Radiotherapeutic considerations in the treatment of primary breast cancer. J. Natl. Cancer Inst. Monogr., 1992, *11*, 49–58. – 15. *Holland, R., Veling, S. H. J., Mravunac, M. és mtsa:* Histologic multifocality of Tis, T1–2 breast carcinomas: implications for clinical trials of breast-conserving surgery. Cancer, 1985, *56*, 979–990. – 16. *Kisfaludy P.:* A rák felismerése és kezelése – Tekintettel a rádium- és röntgengyógymódra. Novák Rudolf és társa Tudományos Könyvkiadóvállalat, Budapest. 1940, 170–181. old. – 17. *Kisfaludy P.:* A rosszindulatú daganatok rádiummal való gyógyítása sebészeti vonatkozásaiban. Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat, Budapest, 1934, 37. old. – 18. *Kurtz, J. M.:* Radiation therapy and breast preservation: past achievements, current results, future prospects. Semin. Surg. Oncol., 1992, *8*, 147–152. – 19. *Kuske, R., Bolton, J., McKinnon, W. és mtsai:* 5-year results of a prospective phase II trial of wide-volume brachytherapy as the sole method of breast irradiation in Tis, T1, T2, N0-1 breast cancer. Abstract in: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1998, *42* (Suppl.), 181. – 20. *Kuske, R., Bolton, J., Wilenzick, R. és mtsai:* Brachytherapy as the sole method of breast irradiation in Tis, T1, T2 N0,1 breast cancer. Abstract in: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1994, *30* (Suppl.), 245. – 21. *Liljegren, G., Holmberg, L., Adami, H. O. és mtsai:* Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. J. Natl. Cancer Inst., 1994, *86*, 717–722. – 22. *van Limbergen, E., van den Gogaert, W., van der Scheren és mtsa:* Tumor excision and radiotherapy as primary treatment of breast cancer. Analysis of patient and treatment parameters and local control. Radiother. Oncol., 1987, *8*, 1–9. – 23. *Nemeskéri Cs., Mayer Á., Nagykálnai T.:* Csökkentett radikalitású emlőműtétek kiegészítő sugárkezelési formái (prospektív klinikai kutatás). In: Uzsoki utcai kórház – Évkönyv, Budapest, 1993, 200–201. old. – 24. *Magee, B., Swindell, B., Harris, M. és mtsa:* Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: results from a randomised trial. Radiother. Oncol., 1996, *39*, 223–227. – 25. *Perera, F., Chisela, F., Engel, J. és mtsa:* Method of localization and implantation of the lumpectomy site for high dose rate brachytherapy after conservative surgery for T1 and T2 breast cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1995, *31*, 959–965. – 26. *Perera, F., Engel, J., Holliday, R. és mtsai:* Local resection and brachytherapy confined to the lumpectomy site for early breast cancer: a pilot study. J. Surg. Oncol, 1997, *65*, 263–268. – 27. *Pierquin, B., Dutreix, A., Paine, C. H. és mtsai:* The Paris System in interstitial radiation therapy. Acta Radiol. Oncol., 1978, *17*, 33–48. – 28. *Polgár Cs., Sulyok Z., Somogyi A. és mtsai:* Az intraoperatív tumorágyjelölés jelentősége az emlőmegtartó műtét utáni sugárkezelésben. Új irányzatok az intersticiális brachyterápiában. Magyar Onkológia, 1998, *42*, 25–29. – 29. *Ribeiro, G. G., Dunn, G., Swindell, R. és mtsai:* Conservation of the breast using two different radiotherapy techniques: Interim report of a clinical trial. Clin. Oncol., 1990, *2*, 27–34. – 30. *Ribeiro, G. G., Magee, B., Swindell, R. és mtsai:* The Christie Hospital breast conservation trial: An update at 8 years from inception. Clin. Oncol. R. Coll. Radiol., 1993, *5*, 278–283. – 31. *Recht, A., Silver, B., Schnitt, S. és mtsai:* Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer. I. classification, frequency, salvage. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1985, *11*, 1271–1276. – 32. *Rowland, C. G., Ingham, D., Cook, S. és mtsa:* Breast conservation: high dose rate breast implants. Activity, 1989, *2*, 1–3. – 33. *Sedlmayer, F., Rahim, H. C., Kogelnik, H. D.:* Quality assurance in breast cancer brachytherapy: Geographic miss in the interstitial boost treat-

ment of tumor bed. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1996, *34*, 1133–139. – 34. *Schnitt, S. J., Connolly, J. L., Recht és mtsai:* Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer. II. detection, pathologic features and prognostic significance. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1985, *11*, 1277–1284. – 35. *Schnitt, S. J., Hayman, J., Gelman, R. és mtsai:* A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. Cancer, 1996, *77*, 1094–1100. – 36. UICC: TNM Atlas. 1982, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. – 37. *Veronesi, U., Banfi, A., Salvadori, B. és mtsai:* Breast conservation is the treatment choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. Eur. J. Cancer, 1990, *26*, 668–670. – 38. *Vicini, F. A., Chen, P. Y., Fraile, M. és mtsai:* Low-dose-rate brachytherapy as the sole radiation modality in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy: preliminary results of a pilot trial. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1997, *38*, 301–310. – 39. *Vicini, F. A., Jaffray, D. A., Horwitz, E. M. és mtsai:* Implementation of 3D-virtual brachytherapy in the management of breast cancer: a description of a new method of interstitial brachytherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1998, *40*, 629–635. – 40. *White, J. R., Wilson, J. F.:* Brachytherapy and breast cancer. Semin. Surg. Oncol., 1997, *13*, 190–195. –41. W. H. O. Histological typing of breast tumours. 1982, 2nd ed. Geneva.

(Polgár Csaba dr., *Budapest*, Ráth György u. 7–9. 1122)

„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

Kórházak,
egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok

**szakmai programjait,
valamint egészségüggyel,
orvostudománnyal kapcsolatos
pályázatok, ösztöndíjak
felhívásait 15 sor terjedelemig
térítésmentesen közöljük**

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények
ugyancsak térítésmentesek,
10 sor terjedelemig.

KAZUISZTIKA

Centrális vénás kanül szövődményeként kialakult jobb pitvari thrombus sikeres kezelése

Adamovich Károly dr.[1], Tárnok András dr.[1], Szauer Edit dr.[2]

Pécsi Orvostudományi Egyetem Gyermekklinika (igazgató: Soltész Gyula dr.)[1]
Kerpel-Fronius Ödön Gyermekkórház Pécs (igazgató: Sulyok Endre dr.)[2]

A szerzők egy 36. gestatiós hétre, 2800 g-mal született bélperforáció miatt ismételten operált csecsemőben a jobb v. subclaviába helyezett centrális vénás katéter szövődményeként kialakult jobb pitvari thrombus thrombolyticus kezeléséről számolnak be. A jobb pitvarba vezetett kanülön (Epicutaneo cava catheter) keresztül 3000 E/kg/óra kezdő dózisban (folyamatosan emelve 4500 E/kg/óráig) adott urokinase hatására 5 nap után a thrombus feloldódott. Intravénás heparin (100 E/kg/óra), majd kis molekulasúlyú s. c. adott heparin (2 × 100 E/kg/die) profilaktikus adásával egészítették ki a kezelést a thrombus oldása után. A kezelésnek szövődményét nem észlelték. A csecsemő az utánvizsgálatok során egészségesnek bizonyult. Javasolják, hogy azokat a betegeket, akik centrális vénás katéteren keresztül parenterális táplálásban részesülnek, a thromboticus szövődmények felismerésére echocardiographiás vizsgálatnak is alávessék.

Kulcsszavak: centrális vénás katéter, jobb pitvari thrombus, urokinase

Successful treatment of right atrial thrombus secondary to central venous catheterisation. The authors report on the thrombolytic therapy in an infant born after 36 weeks of gestation weighing 2800 grams. She was repeatedly operated on for intestinal perforation and a right atrial thrombus developed as a complication of the central venous catheterisation. Complete dissolution of the thrombus was observed after 5 days of local urokinase infusion (initial dose: 3000 IU/kg/hr, gradually elevated up to 4500 IU/kg/hr) through an Epicutaneo-cava catheter positioned in the right atrium. Subsequently, prophylactic intravenous heparin infusion (100 IU/kg/hr), then subcutaneous low-molecular-weight heparin (2 × 100 AXa IU/kg/day) was given. No side effects of the treatment was observed. On follow-up examinations at the age of 5 months the infant proved to be healthy.

Key words: central venous catheter, right atrial thrombus, urokinase

A centrális vénás kanülök a neonatológiai intenzív ellátásban is jelentős változást hoztak, biztosítva a folyamatos folyadékbevitel lehetőségét, megkímélve a beteget az ismételt infusio bekötés okozta megterheléstől. Ugyanakkor ez az eszköz komoly szövődmények forrása is lehet. Ezek közé tartoznak a fertőzéses szövődmények, illetve a thromboticus komplikációk.

Különböző centrális katéterek terjedtek el a mindennapos gyakorlatban. Hazánkban is a kanülök számos fajtája érhető el.

Különösen fontos a kanülök használata olyan betegekben, akikben tartósan, hosszú ideig kell biztosítani a parenterális folyadékbevitelt. Ez következhet abból, hogy az igen kis súlyú újszülött per os táplálása nehezen kezdhető el, és lassan emelhetők a bevitt adagok. Máskor a totális parenterális táplálás szükséges pl. valamilyen fejlődési rendellenesség miatt sebészi műtéten átesett betegben.

A szövődmények megelőzésére részben a gyártó cégek a minőség javításával tesznek kísérletet, részben a klinikai alkalmazás során a katéter megfelelő kezelésével igyekszünk a veszélyt elhárítani.

A centrális kanülökkel összefüggő thrombosis gyakoriságát 0–10% között adják meg az irodalomban (3, 7, 9, 10, 13, 14, 16, 18, 20, 22).

Speciális, de különösen veszélyes a thrombus kialakulása a szívüregben (4, 8, 11, 15, 19).

Újszülöttkori, csecsemő- és gyermekkori előfordulásról is olvashatunk a felnőttkori esetek mellett (2, 4, 8, 11, 12, 15, 17, 19).

A kezelés lehet sebészi, és megkísérelhető a gyógyszeres thrombolysis is. A thrombolyticus enzimek, a streptokinase és az urokinase, rutinszerűen használatosak a thrombus okozta occlusio oldására (1, 5, 6, 24). Az urokinase-t kisebb antigenitásúnak tartják.

Betegünk kórtörténetét azért tartjuk bemutatásra érdemesnek, mert hasonló kezelésről, és ilyen fiatal korú betegről szóló hazai esetismertetés tudomásunk szerint nem jelent meg.

A beteg kórtörténete

A 36. terhességi héten, 2800 g-mal, fejvégű fekvésből, zavartalan szülés során született újszülöttet 2 napos korban bélperforatio miatt vettük fel osztályunkra. Az acut műtét során ileostoma készítése történt. A 7. posztoperatív napon kezdtük el a per os táplálást, 20 napig részben totális, részben részleges parenterális táplálást folytattunk. A parenterális folyadékbevitel Vygon Epicutaneo cava katéter segítségével oldottuk meg.

A 29. ápolási napon a stoma zárása mellett döntöttünk. A 4. posztoperatív napon varratelégtelenség miatt újabb műtét történt.

Mivel az epicutan katéter tönkrement, és újabbat nem tudtunk felvezetni, a jobb v. subclaviát Seldinger-technikával kanüláltuk meg, egylumenű 20G-s, 15 cm-es Viggo–Spectramed (Swindon,UK) katétert vezettünk fel. A totális parenterális táplálást ezen keresztül folytattuk. A kanült vérvételre nem használtuk. Anticoagulánst (Heparin) rutinszerűen nem használunk centrális kanülök esetén.

A 60. ápolási napon a csecsemő általános állapota jelentősen romlott, dyspnoés, tachypnoés lett, O_2-dependencia, hepato-splenomegalia, láz, szürkés-sápadt bőrszín voltak észlelhetők. A feltételezett infekciót laboratóriumi vizsgálatok (CRP, fvs-, thrombocytaszám, perifériás vérkenet) is alátámasztották.

A centrális katétert eltávolítottuk, annak végén thrombus nem volt. Mind a kanülből, mind a haemoculturából E. coli tenyészett ki. Erélyes antibiotikus kezelést kezdtünk, immunglobulint [Intraglobin F (Biotest)] adtunk.

Tekintettel arra, hogy a kanül szövődményeként thrombusképződést is gyanítottunk, echocardiographia történt, amely a jobb pitvarban két, relatíve kis thrombust igazolt.

A coagulatiós statust felmérő vizsgálatokban DIC-re utaló értékek voltak jellemzők *(1. táblázat).*

1. táblázat: A coagulatiós status jellemző paraméterei kezelés alatt és után

	Urokinase kezelés megkezdésekor	Urokinase kezelés végén	1 hónappal a kezelés megkezdése után
INR*	1,30	1,61	1,00
APTI (kontroll 35–36 sec)	40,8 sec	44,6 sec	37,7 sec
Antithrombin (normálérték 80–120%)	21%	<20%	56%
Fibrinogén (normálérték 200–400 mg%)	290 mg%	450 mg%	310 mg%

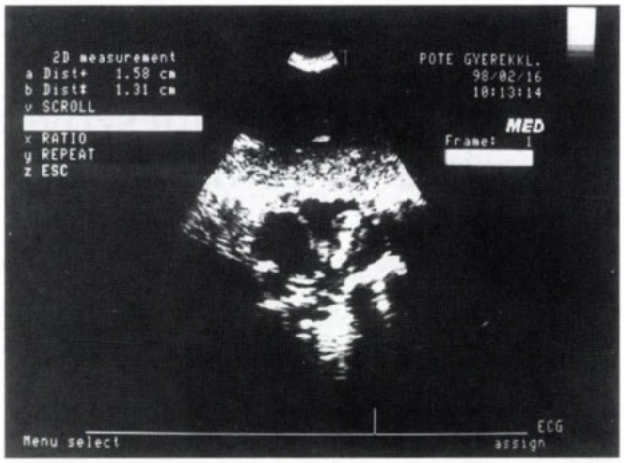
* International ratio

A szeptikus állapot, a másodlagosan kialakult DIC a kezelés hatására fokozatosan javult, és noha a thrombus növekedését észleltük, várakozó álláspontra helyezkedtünk, mivel a szív pumpafunkcióját a vérrög nem befolyásolta.

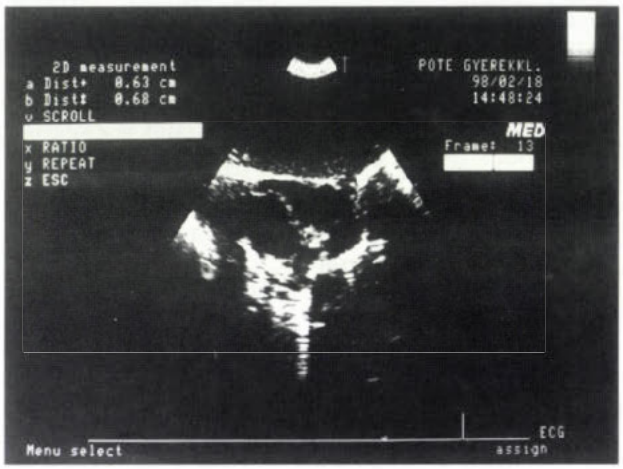
A csecsemőben mechanicus ileus alakult ki, ezért újabb műtét történt. Ennek során a 2. műtétnél készített anastomosis területén néhány cm-es stenosist találtak, amelyet resecáltak és end-to-end anastomosist készítettek.

A 3. posztoperatív napon a thrombus jelentős mérete miatt *(1. ábra)* a thrombolysis megkezdése mellett döntöttünk, hiszen ezen méret mellett bármikor várható volt acutan kialakuló kritikusan súlyos kardiális veszélyállapot.

A bal vena axillarison keresztül egy Vygon epicutan cava katétert vezettünk fel, amelyet a röntgenképen való lokalizáció után a jobb kamrából a jobb pitvarba húztunk vissza. Ezen keresztül kezdtük el adagolni folyamatos infúzióban 3000 E/kg/óra dosisban urokinase-t (Ukidan, Serono).



1. ábra: A thrombolyticus kezelés megkezdésekor látható jobb pitvari thrombus



2. ábra: A kezelés 3. napján a thrombus mérete csökkent

Kedvezőtlen mellékhatást nem észlelve a dózist folyamatosan emeltük 4500 E/kg/óra értékre.

A 3. kezelési napon a thrombus mérsékelt megkisebbedését észleltük *(2. ábra).* A terápiát folytatva az 5. napon gyakorlatilag már alig volt látható az ultrahangos képen thrombusmaradvány. A *3. ábra* a kezelés megkezdése után 10 nappal végzett ultrahangvizsgálat képét mutatja. Ekkor a kanült a vena cava superior területére húztuk vissza röntgenellenőrzés mellett.

Anticoagulans kezelést kezdtünk 100 E/kg/óra heparinnal, amelyet a kanül eltávolításáig (a thrombolysis megkezdésétől számított 16. napig) folytattunk. Ekkor tértünk át a kis molekulasúlyú heparin (Fraxiparine, Sanofi) subcutan adására (naponta kétszer 100 E/kg).

A 113. ápolási napon tünetmentesen adtuk haza a csecsemőt. Otthonában még két hétig folytatták a Fraxiparine adását.

Betegünkben sem a kezelés alatt, sem azt követően alvadási zavart nem tapasztaltunk.

3. ábra: A kezelés megkezdése után 10 nappal nem látható már thrombus a jobb pitvarban

Megbeszélés

A centrális vénás katéterek számos szempontból jelentenek előnyt az intenzív betegellátásban. Ez érvényes a neonatológiában is. Minden klinikai felhasználónak ismerni kell azonban azokat a lehetséges szövődményeket, amelyek ezekkel a kanülökkel hozhatók összefüggésbe. A technikai komplikációkat nem számítva leggyakrabban infekciós, illetve thromboticus szövődmény fordul elő. Ezek a szövődmények nemcsak gyakoriságuknál, hanem súlyosságuknál fogva is a legjelentősebbek.

A thrombusok kialakulásában szerepet játszhat a kanülök, az infúziós oldatok, a beadott gyógyszerek által okozott endothelium-károsodás, az esetleges negatív folyadékegyensúly (dehydratio).

A fertőzések megelőzésére igen fontos a higiénés rendszabályok betartása. Ez vonatkozik a kanül bevezetésének körülményeire, a későbbi lokális ellátásra és a használatra (a zárt rendszer megszakítása pl. gyógyszerbeadására, infúziócsere stb.), továbbá az infundált oldatoknak a kezelésére, hiszen ezek nem megfelelő használat mellett kiváló táptalajt képeznek akárcsak néhány baktérium elszaporodására is.

Az irodalmi adatok (16, 21, 23) szerint az ún. nagylumenű katéterek (külső átmérő 1,3–1,7 mm) használatát követően gyakrabban fordulnak elő a thromboticus szövődmények, mint az ún. kislumenű silastic kanülök (külső átmérő 0,6–0,7 m) alkalmazása kapcsán.

A thromboticus szövődmények megelőzésére néhányan folyamatos kis dózisú heparin adását javasolják, mások ezt nem tartják szükségesnek (6, 19). Saját gyakorlatunkban perifériás vénán keresztül felvezetett centrális helyzetű katéter esetén nem adunk heparint.

Igen fontos, hogy akár a fertőzéses, akár thromboticus szövődmény klinikai gyanújele áll fenn, a katétert el kell távolítani. Az antibiotikum önmagában nem képes a műanyag felületen megtapadt, esetleg tokkal körülvett kórokozó elpusztítására, és ez mindenkori gócként szerepelhet. A kialakult thrombus, amely esetleg a kanülvéghez tapad, bármikor leszakadhat és ezáltal harmadlagos komplikációhoz vezethet.

A thrombus oldásáról szóló közlemények szisztémás urokinase vagy streptokinase alkalmazásról szólnak. betegünk esetében a thrombus helyére vezetett kanül mindenképpen egyedi megoldásnak mondható. Tettük ezt azért, mert bár a jelentős áramlás miatt számolnunk kellett felhígulással, mégis feltételeztük, hogy a thrombolyticus hatást ez az alkalmazási mód jobban biztosítja.

Betegünk kórtörténete azzal a tanulsággal is járt, hogy tartósan centrális kanült viselő betegeinknél, különösen akkor, ha azok totális parenterális táplálást is igényelnek, rendszeres echocardiographiát kell végezni, hiszen így lehetőség van arra, hogy relatíve kis thrombust is felismerjünk, és ezáltal a súlyosabb állapot megelőzhető legyen.

IRODALOM: 1. *Bagnall, H. A., Gomperts, E., Atkinson, J. B.:* Continuous infusion of low-dose urokinase in the tratment of central venous catheter thrombosis in infants and children. Pediatrics, 1989, *83,* 963–966. – 2. *Bucciarelli, R. L., Jaffe, R.:* Noninvasive evaluation of superior vena cava and right atrial thrombosis complicating central hyperalimentation. Clin. Pediatr., 1983, *22,* 302–303. – 3. *Chatas, M. K., Paton, J. B., Fisher, D. E.:* Percutaneous central venous catheterization. Three years experience in a neonatal intensive care unit. Am. J. Dis. Child., 1990, *144,* 1246–1249. – 4. *Colnaghi, C., Cazzuffi, M. A., Introvini, P. és mtsai:* Urokinase in a premature infant: its use in a case of right atrial thrombosis secondary to catheterization of the umbilical vein. Pediatr. Med. Chir., 1995, *17,* 275–277. – 5. *Curnow, A., Idowu, J., Behrens, E. és mtsai:* Urokinase therapy for silastic catheter-induced intravascular thrombi in infants and children. Arch. Surg., 1985, *120,* 1237–1240. – 6. *Delaplane, D., Scott, J. P, Riggs, T. W. és mtsai:* Urokinase therapy for catheter related right atrial thrombus. J. Pediatr., 1982, *100,* 149–152. –7. *Dolcourt, J. L., Bose, C. L.:* Percutaneous insertion of silastic central venous catheters in newborn infants. Pediatrics, 1982, *70,* 484–486. – 8. *Dufour, C., Molinari, A. C., Tasso, L. és mtsai:* Lysis of a right atrial thrombus of more than a week's duration by high dose urokinase in a one-year-old child. Haematologica, 1997, *82,* 357–359. – 9. *Durand, M., Ramanathan, R, Martinelli, B. és mtsai:* Prospective evaluation of percutaneous central venous silastic catheters in newborn infants with birth weight of 510 to 3920 grams. Pediatrics, 1986, *78,* 245–250. – 10. *Gilhooly, J., Lindberg, J., Reynold, J. W.:* Central venous silicone elastomer catheter placement by basilic vein cut down in neonates. Pediatrics, 1986, *78,* 636–639. – 11. *Giuliano, Ch. T., McCabe, A., Haller, J. O. és mtsai:* Inferior vena cava – right atrial tumor thrombus in malignant pelvic bone tumors in children. Pediatr. Radiol., 1992, *22,* 206–208. – 12. *Graham, L. Jr., Gumbiner, C. H.:* Right atrial thrombus and superior vena cava syndrome in child. Pediatrics, 1984, *73,* 225–229. – 13. *Harms, K., Herting, E., Krüger, T. és mtsai:* Perkutane Silastic-Katheter bei Neu- und Frühgeborenen: Ein Erfahrungsbericht über 497 Katheter in 5 Jahren. Monatsschr. Kinderheilkd., 1992, *140,* 464–471. – 14. *Kerstan, J., Lenz, W., El-Hamid, S.:* Zentraler Venenkatheterismus – Erfahrungen in der neonatalen Intensivmedizin, gestützt auf rasterelektronmikroskopische Unterschungen an Silastic-Kathetern. Klin. Pädiatr., 1985, *197,* 111–115. – 15. *Korones, D. N., Buzzard, C. J., Asselin, B. L. és mtsai:* Right atrial thrombi in children with cancer and indwelling catheters. J. Pediatr., 1996, *128,* 841–846. – 16. *Loeff, D. S., Matlak, M. E., Black, R. E. és mtsai:* Insertion of a small central venous catheter in neonates and young infants. J. Pediatr. Surg., 1982, *17,* 944–949. – 17. *Mahoney, L., Snider, A. R., Silverman, N. H.:* Echocardiographic diagnosis of intracardiac thrombi complicating total parenteral nutrition. J. Pediatr., 1981, *98,* 469–471. – 18. *Neubauer, A. P.:* 250 zentralvenöse Silastic-Katheter bei Frühgeborenen unter 1500 g. Monnatsschr. Kinderheilkd., 1991, *139,* 810–815. – 19. *Pongiglione, G., Marasini, M., Ribaldone, D. és mtsai:* Right atrial thrombosis in two premature infants: succesful treatment with urokinase and heparin. Eur. Heart. J., 1986, *7,* 1086–1089. – 20. *Rand, T., Kohlhauser, C., Popow, C. és mtsai:* Sonographic detection of internal jugular vein thrombosis after venous catheterisation in the newborn period. Pediatr. Radiol., 1994, *24,*

577–580. – 21. *Roberts, P. J. P., Gollow, I. J.:* Central venous catheters in surgical neonates. J. Pediatr. Surg., 1990, *25,* 632–634. – 22. *Rudin, Ch., Nars, P. W.:* A comparative study of two different percutaneous venous catheters in newborn infants. Eur. J. Pediatr., 1990, *150,* 119–124. – 23. *Warner, B. W., Gorgone, P., Schilling, S.:* Multiple purpose central venous access in infants less than 1000 grams. J. Pediatr. Surg., 1987, *22,* 820–822. – 24. *Winthrop, A. L., Wesson, D. E.:* Urokinase in the treatment of occluded central venous catheters in children. J. Pediatr. Surg., 1984, *19,* 536–538.

(Adamovich Károly dr., *Pécs,* József A. u. 7. 7623)

Szerzőink figyelmébe!

Tájékoztatjuk tisztelt Szerzőinket, hogy az Orvosi Hetilapban történő megjelentetésre szánt tanulmányaik biometriai tervezésében és az értékelés módszereire vonatkozó tanácsadásban készséggel áll rendelkezésükre szerkesztőségi munkatársunk *Dinya Elek dr.* (Munkahelyi telefon: 265-5532)

A Solvay Pharma Kft. a magyarországi gasztroenterológiai kutatásokat évenként pályázat kiírásával kívánja támogatni. A pályázat tudományos témáját a Magyar Gasztroenterológiai Társaság egyetértésével teszi közzé.

Pályázni maximum 15 oldal terjedelmű, még nem publikált, saját vizsgálatokat is tartalmazó munkával lehet. Mellékelni kell egy angol nyelvű összefoglalót az MGT nagygyűlés megadott formátumában. A pályázat nyerteseit a Magyar Gasztroenterológiai Társaság elnöksége a bírálóbizottság véleménye alapján választja ki.
A legjobb munka az MGT évi nagygyűlése során előadás formájában kerül bemutatásra.

1999-ben a Solvay Pharma Kft. pályázatot hirdet

„AZ IRRITÁBILIS BÉL SZINDRÓMA EPIDEMIOLÓGIÁJA, DIAGNOSZTIKAI GYAKORLATA ÉS TERÁPIÁJA"

(A pályázó által ellátott régióban)

címmel

A pályázatot jeligével ellátva – külön, lezárt borítékban mellékelve a szerző személyes adatait – 2000. március 1-ig kell eljuttatni a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Állandó Irodájához (1450 Budapest 9, Pf. 13.).

A legjobb pályamunkák díja 2000-ben:

I. díj 250 000 Ft
II. díj 150 000 Ft
III. díj 100 000 Ft

A díjakat a nyertesek egy általuk kiválasztott külföldi kongresszuson való részvétel támogatásaként használhatják fel.

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

Orvoslás az ősi Egyiptomban

A kisázsiai származású Hérodotosz, aki beutazta az ókori Egyiptomot (Kr. e. 450) említi, hogy „Az orvoslás tudományát úgy osztották fel, hogy náluk az orvosok nem több, hanem csupán egyféle betegség gyógyításával foglalkoznak. Így aztán minden hely tele van orvosokkal: egyes orvosok a szemet gyógyítják, mások a fejet, ismét mások a fogat, van aki az altesti bajokat, s van, aki a belső betegségeket." (15). Erről tanúskodik tíz, részben töredékesen fennmaradt, hieratikus írással írt fáraókori orvosi papirusz is (2, 11, 17). A két legtöbbet idézett tekercs, az *Edwin Smith* és az *Ebers* papirusz az újbirodalmi Thébából származik.

Az angol származású *Edwin Smith* 1858-ban utazott Egyiptomba és 1876-ig Luxorban élt. 1862-ben megvásárolt két papiruszt. 1872-ben egyiket eladta *George Moritz Ebers*nek. Smith a másik, később róla elnevezett tekercset *(1. ábra)* azonban haláláig megőrizte, majd leánya azt, a New York Historical Society-nek adta. A Társaság felkérésére *James Henry Breasted* történész professzor készítette el a szöveg hiteles fordítását és 1930-ban az University of Chicago Press kiadványban közzé is tette. A tekercs Kr. e. 1550 körül készülhetett, de a benne előforduló kifejezések és nyelvtani szerkezetek miatt valószínűsíthetően ismeretanyaga korábbi, a piramisok építésének korára, azaz Kr. e. 3000–2500 évre tehető. Felmerül azonban annak a lehetősége is, hogy a régi és új elemek keverednek (17+5 oldalon), illetve az, hogy az írást szándékosan régebbinek akarták feltüntetni azért, hogy a benne foglaltak kiválóságát ősiségükkel hangsúlyozzák. Ez a papirusz az első orvosi értelmező szótárnak is tekinthető, mivel a szakkifejezésekhez – mint egy tankönyvben – magyarázó jegyzeteket is fűztek (2, 3, 11, 17, 20).

Az Ebers papirusz gyakorlatilag a fáraókori orvostan teljes rendszerét tartalmazza *(2. ábra)*. Ez a mű Kr. e. 1550-ben, a 18. dinasztia uralkodása alatt íródott. A George Moritz Ebers német író és egyiptológus által megvásárolt tekercs közel 20 méter hosszú és 875 tételt tartalmaz. Ebers 1875-ben megjelentette a papirusz fakszimiléjét és szószedetét, majd 1913-ban hieroglif átírással Walter Wreszinski publikálta. Újabb kiadása 1937-ben készült el az Oxford University Press kiadásában, amelyben számos ismeretlen, gyakran még ma is vitatott szó értelmezésével *Ebbel* próbálkozott (11, 17, 20, 30).

1. ábra: Részlet a Smith papiruszból. Théba, 1550 Kr. e., New York, Academy of Medicine

2. ábra: Részlet az Ebers papiruszból. A halványabban látható részletek piros, a többi fekete tintával készültek. A rubrum a címeket emelte ki. Théba, Kr. e. 1500 körül, Lipcse, Universitätsbibliothek

A papiruszok elolvasását a hieroglifák ismerete tette lehetővé, mivel a hieratikus írás a hieroglifák kurzív változata. *Bouchard* francia mérnök, Napóleon expedíciós seregének kapitánya a Saint Julien (Fort Julien) Erőd

közelében, nem messze Rosette-hez 1799-ben egy kőtáblát talált, amely hieroglif, démotikus és görög írással készült. A Kr. e. 196-ból származó mű V. Ptolemaios egyiptomi király erényeit dicsőíti két nyelven. Miután a görög és a démotikus felirat szövege megegyezett, valószínű volt, hogy az ősi egyiptomi írással írottak is ugyanazt tartalmazzák. Ebből a feltételezésből, valamint a hieroglif írás betűjellegéből kiindulva sikerült *Jean François Champollion*-nak (1790–1832), akit az egyiptológia megalapítójának tekintünk, a hieroglif írás megfejtése (17).

Az egyiptomi halotti kultusz tárgyi emlékei, az orvosi papiruszok és különösen a múmiák modern technikákkal (MRI, CT, röntgen, HPLC, GC, PCR stb.) történő vizsgálata valamint e két tekercs szövegeinek újraértelmezése rávilágít arra a tényre, hogy az orvostudomány sokat köszönhet az ősi egyiptomi orvosoknak, gyógyítóknak (1, 5, 6, 21, 22, 23).

A betegek gyógyítására számos, a mai orvostudomány által használt eszközt *(3. ábra)*, készítményt és gyógymódot alkalmaztak (17, 20). Alapvetően háromféle esetet különböztettek meg: biztosan gyógyítható, bizonytalan kimenetellel kezelhető és gyógyíthatatlan betegségeket. Nagyon fontosnak tartották a lélek gondozását is. Varázsigékkel, ráolvasásokkal és vallásos fohászokkal segítettek a rászorulóknak (8, 17). Úgy vélték, hogy a betegségek okai eredendően az isteni-démoni szférában keresendők. Fohászaikban kérték a túlvilági erőket, hogy ne gördítsenek akadályt a gyógyulás útjába, és segítsék az orvost – aki sok esetben valamely isten papja volt – vagy tegyék azt, ami emberi eszközökkel lehetetlen (3, 17).

3. ábra: Sebészeti eszközöket ábrázoló friz. Kom Ombo, római templom fala

Az egyiptomiak jól megfigyelték a betegségek tüneteit és a kezelések hatékonyságát. Orvosi szövegeik a patológia, szimptomatológia, terápia, prognózis, funkcionális lokalizáció és orvosi etika köréhez tartoztak (17, 18, 20, 21, 25, 26, 27).

Ebers papirusz 188 (36, 4–17)
Gyógyszer hasfájásban szenvedőknek:
Ha megvizsgálsz valakit székrekedéssel (gyomra elzáródásával) és túlságosan megterheli a kenyér fogyasztása, hasa szűk, szíve túl gyenge a járáshoz, mint egy olyan embernek, aki a végbél tau lázában szenved, akkor lefektetve vizsgáld meg. Hasát forrónak fogod találni és gyomrában elzáródás lesz.
Akkor mondd ezt: ez a máj esete.
Egy titkos szert kell készítened, amit az orvos készít, pah szerit növény, datolyamag. Keverd össze, törd át vízben. Négy napig igya az ember, hogy üressé tegye a gyomrát.
Miután ez megtörtént és megtaláltad a két csatornát a hasában: a jobb fél forró, a bal hideg lesz. Akkor ezt mondd: a fájdalom étvágyát elvette.
Ismételd meg! Miután megvizsgáltad, hasát teljesen hidegnek fogod találni. Akkor ezt mondd: mája kinyílt, „működőképes" állapotban van.
Elfogadta a gyógyszert.

Tény, hogy ebben az ősi civilizációban már ismerték a vér áramlását és, hogy a szívverés ritmusát a test több pontján megmérhetik, sőt bizonyos betegségekben értelmezték annak változását (23). Hippokratész előtt 12 évszázaddal gyógyították az angina pectorist! A modern orvosi felfogás szerint az egyiptomiak kezelték az asthmát, afrikai hepatitist, bilharziázist, ankylostomiasist, búbópestist, leírták az alopecia areatát, skorbutot, epilepsiát. Számos bőrbetegséget említenek, mint a korpásodást, vagy különböző gennyesedéseket stb. Ápolták a szembetegségeket (12), a nőgyógyászati bajokat, és készítettek contraceptivumokat. Kezelték a gonorrhoeát és egyéb nemi betegségeket, mint például a bakteriális vagy gombás fertőzéseket (17, 18).

Az Ebers tekercs említi a trachomát, farkasvakságot, szürke hályogot, epiphorát, ptosist, ectropiumot, trichiasist, leucomát, mydriasist, pterygiumot, következtetni lehet a poliomyelitisre, visszérgyulladásra, leprára, nyirokcsomómegbetegedésekre, méhdaganatokra, arteriovenosus aneurysmára stb. A szimptomák alapján biztosan vagy nagy valószínűséggel azonosítható számos betegség (12, 14).

Kiváló anatómiai tudással rendelkeztek. Érdekes módon azonban, ezeket az ismereteket nem a mumifikálás közben szerezték, hanem a gyógyítás során történő megfigyelés segítette őket. Csak egészen különleges esetekben tudunk balzsamozó papok és orvosok közötti együttműködésről (20). Érdekes lehetőség vetődött fel nemrégiben az úgynevezett szájmegnyitás szertartásánál alkalmazott eszközzel kapcsolatban. Ennek használatával adták vissza a halott testnek a túlvilági élethez nélkülözhetetlen „életfunkciókat". Az eszköz rekonstrukciója során kiderült, hogy lehetséges vele a mesterséges lélegeztetés (22).

A Smith papirusz szerint sokfajta műtétet hajtottak végre. Csonkolásos és koponyaműtéteket is végeztek (3, 21, 25). A nyílt sebekre gyakran tettek nyers húst, ami

még a múlt században is gyakorlat volt. Az eltört végtagokat rögzítették, „begipszelték", olyan kötést tettek rá, amelyik később megkeményedett. A sebeket tépésekkel, kötéssel fedték. Itt írtak először az agytekervényekről és az agyburkokról, a koponyatetőről és a csigolyákról, kezelésükről és a prognózisról is (21, 25).

Smith papirusz 9, (VI. 19–V. 5)
Gyógymód egy homlokon található seb esetében, ha betört a koponyacsont.
Ha megvizsgálsz egy embert, akinek seb van a homlokán, betört a koponyacsontja, készíts neki strucctojást, széttörve zsíradékban és tedd sebe nyílására. Utána készíts neki: strucctojást széttörve, hintőpornak elkészítve. Ez a seb szárítása. Akkor egy „hait" kötést készíts neki az orvosi eszközökből és tedd a sebre. A harmadik napon bontsd ki – és úgy találod majd – hogy a koponya héját összekötötte és a színe olyan, mint egy strucctojásé.
A varázsige, amit a gyógyszer felett kell mondanod:
Elűzik ellenségedet, aki a sebben van,
Remegővé válik a gonosz, aki a vérben van,
Hórusz ellensége, Izisz szájának az oldalán,
Ez a homlok nem esik le,
Nincs a (vér)edény ellensége benne.
Izisz védelme alatt állok,
Menekvésem Ozirisz fia.
Azután hűtsd le neki a füge termését, olajat és mézet. Főzd meg hűtsd le és add neki!
A „hai" kötés pedig egy „zesed" pólya, amelyet a balzsamozó használ, és amelyet (az orvos) az orvosságra ad, ami arra a sebre való, ami a homlokán van."

Sebészek kezelték a carbunculust, fisztulákat, suppuratumokat. Itt említik a subcutan tumorokat, hydrokelét, aneurysmát és a visszér gyulladásait. Végeztek circumcisiót a penis és a női nemiszervek gyulladásos, ill. rákos betegségeinek megelőzésére *(4. ábra)*. Kezelték az aranyér gyulladását. A fekélyes végbelet kiégették, majd kenőcsökkel és gyógynövénytartalmú öblítőkkel kúrálták (2, 3). Az Ebers papirusz bizonyos betegségek gyógyítására beöntéseket, csöppentést, iszap – és ülőfürdőt, valamint inhalálást is előírt. Contraceptivumként ajánlottak tejsavas zselét és egy különleges készítményt (valószínűleg hormontartalma miatt), a mézben szuszpendált krokodil „sarat", melyet nátrium-karbonáttal fertőtlenítettek. Akácia tűvel vaginalis inserciót is végeztek (17, 18, 30).

Az egyiptomi orvosok, papok és varázslók számos gyógyszert készítettek külső és belső használatra: főzeteket, forrázatokat, italokat, extraktumokat, tablettákat és egyéb sűrű szuszpenziókat (7, 29, 30). Készítményeikben állati eredetű anyagokat is alkalmaztak. Hashajtóként állati zsíradékba kevert kolhicint és szennát ajánlottak (17). Farkasvakság ellen ökörmáj fogyasztását javasolták (29). Tulajdonképpen a máj A-vitamin, citokróm és egyéb biológiailag fontos redukáló equivalens tartalma miatt ősé a manapság forgalomba lévő szemcseppeknek.

Sebek ellátására szívesen használták az összehúzó hatású tanninokat is. Készítményeikhez vivőanyagként, ill. oldószerként gyakran bort, sört és mézet alkalmaztak. Az „ősi aszpirin", a fűzfakéreg kivonat sem hiányzott az egyiptomi „patikákból". A fűzfa kérge szalicil-alkoholt

4. ábra: Dombormű körülmetélés ábrázolásával. Szakkara, Anhmahór masztabája, VI. dinasztia

tartalmaz glükozidos kötésben. Tény, hogy az acetilszalicilsav fájdalom- és lázcsillapító hatásának ismeretében a Bayer cég 1899-ben forgalmazta először az aszpirint (28). Az viszont nem egyértelmű, hogy opiátokat mikor kezdtek használni bódító hatású italaikban. (Az Óbirodalomban a mák terméséből erjesztéssel italokat készítettek. Az Újbirodalom idején speciális opiumtartó edényeket „importáltak" Ciprusról) (1).

Intestinalis paraziták ellen terpentin kezeléssel védekeztek és hagymát, fokhagymát ettek. Hérodotosz leírja, hogy a Kheopsz piramis építésénél dolgozó szabadok és rabszolgák étkeztetését fokhagymával, hagymával, retekkel oldották meg és olajjal készült kenyeret adtak (10, 13, 15). A modern farmakognóziai kutatások igazolták, hogy a hagyma és fokhagyma védtek a fertőző betegségek ellen, növelték a szervezet ellenállóképességét, antibiotikus és féregűző tulajdonságuk révén csökkentették a bélpanaszokat. Javították az emésztést. Az Ebers papirusz 22 példát említ a fokhagyma gyógyszerként történő felhasználására (10).

A fokhagymát isteni eredetűnek tartották. – Tutanhamon sírjában is találtak néhány gerezdet e növényből. – „Isteni" tulajdonságuk miatt ajánlották a szív és a fej betegségeire, menstruációs panaszok enyhítésére, vérhas, kolera, tífusz járványok idején, harapásra és skorpiócsípésre, valamint kígyók marása ellen. Ólommérgezésben is javasolták fogyasztását. Ez a megfigyelés azzal magyarázható, hogy a fokhagyma hatóanyagai komplexet képeznek átmeneti fémekkel. Rendkívül jó Candida fertőzések kezelésére is (10, 13, 24).

A fokhagyma alliin vegyülete tárolás alatt levegőn, az alliináz enzim hatására kellemetlen szagú allicinné alakul át. Tulajdonképpen ez az a vegyület, amely antibiotikus és antioxidáns hatással rendelkezik, de megerősítették tumor növekedését gátló hatását, valamint kolesz-

terinszint csökkentő tulajdonságát is (24). A növény tartalmaz még szulfidokat, A-, B_1-, B_2- és C-vitamint, flavonoidokat, szaponint, ciszteint és inulint. A flavonoidok különösen hasznosak a máj terápiájában, gyulladások csökkentésében és a lipidanyagcsere szabályozásában (4, 9, 24).

A vöröshagyma illóolajat, kvercetint, citromsavat, pektint, pentózt, allirodanidot tartalmaz. Olajából fluor és szulfid mutatható ki. A retek hatóanyaga a nyálka és különböző sók (foszfor, kalcium, vas), valamint a C-vitamin, glükozinolátok, izotiocianátok, (mustárglükozidok), illóolajok, flavonoidok és egyéb fenoloidos komponensek. Terápiás alkalmazásának főbb területei: a krónikus székrekedés, epeutak és epehólyag gyulladása. Számos készítményük tartalmazta e növényeken kívül a lótuszt, fügét, földitököt, tömjént, borókabogyót és még sok más mediterrán növényféleséget (4, 16, 19, 24). A lótuszból ciánglikozidok izolálhatók. Készítményeiből hidrolíziskor ciánhidrogén szabadul fel. Talán ez lehetett az oka annak, hogy a készítményeket éjszaka, „harmatnak kitéve" pihentetni kellett. A füge, amely mézgát, pektint, ivertcukrot, sókat raktároz, A-, B-, C- és D-vitaminokban gazdag. Enyhe laxatív hatása révén önállóan vagy kombinálva jó hashajtó. A tömjén pimpinellit, benzoesavat, illóolajokat, cukrot tartalmaz. A földitök erős hashajtó hatású, belőle resin és terpenoidok mutathatók ki (4, 24).

Ebers papirusz 477 (67, 7–9)
A máj kezelésére szolgáló gyógyszerek kezdete:
füge 1/8, perzea gyümölcse 1/8, szőlő „szepet" része 1/8, felhasított szikomorfüge 1/8, földitök 1/8, gumi 1/32, tömjén 1/64, „szemet" 1/64, víz 15 ro, éjjel a harmatnak kitenni, áttörni, 4 napig fogyasztani. (ro körülbelül 14 ml)
Ebers papirus 477 (67, 11–13)

Másik: lótusz (szirom?) levél 1/8, szőlő 20 ro, krisztustövis liszt 1/8, füge 1/8, tej 1/16, borókabogyó 1/16, tömjén 1/64, édes sör 20 ro, a harmatnak kitenni, áttörni, 4 napig inni.
Ebers papirusz 634 (79, 19–22)

Másik: az edények megpuhítására a térdben
alsó-egyiptomi só 1 „nehedet" 1, bakkecske faggyúja 1, méz 1, tömjén 1, zeller 1, „henita" növény 1, „hetem" fém 1, hagyma 1, „réz kalapácsütése" 1, aprómarha zsírja 1, kömény 1, olaj 1, nátron 1, összetörni és azzal bekötni.

A négy égtájat jelképező négyes számnak az egyiptomiak különös fontosságot tulajdonítottak. Készítményeiket gyakran naponta négyszer, vagy négy napon át kellett fogyasztani. A receptekben szereplő mennyiségek leírásánál a felező osztást használták.

A mézet a dextrózhoz és a levulózhoz hasonlóan parenterálisan is alkalmazták. Sebek tisztítására mézkenőcsöt ajánlottak. A méz szöveti exsudatiót okozott, és ezáltal a sebek bakteriális és gombás fertőzését megakadályozta. A méz acetilkolin, almasav, hangyasav, B_2-vitamintartalma, festékanyagai és viasza miatt hatásos gyógyszernek bizonyult. A propoliszban sok más gyűrűs vegyület mellett a ferulasav, fahéj- és benzilalkohol adja a baktericid és bakteriosztatikus hatást. A szennalevél hatóanyagait: antraglikozid, rhein, krizofanol, aloe-emodin, nyálka, cserzőanyag, keserűanyag. A cserzőanyagok (tanninok) nem egységes szerkezetű anyagok. Fenolos hidroxilcsoportokat tartalmaznak és nitrogénmentesek. E vegyületek összehúzó hatásúak. Fehérjékkel csapadékot képeznek ezáltal csökkentik a sejtmembrán és a kapillárisok permeabilitását. Nehézfém mérgezéseknél manapság antidotumként adják, mert azokkal csapadékot képeznek (19, 20, 24).

A növényi vagy állati eredetű hatóanyagokat mézben, sörben, tejben, borban vagy ecetes oldatban szuszpendálták. Megfigyelték az oldhatósági viszonyokat és kihasználták az alkohol, ill. a savas vagy lúgos pH fertőtlenítő hatását is. Az árpasört isteni eredetűnek hitték, úgy tartották, hogy maga Ozirisz tanította meg a népet a sör készítésére (17, 19). Az árpából malátát készítettek, majd ennek kivonatát sáfránnyal és más fűszerekkel keverték és erjesztették. Készítményeik megfelelő állagának kialakítására gyakran használtak fel gumit.

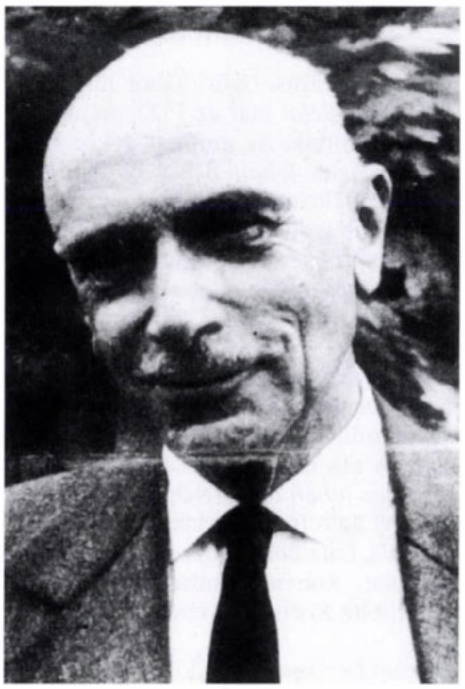
Az egyiptomi kultúra többezer éves fejlődése folyamán a betegek kezelése és a felhasznált gyógyszerek összeállítása a szaiszi korig lényegében változatlannak tűnik. A legkorábbi írott orvosi források a Kr. e. 1800-as évekre keltezhetők. A szövegekben található régies fordulatok, korábbi esetek idézése, és a sok korai orvosi cím valószínűsíti legalábbis egy részüknek óbirodalmi eredetét. A görög telepesek a Kr. e. VI. században jelentek meg az ország területén és vált szokássá, hogy a görög tudósok elzarándokoljanak Egyiptomba. Az itt szerzett tudás egy részét, saját ismereteikkel együtt adták tovább. Így épült be a görög orvostudományba sok egyiptomi eredetű tudásanyag, és közvetítődött azon keresztül az európai kultúra felé. Másik útvonalat jelentett az arab közvetítés, amely szintén görög elemekkel kevert ismeretek másirányú továbbfejlesztésével a XI–XIV. század folyamán jutott el Európába (20).

IRODALOM: 1. *Bissett, N. G., Bruhn, J. G., Curto, S., és mtsai:* Was opium known in 18th dynasty ancient Egypt? An examination of materials from the tomb of the chief royal aechitect Kha. J. Ethnopharmacol., 1994, *41*, 99–114. – 2. *Bonnabeau, R. C.:* The Edwin Smith Papyrus from ancient Egypt. The world's first surgical treatise. Minn. Med., 1985, 68, *277*, 279–280. – 3. *Breasted, J. H.:* The Edwin Smith Surgical Paprus, University of Chicago Press 1930. – 4. *Castelman, M.:* The healing herbs. 1991, Rodale Press. – 5. *Catonne, J. P.:* Hippocratic concept of hysteria. Ann. Med. Psychol. Paris, 1992, *150*, 705–719. – 6. *Chen, T. S. Chen, P. S.:* Gastroenterology in ancient Egypt. J. Clin. Gastroenterol., 1991, *13*, 182–187. – 7. *de Pasquale, A.:* Pharmacognosy: the oldest modern science. J. Ethnopharmacol., 1984, *11*, 1–16. – 8. *Emboden, W.:* The sacred journey in dynastic Egypt: shamanistic trance in the context of the narcotic water lily and the mandrake. J. Phychoactive Drugs., 1989, *21*, 1, 61–75. – 9. *Fehér, J., Lengyel, G., Blázovics, A.:* Oxidative stress in the liver and biliary tact diseases. Scand, J. Gastroenterol. Suppl. Hung., 1998, *33*, 38–46. – 10. *Gillner, L.:* Gesund mit Knoblauch. by F. A. Herbig Verlagsbuchhandlung GmbH, München, Berlin, 1987. – 11. *Grapow, H.:* Grundnriss der Medicin der alten Ägypter I–IX., Berlin, Akademie Verlag, 1954–1973. – 12. *Győry H.:* A gyógyítóártó napszem. Lege Artis Medicinae, 1994, 4/5, 498-iv. – 13. *Győry H.:* „Előjött egy kígyó az odvából". LAM, 1995, 5/2, 192–197. – 14. *Győry H.:* Az udzsat szem amulettje. In: Holló Gábor, Gyakorlati szemészet. Budapest, 1995, 180–184. – 15. *Hérodotosz:* A görög-perzsa háború. Ford. Muraközi Gyula, Budapest, Ozirisz Kiadó, 1997, II. könyv, 84. – 16. *Lugasi, A, Dworschák, E., Blázovics, A., Kéry, Á.:* Antioxidant and free radical scavenging properties of squeezed juice from Black Radish.

Phytother. Res., 1998, *12*, 502–506. – 17. *Major, R. H.:* History of Medicine. Charles C. Thomas Publ., 1954. – 18. *Morice, P., Josset, P., Colau, J. C.:* Gynecology and obstetrics in ancient Egypt. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. Paris, 1994, *23*, 131–136. – 19. *Nestle, M.:* Mediterranean diets: histological and research overview. Am. J. Clin. Nutr., 1995, *61*, 1313S–1320S. – 20. *Nunn, J. F.:* Ancient Egyptian Medicine, London, British Museum Press, 1996. – 21. *Oelschlegel, F. F., Luther, B., Arnst, C. B.:* Our surgical heritage. Surgery in ancient Egypt. Zentralbl. Chir., 1986, *13*, 814–821; – 22. *Okolitz, A.:* Reconstruction of an ancient Egyptian mouthopening device. As early as 5000 years ago artificial respiration was basically possible. Anaesthesist. 1997, *46*, 7, 599–603. – 23. *Okolitz, A.:* Cardiopulmonary resuscitation already in Egypt 5000 years ago? Wien Klin. Wochenschr., 1997, 109, *11*, 406–412. – 24. *Petri G., Nyiredy-Mikita, K., Nyiredy, Sz.:* Gyógynövények korszerű terápiás alkalmazása. Medicina Könyvkiadó Vállalat, Budapest, 1989. – 25. *Pocard, M.:* Varicosse veins and methods used to cut them: from the Ebers papyrus to Trendelenburg. Ann. Chir., 1997, *51*, 7, 710–712. – 26. *Scarborough, J.:* On medications for burns in classical antiquity. Clin. Plast. Surg., 1983, *10*, 603–610. – 27. *Sullivan, R.:* The identity and work of the ancient Egyption surgeon. J. R. Soc. Med., 1996, 89, *8*, 467–473. –28. *Vainio, H., Morgan, G.:* Aspirin for the second hundred years: new uses for an old drug. Pharmacol. Toxicol., 1997, *81*, 4, 151–152. – 29. *Wolf, G.:* A history of vitamin A and retinoids. FASEB J., 1996, *10*, 9, 1102–1107. – 30. *Wreszinski, W.:* Der Papyrus Ebers, 1. Teil, Umschrift. Hinrichs, Leipzig, 1913.

Blázovics Anna dr.,
Győry Hedvig dr.,
Fehér János dr.

Adatok Johan Béláról



1. ábra: Johan Béla fényképe

15 évvel ezelőtt, 1983-ban halt meg az egyetemes magyar orvostudomány egyik legnagyobb egyénisége, *Johan Béla (1. ábra).* Emlékére néhány, talán kevésbé vagy egyáltalán nem ismert adatot közlünk. Úgy véljük, hogy ezzel is csökkentjük annak az adósságnak a terhét, amely a több évtizedes méltatlan elfeledtetés következménye.

1924. augusztus 21. *Dr. Johan Béla* főorvosként működött a Szent István Kórházban, akkor fordult az igazgatóhoz *(2. ábra),* a szöveg:

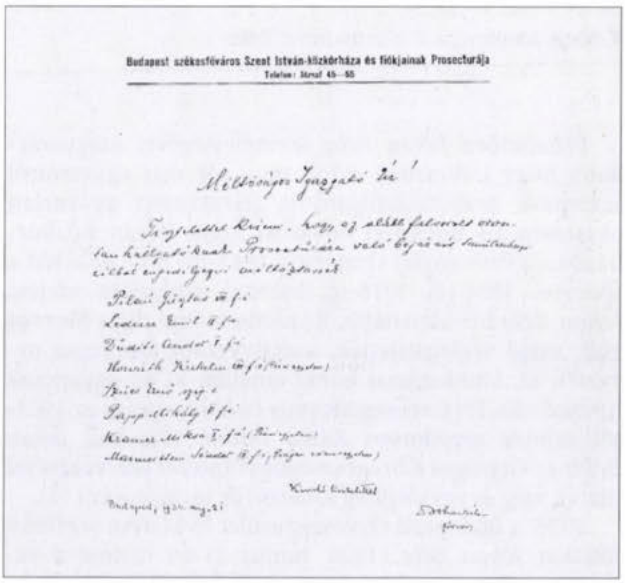
„Méltóságos Igazgató Úr!

Tisztelettel kérem, hogy az alább felsorolt orvostanhallgatóknak Prosecturára való bejárást tanulmányi célból engedélyezni méltóztassék.
Pilau Gusztáv VIII. f. é.
Lederer Emil IX. f. é.
Dudits Andor V. f. é.
Horváth Katalin VIII. f. é. (pécsi egyetem)
Szűcs Ernő szig. o.
Papp Mihály V. f. é.
Krammer Miksa X. f. é. (Pécsi egyetem)
Marmorstein Sándor IX. f. é. (Prágai német egyetem)

Kiváló tisztelettel

Budapest, 1924. aug. 21.

Dr. Johan Béla
főorvos."


Budapest székesfőváros Szent István-kiközkórháza és fiókjainak Prosecturája

2. ábra: Johan Béla levele

TÁRGYSOROZAT:

1941 MÁRCIUS 22-ÉN

délelőtt 10 órakor megnyitó ülés. Helye: a Petőfi Mozgóképház nagyterme:

1. Dr. GYENES ISTVÁN főszolgabíró: Üdvözli a vándorgyűlést.
2. Dr. SZARVAS ANDRÁS orvoskamarai elnök: Elnöki megnyitó.
3. Dr. GESZTELYI NAGY LÁSZLÓ, a Mezőgazdasági Kamara igazgatója, országgyűlési képviselő: Üdvözlő felszólalása.
4. Bejelentett felszólalások.
5. Dr. BORSAY GYÖZÖ m. kir. tisztiorvos: A kiskőrösi járás egészségvédelmének helyzetképe.
6. Dr. JOHAN BÉLA államtitkár: Orvosi feladatok az egészségvédelmi szolgálat kiépítésében.
7. Dr. TOMCSIK JÓZSEF O.K.I. igazgató: A vízellátás, különös tekintettel a Duna—Tisza közére.
8. Dr. KONTRA LÁSZLÓ közegészségügyi főfelügyelő: Az újabb közegészségügyi törvények ismertetése.
9. Dr. DEMTSA PÁL m. kir. tisztifőorvos: A hatósági orvos feladatköre és munkája.

2 órakor ebéd a „Szarvas"-szálló színháztermében.

délután 4 órakor a kiskőrösi Tüdőbeteggondozó Intézet ünnepélyes felavatása.

délután ½5 órakor a légoltalmi kiállítás megnyitása a „Szarvas"-szálló kistermében.

délután 5 órakor a Petőfi Mozgóképház nagytermében:

1. Dr. TELBISZ ALBERT egyetemi magántanár, m. kir. törzsorvos: A légoltalom egészségügyi vonatkozásai.
2. Dr. FARKAS JENÖ kórházi főorvos: A szívizom regeneratios therapiája.
3. Egészségügyi filmbemutató.

9 órakor vacsora a „Szarvas"-szálló színháztermében.

TÁRGYSOROZAT:

1941 MÁRCIUS 23-ÁN

délelőtt 9 órától 10 óráig Istentisztelet felekezetek szerint.

½11-kor szakelőadások a Petőfi Mozgóképház nagytermében:

1. Dr. MONSZPART LÁSZLÓ kórházigazgató főorvos: A combnyaktörések kezelése.
2. Dr. PELLÁTHY ISTVÁN kórházigazgató főorvos: Tapasztalatok a járványos gerinc- és agyhártyagyulladások gyógykezelésével kapcsolatban.
3. Dr. CSEREY-PECHÁNY ALBIN kórházigazgató főorvos: A kórház szerepe a betegségek megelőzésében.
4. Dr. vitéz MATOLCSY KÁROLY egy. m. tanár, kórházi főorvos: Az otthoni és intézeti szülés határkérdései a gyakorló orvos szempontjából.
5. Dr. JOBBÁGY ANDOR szanatóriumi főorvos: A csonttörés gyógykezelésének mai állása.
6. Dr. MERETEY SÁNDOR anya- és csecsemővédelmi intézeti főorvos: Csecsemőkori táplálkozási zavarok a mindennapi orvosi gyakorlatban.
7. Dr. SOÓS JÓZSEF egyetemi magántanár, kórházi főorvos: Vérvizsgálati eljárások jelentősége és értékelése az orvosi gyakorlatban.
8. Időközben bejelentett előadások.

Az előadások időtartama maximálisan 20 perc.

½3 órakor ebéd a „Szarvas"-szálló színháztermében.

Délután 4 órakor a Petőfi-ház megtekintése.

Meghívó

A PEST-PILIS-SOLT-KISKUN VÁRMEGYEI
ÉS KECSKEMÉTI ORVOSI KAMARA

KISKŐRÖSI ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ
VÁNDORGYŰLÉSÉRE

3. ábra: Meghívó, a 6. előadó Johan Béla

Feltehetően *Johan Béla* személyiségével magyarázható, hogy különböző évfolyamú, sőt más egyetemről származó orvostanhallgató is jelentkezett gyakorlati oktatásra. (A Budapest Fővárosi Szent István Közkórházban a Pathologiai Osztályon 1913-tól *Entz Béla* lett a főorvos. 1914-től 1916-ig, katonai szolgálata idején, *Johan Béla* helyettesítette. Kezdetben napi díjas főorvos volt, majd véglegesítették, osztályvezető főorvossá nevezték ki. Munkatársai közül emeljük ki az ugyancsak híressé vált, 1918-tól segédorvos *Baló Józsefet* és az 1921-től szintén segédorvos *Zalka Ödönt.* 1926-ban *Johan Bélát* az Országos Közegészségügyi Intézet szervezésével bízták meg és egyidejűleg kinevezték igazgatójává (6).

1925. a Budapesti Orvosegyesület Évkönyve szerint a főtitkár *Johan Béla* (1924. június 21-én történt a választás, néhány további jeles személyiség: Buday Kálmán elnök, Tóth István alelnök, Horváth Mihály üléselnök, Temesváry Rezső főkönyvtáros, Győri Tibor háznagy). Megemlítjük, hogy *Johan Bélát* már az 1922. május 27-i ülésen főtitkárrá választották. Az említett évkönyv az alapító tagok sorában jelzi *Johan Bélát,* Budapest I., Kelenhegyi út 33. alatti lakcímmel. Kiderül az is, hogy 1923-ban a dr. Mészáros Károly-féle alapítványból *Johan Béla* is részesült, munkája címe: „A laza kötőszövetbe juttatott bakteriumok eltűnésének módjára vonatkozó kísérleti szövettani vizsgálatok, különös tekintettel a leukocyták viselkedésére" (4).

1937. A *Budapesti Kir. Orvosegyesület* 100 éves jubileuma alkalmából megjelent évkönyv (5) szerint az idősebb Johan-jutalomdíj bíráló bizottságának elnöke *Johan Béla.* Alakult „A rák tanulmányozására kiküldött bizottság" is, egyik tagja *Johan Béla.* (Néhány további jelentősebb személyiség: Baló József, Belák Sándor, Buday Kálmán, Darányi Gyula, Entz Béla, Fenyvessy Béla, Győry Tibor, Huzella Tivadar, Kubányi Endre, Neuber Ede, Scipiades Elemér, Scholtz Kornél, Verebély Tibor, Zalka Ödön.)

1937. A *Pesti Hírlap Lexikona* írja: „Johan Béla, 1889., orvos, belügyi államtitkár, a kórszövettan egyetemi tanára, az Orsz. Közegészségügyi Intézet v. igazgatója" (3).

1941. március hó 22-ére, 23-ára a Pest-Pilis-Solt-Kiskun Vármegyei és Kecskeméti Orvosi Kamara invitálta az érdeklődőket, akkor rendezték a Kiskőrösi Orvostovábbképző Vándorgyűlést. Ennek egyik előadója volt *dr. Johan Béla* államtitkár, „Orvosi feladatok az egészségvédelmi szolgálat kiépítésében" címmel *(3. ábra).*

1994. *Horváth Aladár,* a balatonboglári kitűnő helytörténész közleményt jelentetett meg *Johan Béla* emlékére (2). Már a címben szereplő *Balatonlelle* és *Lengyeltóti – Johan Béla* vonatkozásában – felkeltette e sorok írójának érdeklődését: számára új volt az összefüggés. Érde-

mes idéznünk az érdekes tanulmányból: „Ismerve a miniszternek hatásköröm megnyírbálására irányuló szándékát azt javasoltam, hogy rendelje el a kormány, hogy egész belügyi csoportomat velem együtt Balatonlellére telepítse ki. Ez április 21-én meg is történt..."

Az idézett szöveg *Johan Béla* igazoló bizottságnak küldött fellebbezésében szerepel. *Horváth Aladár* folytatja:

„Minden bizonnyal élnek még Lellén, akik emlékeznek, hogy e napokban nagy nyüzsgés-forgás volt az akkori „MABI" üdülő környékén. (majd nagy SZOT üdülőnek nevezte a köznyelv.) Alig rendezik be az egészségügyi csoportot, már október 15-én dr. Johan Bélát rendelkezési állományba helyezik és kényszer tartózkodási helyéül Lengyeltótit jelölik ki."

E sorok írójának, talán másoknak is, alapvető újdonság: hajdan, ha rövid ideig is, mai terminológiával élve, az Egészségügyi Minisztérium *Balatonlellén, Somogyországban* működött!

Birtalan Győző (1) alapos tanulmánya a sokáig méltatlanul mellőzött államtitkár, *Johan Béla* munkásságának mindeddig legszakszerűbb, legteljesebb elemzése. Mellesleg megjegyezzük, hogy a kitűnő kortárs orvostörténész *Johan Béla* professzor kezelőorvosa is volt. Az értékes összefoglaló közleményből megtudjuk, hogy „1938-tól rendszeresen folyt az Országos Közegészségügyi Intézet által szervezett vegyszeres szúnyogirtás a Balatonon" – a balatonlellei tartózkodás ettől nyilván nem függetleníthető.

Néhány megjegyzéssel tartozunk. *Balatonlellén,* a *Felsőlelle* részen, a Köztársaság út 36–38. szám alatt áll az épület, 1937-ben készült el. Háromemeletes, nagy parkkal körülvéve. Évtizedekkel ezelőtt képes levelezőlapot is kibocsátottak. Hosszú időn át szakszervezeti üdülőként működött. Jelenleg a Hotel Giuseppe található a helyszínen. Az épület jó állagú, 1998-as fényképét közöljük *(4. ábra).* Kérjük és javasoljuk, hogy a főbejárat mellett helyezzenek el *Johan Béla* emléktáblát.

1997. *Zalányi Sámuel* (7) professzor ír a magyar közegészségügy kiemelkedő személyiségeiről, például *Markusovszky Lajosról, Fodor Józsefről* – és *Johan Béláról:* „belügyminisztériumi államtitkár (működése idején az egészségügy a belügyminisztériumhoz tartozott), aki ez első világháború utáni megcsonkított Magyarország szinte balkáni szintre süllyedt közegészségügyét az 1930-as évek közepére fejlettebb európai nemzetek színvonalára emelte".

4. ábra: Balatonlelle, Johan Béla működésének színhelye

IRODALOM: 1. *Birtalan Gy.:* Adatok a két világháború között Magyarországon végzett szervezett egészségvédelmi munkáról, különös tekintettel az Országos Közegészségügyi Intézet tevékenységére. Orvostörténeti Közlemények, 1979. 87–88. szám, 181–218. old. – 2. *Horváth A.:* Budapest–Balatonlelle–Lengyeltóti (Prof. Dr. Johan Béla orvostudós emlékére). Somogyi Honismeret, 1994. 1. szám, 77. oldal. – 3. *Johan B.:* In: A Pesti Hírlap Lexikona, Budapest, 1937. 531. old. – 4. *Johan B.* (szerkesztette): A Budapesti Kir. Orvosegyesület 1925. évi Évkönyve. Budapest, 1925. 7., 8., 54. old. – 5. *Salacz P.* (szerkesztette): A Budapesti Kir. Orvosegyesületi Jubiláris Évkönyve, 1837–1937. Budapest, 1938. 6. old. – 6. *Vértes L.* (szerkesztette): A Budapest Fővárosi István Kórház történetének 100 éve, 1885–1985. Budapest, 1985. 41. old. – 7. *Zalányi S.:* Emlékezés Dr. Vilmon Gyula professzor úrra. Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, 1997. 7. old.

Vértes László dr.

Lombay Béla–Szabó László–Csízy István: **Képalkotó eljárások a gyermekkori húgyúti betegségek diagnosztikájában**

A szerzők húsz év tapasztalatait gyűjtötték össze ebben a kötetben. A kórképek rövid összefoglalásán és az esetismertetéseken kívül diagnosztikus és terápiás protokollokkal igyekeznek segíteni a mindennapi gyakorlati munkát. 160 esetük bemutatásával elemzik a hagyományos és legújabb képalkotó 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 megrendelhető és kapható a kiadónál, az orvosi könyvesboltokban, Budapesten már három helyen a Springer-hálózatban **(Kapás utca 22., Kútvölgyi út 4., a megújult kiadói boltban, a Múzeum utca 9. alatt),** *továbbá* **Kecskeméten, a Könyv Shopban (Kőhíd utca 17. Tel/fax: 76/484-767).**

Springer Orvosi Kiadó
1088 Budapest, Múzeum utca 9.
Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.
Telefon: 266-0958, *fax:* 266-4775
E-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu

Springer

Springer Orvosi Kiadó könyvajánlata

Új sorozat!
Háziorvos továbbképzés
Síró–Bódor (szerk.): Gyakorlati geriátria 1980 Ft
Szalka–Mészner (szerk.): Infektológia 1980 Ft

Egyedi orvosi szakkönyvek
Augustin: Természetgyógyászati kézikönyv I. 2200 Ft
Augustin: Természetgyógyászati kézikönyv II. 2500 Ft
Bencsik–Klivényi–Vécsei: Liquordiagnosztika 1490 Ft helyett **akciós ár 890 Ft***
Bitter: Szorongásos kórképek 1590 Ft
Boda–Rák–Udvardy: Klinikai haemostaseologia 1980 Ft
Buegel: Homeopátiás orvoslás 1290 Ft
Cziffer: Operatív töréskezelés 9900 Ft
Csabai–Molnár: Egészség, betegség, gyógyítás 1980 Ft
Cserhalmi: Szívelégtelenség 1390 Ft
Divinyi: Fogászati implantológia 2500 Ft
Fekete: Erekciós zavarok 1690 Ft
Gaál: Sebészeti zsebkönyv 2200 Ft
Gábor: Klinikopatológiai konzílium 490 Ft
Gáspár: Laserek az orvosi gyakorlatban (2. kiad.) 1980 Ft
Gáspár: Lasersebészet 2590 Ft
Greenstein: Rövid endokrinológia 1890 Ft
Hervei: Neonatalis icterus 1290 Ft helyett **akciós ár 890 Ft***
Hoffbrand: A klinikai haematologia alapjai 4900 Ft
Howorka–Fövényi: Funkcionális inzulinterápia 1490 Ft
Ihász: A nyombélfekély 980 Ft
Kahán–Bordás: Emlőrák – ma 1390 Ft
Katona: Rövid pszichiátria 1890 Ft
Károlyi: Az implantálható kardioverter-defibrillátor 1490 Ft
Kásler: Onkoterápiás protokoll 1900 Ft
Kempler: Neuropathiák 1200 Ft
Kékes: EKG-enciklopédia 3900 Ft
Kékes–Kincses–Várhelyi: Egészségügyi informatika 980 Ft
Koelz: Gyomor- és nyombélfekély 250 Ft
Koó: Arthritis psoriatica 1490 Ft helyett **akciós ár 890 Ft***
Köves: Stomák és sipolyok képzése 4900 Ft helyett **akciós ár 2990 Ft***
Köves: Az obstruktív alvási apnoe szindróma 1590 Ft
Kühnel: Szövettan 3900 Ft
Levene–White: Bőrgyógyászati atlasz 4900 Ft
Lombay–Szabó–Csízy: Képalkotó eljárások a gyermekkori húgyúti fertőzések diagnosztikájában 3500 Ft
Marik: Intenzív terápiás zsebkönyv 2950 Ft
Nagy (szerk.): Stroke kézikönyv (2., átdolgozott és bővített kiadás)
Nékám–Szemere: Táplálkozási allergiák 980 Ft
Nyírjesi–Hernádi: Nőgyógyászati rákmegelőzés és korai felismerés 1490 Ft
Opie: Gyógyszeres kezelés a kardiológiában 3900 Ft
Ormos: Manuális terápia 790 Ft
Pálóczi–Kelényi: Non-Hodgkin lymphoma 2900 Ft
Petri: Fitoterápia az orvosi gyakorlatban 2200 Ft
Péter: Gyermekendokrinológia algoritmusokkal 1490 Ft
Playfair: Rövid immunológia 1890 Ft
Polgár: Allergia csecsemő- és gyermekkorban 1690 Ft
Rajna: Epilepszia 1490 Ft helyett **akciós ár 890 Ft***
Rodé: Gyermekkori fog- és szájbetegségek 1690 Ft
Seidel: Fizikális vizsgálati kézikönyv 2900 Ft
Somos: A korszerű bőrgyógyászat alapjai 1490 Ft
Strausz: Bronchológia 1690 Ft helyett **akciós ár 990 Ft***
Szántó–Kemény–Fekete: Hirtelen halál csecsemőkorban 1690 Ft
Taylor–Raffles: Gyermekgyógyászati képes atlasz 4900 Ft
Timmis–Brecker: Kardiológiai vizsgálatok képes atlasza 4500 Ft
UICC: A klinikai onkológia kézikönyve 3500 Ft
Urbancsek: Asszisztált reprodukció 690 Ft
Urbancsek–Papp: Nőgyógyászati endokrinológia 2700 Ft
Varga: Lumbalis spinalis stenosis 2500 Ft helyett **akciós ár 1500 Ft***

Gyógyszeres terápia sorozat
Gődény–Lampé: Terhesség és nőgyógyászati kórképek 1490 Ft
Gömör: Nem-szteroid gyulladásgátlók 1900 Ft
Matos: Időskorú betegek kezelése 1290 Ft
Pecze–Sas: Hematológia 1290 Ft

Háziorvos könyvek
Berényi: Radiológia 2200 Ft
Czinner: 1000 tesztkérdés a gyermekgyógyászatból 1890 Ft
Eckhardt: Onkológia 1190 Ft
Ferencz: Orvosi laboratóriumi vizsgálatok 980 Ft
Fórizs–Hetényi: Angiológiai Doppler-vizsgálatok 1980 Ft
Fövényi: Diabetológia 4. kiadás 890 Ft
Gáspár: Softlaser-terápia 1790 Ft
Hutás: Pulmonológia 1190 Ft
Káli–Offner–Tonelli: Kardiológia – angiológia 1390 Ft
Lintner–Pajor: Szülészet – nőgyógyászat 1100 Ft
Makó–Sonkodi: Nefrológia 1190 Ft
Molnár–Csabai: A gyógyítás pszichológiája 1490 Ft
Molnár: Bőrgyógyászat 2200 Ft
Ribári–Fabinyi: Fül-orr-gégészet 1590 Ft helyett **akciós ár 990 Ft***
Schmidt–Szirányi: Sebészet 1290 Ft
Swanson: Háziorvosi kazuisztika 1900 Ft
Szegedi–Zeher–Bakó: Klinikai immunológia 2200 Ft
Szemere–Nékám: Gyakorlati allergológia 1290 Ft
Szepesvári–Szepesvári: Szűrővizsgálatok 1980 Ft
Tankó: Urológia 1290 Ft
Terner: Stomatológia 1190 Ft
Vízkelety–Szendrői: Ortopédia 1600 Ft

Betegségek és antibiotikum
Graber–Magyar (szerk.): Antibiotikum-kezelés az alapellátásban 1940 Ft

Egyéb kötetek
Almár–Horváth: Újra a Marson 200 Ft
Bröcker: Atomfizika 980 Ft
Dietel: Zenetörténet évszámokban 1490 Ft
Jaschke: Lemezszabás 980 Ft
Molnárka: A Mapple V és alkalmazásai 890 Ft
Stauffer: Newtontól Mandelbrotig 980 Ft
Stonier: Információ és az universum belső szerkezete 290 Ft
Teres: Biblia és asztronómia 590 Ft
Witt: Controlling közép- és kisvállalkozások számára 590 Ft

*Az akciós árak kizárólag a kiadónál történő vásárlás alkalmával érvényesek. A különböző kedvezmények nem vonhatók össze.

A kötetek kaphatók és megrendelhetők a **kiadó megújult boltjában, a Múzeum utca 9.** *szám alatt, továbbá a Springer-hálózat további árusítóhelyein* **(Budapesten a Kapás utca 22-ben és a Kútvölgyi út 4-ben, Kecskeméten, a Könyv Shopban, a Kőhíd utca 17-ben).**

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

Springer

Dr. Kiss Ferenc (1951–1999)

Búcsúznunk kell, emlékezni és emléket állítani. *Kiss Ferenc dr.* kollégánk, barátunk, január 8-án elment örökre.

Sokan tartottuk Őt barátunknak. Kedves, szerény, az élet és az emberek szeretetét sugárzó lénye sokunk számára jelentett vonzerőt. Finom humora, öniróniája a vele töltött időnek különös zamatot kölcsönzött. Nagyon sokan nagyon szerettük, nem is hiszem, hogy lehetett nem szeretni. Kedvesen és szívesen tanított minket, és öröm volt vele egy-egy nehéz metszetet konzultálni. Nem hittük el, hogy legyőzi, hogy legyőzheti a betegség, amit példa nélküli bátorsággal, türelemmel, fegyelemmel és a gyógyulásba vetett hittel élt végig. Csodáltuk, és vele hittünk mi is a csodában: a gyógyulásban. Az intézetben az utolsó pillanatig ellátta feladatait, ha hivatásról volt szó, nem tett engedményeket. Halálával nemcsak közvetlen környezetét, munkatársait és barátait, hanem a magyar pathologiát, az általa európai színvonalon művelt urológiai pathologiát is súlyos veszteség érte. A pótolhatatlan veszteség és az ittmaradó űr felett érzett fájdalomban családjával osztozunk mi, barátok, munkatársak is, akiknek emlékezetében a kicsit félszeg, kisfiúsan kedves mosolyú arc így fiatalon él majd tovább.

Kiss Ferenc dr. a II. sz. Pathologiai Intézet adjunktusa Gyulán született, 1951. július 15-én, s iskoláit itt, Nagykőrösön és Cegléden végezte. A Semmelweis Orvostudományi Egyetemen szerzett általános orvosi diplomát 1975-ben, majd „Kórbonctani és kórszövettani vizsgálatok" tárgyból jelesre szakvizsgázott 1978-ban. Szakmai munkássága legnagyobb részét – 1975-től 1996-ig – a Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem Kórbonctani és Kórszövettani Tanszékén fejtette ki. 1996 júliusától haláláig a Semmelweis Orvostudományi Egyetem II. számú Pathologiai Intézetében dolgozott. Sokirányú szakmai tevékenységet folytatott, elsősorban az urológiai pathologia területén, tudását, szakmai megbízhatóságát idehaza és külföldön is jól ismerték. Rutin diagnosztikus tevékenysége mellett számos helyen oktatott: A Semmelweis Orvostudományi Egyetemen magyar, angol és német nyelven tanított medikusokat, a Haynal Imre Egészségtudományi Egyetemen orvostovábbképző előadásokat tartott, közreműködött az Országos Onkológiai Intézet és a Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem Urológiai Klinikája számos tanfolyamán, részt vett a cytologus- és az immunhisztokémiai szakasszisztensek szervezett képzésében. A SOTE II. számú Pathologiai Intézetében több tudományos diákkörös hallgató témavezetője volt. Tudományos kutatási tevékenységét 32 közleménye és 52 előadása jelzi. Az Országos Pathologiai Intézet felkérésére négy urológiai pathologiai módszertani levél elkészítésében vett részt. Számos tanulmányúton járt, elsősorban német és amerikai intézményekben. Tagja volt a Magyar Pathologusok Társaságának, a Magyar Urológusok Társaságának, a Nemzetközi Pathologiai Akadémia Magyar Divíziójának.

A barátok és a munkatársak nevében:

Kulka Janina dr.

Rehabilitációs szakkiállítás és kongresszus

Budapest, 1999. november 17–19.

Rehabilitáció, eszközök és szolgáltatások a fogyatékos és az idős emberek számára
az életminőségük javítására és a társadalmi beilleszkedésük elősegítésére

A REHA HUNGARY, Magyarország legnagyobb rehabilitációs szakkiállítása és kongresszusa 1999-ben, már harmadik alkalommal kerül megrendezésre.
A rendezvény célja továbbra is az egészségileg gátolt emberek hátrányainak enyhítése, esélyegyenlőségének megalapozása, az immár életbelépett esélyegyenlőségi törvény segítségével, amely hosszútávon biztosíthatja az érintettek számára nemcsak a rehabilitációhoz való jogot és annak eszközeit, hanem az ehhez szükséges anyagi feltételek megteremtését is. Ezen túlmenően fontosnak tartjuk a társadalom szemléletmódjának megváltoztatását is, amelynek érdekében évről évre szélesebb körben keressük és jelentetjük meg a kívülállók számára talán meglepően nagyszámú, rehabilitációra szoruló emberek különböző csoportjait.

SZAKKIÁLLÍTÁS

Az előző évek tapasztalataiból merítve, a szakmai látogatók, a rehabilitációban résztvevő személyek, valamint a kiállító cégek elvárásai alapján a szakkiállítás még széleskörűbb tematikával jelentkezik. Biztosítja ezáltal az érintettek számára mindazon lehetőségek és eszközök megismerését, amelyek egy teljesértékű, minőségi élet és annak nélkülözhetetlen feltételeiről gondoskodnak. A közeli jövőben ez annál is inkább fontossá válhat, mivel a támogatási rendszer megváltozása lehetővé teszi majd, hogy a rehabilitációban résztvevők és orvosaik közösen válasszák ki azt a szükséges eszközt, ami elősegíti a gyógyulást és amelyet az Országos Egészségbiztosítási Pénztár a továbbiakban az egyén felé támogat. (Itt szükséges megjegyezni, hogy ez a rendszer katalógusból történő kiválasztáson alapul majd, ami máris előrevetíti, hogy milyen fontos lesz már a közeli jövőben is a cég termékeinek bemutatása, akár kézzelfoghatóan kiállításokon, akár szóróanyagokon terjesztve, különösen, ha a külföldi cégek is bekapcsolódnak majd a magyarországi terjesztésbe.)

A szakkiállítás tematikája:
- járó- és mozgássegítő eszközök
- fogyatékosok életminőségét segítő otthoni berendezések
- közlekedés, szállítás, autók
- akadálymentes környezet
- inkontinencia
- otthoni ápolás
- szolgáltatások
- sportolási lehetőségek, sporteszközök
- ortopédiai segédeszközök
- prevenció

Ezen túlmenően rendezvényünkön külön hangsúlyt kapnak majd a szakmai információcsere, az üzletkötés és a tanácsadás, amelynek segítségével mind az érintettek, mind pedig a szakemberek megismerhetik az adott terület legújabb és legmodernebb, leghatékonyabban felhasználható eszközeit.

KONGRESSZUS

A szakkiállítással párhuzamosan minden évben megrendezésre kerülő tudományos kongresszus új témái biztosítják azt, hogy az orvostársadalom és a rehabilitációval foglalkozó szakemberek még szélesebb rétegei átfogó, új ismereteket kapjanak. A kongresszus fő témái a neurológiai, a pszichiátriai és az addiktológiai diagnosztika, terápia és rehabilitáció. Ezen belül legfontosabbak:

- a stroke
- agyi arteriosclerosis, agyi tumorok
- epilepszia
- pszichiátriai kórfolyamatok
- magatartászavarok
- alvászavarok
- addikció (az alkohol, a kábítószerek hatása)
- gerincvelői betegségek
- vegetatív idegrendszeri károsodások
- mozgásfogyatékosságok
- magatartási és értelmi zavarok
- neurogén hólyag

REHA FÓRUM

Egyik legfontosabb feladatunknak tekintjük megteremteni, mind a kiállító cégek, mind a témában bármilyen szinten érdekeltek számára azt a lehetőséget, hogy az elért eredményeiket bemutathassák. Ennek érdekében hoztuk létre a REHA FÓRUMOT, ahol cégprezentációkra, termékbemutatókra és olyan információs fórum megteremtésére van lehetőség, amely a szakmai látogatók és a rehabilitációban érdekeltek és családtagjaik figyelmének felkeltésére alkalmas lesz.

SPORT- ÉS KULTÚRCENTER

A más témájú szakkiállításoktól eltérően a REHA HUNGARY-n idén is nagy szerepet kap majd a rehabilitációban kulcsszerepet játszó sport- és kulturális tevékenységek és lehetőségek bemutatása. Az előző évekhez hasonlóan (az Ifjúsági és Sportminisztérium segítségével) bemutatókat és versenyeket szervezünk a világversenyeken elért eredményeik alapján példaértékű és példát mutató fogyatékos egyesületek közreműködésével. A kultúrcenterben is igyekszünk bemutatni olyan gyerek- és felnőtt előadásokat, amelyek szívet melengetően tükrözik mindazt a töretlen kedvet és erőfeszítést, amelyek segítségével ezek a műsorok létrejöhettek.

Bízunk benne, hogy személyesen is köszönthetjük Önöket 1999. november 17–19-ig, Budapesten a REHA HUNGARY Nemzetközi Rehabilitációs Szakkiállításon és Kongresszuson. Hisszük, hogy minden kiállító, szakember, a rehabilitációban érintett személy és azok családtagjai is megtalálják azt a számukra fontos, új és értékes információt, eszközt és szórakozási lehetőséget, amely elősegíti üzleti érdekeinek elérését, gyógyulását, ill. szakmai előmenetelét.

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

Belgyógyászat

A parenteralis antibiotikus kezelés adverz hatásai ambuláns betegeken. Hoffman-Terry, M. I. (Dept. Med. Div. of Infectious Diseases Thomas Jefferson Univ., Philadelphia): Am. J. Med., 1999, *106*, 44.

Az elmúlt években gazdasági megfontolásokból az otthoni infúziós szolgálatok száma szaporodott. Ugyanakkor kevés figyelmet fordítottak e kezelési mód mellékhatásaira és szövődményeire. A szerző 1993–1994-ben felmérést készített a szövődményekről és az ezekből származó kórházi felvételekről.

A betegeket a kórházból történt elbocsátás előtt kioktatták az infúzió technikájára. A szolgálat dolgozói hetente 2–3 alkalommal végeztek ellenőrzést, hetente egyszer vérkép, se. kreatinin vizsgálatra vért vettek. Az antibiotikumot tartalmazó oldatot gyógyszertárban készítették, felhasználásig, maximum két hétig hűtőben tárolták. Az infúziót tartós perifériás, vagy centralis katéteren keresztül kapták a betegek, melybe használat után 250 E heparint tartalmazó oldatot töltöttek.

269 beteg 291 otthoni parenteralis antibiotikus kezelését elemezték. A javallat 59%-ban csont-ízületi fertőzés volt, ezt követték az endovascularis infekciók, abscessusok, Lyme-kór, cellulitis, pneumonia, sinusitis, húgyúti fertőzés, meningitis és neurosyphilis. A betegek életkora újszülöttől 87 évig terjedt. Az esetek 87%-a más krónikus betegségben is szenvedett, 65% legalább egy antibiotikummal szembeni túlérzékenységről tudott.

A kezelés tartama 3–141 nap (átlagosan 40 nap) volt. A betegek fele két antibiotikumot kapott. A leggyakrabban alkalmazott szer a vancomycin volt, melyet a béta-lactam származékok követtek.

A szövődmények között leggyakoribb a leukopenia (16%), néhány esetben neutropenia volt. Thrombocytopeniát, eosinophiliát, bőrvörösséget 3, ill. 4 esetben figyeltek meg. Nephrotoxicitást a se. kreatinin mérsékelt (2,7 mg%) emelkedésével a hosszasan kezelt betegek 8%-ában találtak. A nephrotoxicitas rendszerint haematologiai eltérésekkel együtt jelentkezett, legtöbbször Amphotericin B kezelés mellett, de előfordult bétalactam és vancomycin therapia során is. Gastrointestinalis mellékhatásokat: hányingert, hányást, hasmenést a kezelés harmadik hetében tapasztaltak. Három esetben Clostridium difficile colitis az antibiotikum elhagyását tette szükségessé. Utóbbiak közül egy beteg kórházba került.

Az anamnesis alapján 65 esetben tudtak 1, vagy 2 antibiotikummal szembeni túlérzékenységről. Az otthoni kezelés alatt 12 esetben alakult ki allergiás reakció, leggyakrabban bétalactam és vancomycin therapia során. A túlérzékenység bőrtünetek, eosinophilia, leuko-, thrombopenia formájában nyilvánult meg. Tíz esetben vált szükségessé rehospitalisatio. Egy-egy betegen fordult elő arthralgia, nyelőcső spasmus, vestibularis toxicitas, gyógyszer okozta láz.

A perifériás és centralis katétert steril körülmények között sebész vezette be. A 19 katéter-szövődmény többsége infekció volt, előfordult továbbá elzáródás, thrombosis és bacteriaemia.

A felsorolt szövődmények miatt 22 beteg került ismét kórházba. A kezelés alatt 4 beteg halt meg, de nem az antibiotikus kezelés, vagy annak szövődményei következtében.

A szerző az otthoni antibiotikus kezelés infúziós formáját csak rendszeres ellenőrzés mellett javasolja. Az otthoni kezelés alatt észlelt toxicitás nem különbözik a kórházban megfigyeltektől. Rehospitalisatiót igénylő mellékhatásokat azonban gyakrabban figyeltek meg, mint a kérdést korábban vizsgálók.

Holländer Erzsébet dr.

Indokolt-e a beteg kórházi megfigyelése intravénás antibiotikus kezelésről oralis adagolásra történő áttéréskor? Beumont, M. és mtsai (Univ. Pennsylvania Med. Ctr. Philadelphia): Am. J. Med., 1999, *106*, 114.

Az iv. antibiotikummal kezelt betegeket az oralis therapiára történő váltás után gyakran részesítik 24 órás kórházi megfigyelésben. A szerzők szerint a kezelési mód változtatása utáni 24 órában ritkán fordulnak elő adverz reakciók, a therapia elégtelensége sem derül ki. Alacsony rizikójú betegeken mások is szükségtelennek tartják a 24 órás megfigyelést.

A szerzők a 24 órás észlelés alatt bekövetkező adverz reakciók gyakoriságát, azok praedisponáló tényezőit és a költségkihatásokat vizsgálták. 1993–1994-ben egy 4 hónapos időszakban 204 antibiotikus kezelésben részesülő beteg közül 94 eset adatait elemezték, akiknél a kezelési mód változtatását 24 órás megfigyelés követte. Az antibiotikum alkalmazása 55%-ban empirikus alapon, a többi esetben célzottan történt. A gyakoribb javallatok: húgyúti-, lágyrészfertőzés és pneumonia voltak. A többi beteg hasi-, csontízületi fertőzésben, sinusitisben, ill. ismeretlen eredetű lázas megbetegedésben szenvedett. Az esetek 94%-ában comorbiditas állt fenn: carcinoma, diabetes, alkoholizmus, cardiovascularis betegség, asthma, HIV-fertőzés, terhesség.

Az antibiotikum adagolásának átlagos ideje 5,6 nap volt. Az iv. és oralisan adott szer hatásspektruma hasonlított. A kezelési mód változtatását követően 5 betegen figyeltek meg adverz reakciót (hányás, hasmenés, bőrtünetek, ill. relapsus).

A beteg neme, életkora, a kezelés javallata, tartama, az antibiotikum típusa alapján nem állapítottak meg adverz reakcióra hajlamosító tényezőt. A vizsgálat idején az átlagos napi kórházi költség 294 dollár volt. 1998-ban az összeg 741 dollárra emelkedett.

A szerzők úgy vélik, hogy az adverz reakciók viszonylagos ritkasága, enyhesége, a kórházi kezelés magas költségei miatt az iv. kezelésről oralis antibiotikum adagolásra történő áttérés nem indokolja a beteg rutinszerű kórházi megfigyelését.

Holländer Erzsébet dr.

Postinfectiosus glomerulonephritis Gemella haemolysans endocarditisben szenvedő betegen. Zingaro, L. és mtsai (Dept. Int. Med. Univ. Udine, Sch. Med., Udine): Am. J. Med., 1999, *106*, 125.

A Streptococcus családba tartozó Gemella haemolysans (Gh) a légutak és szájüreg commensalis baktériuma.

Az apathogen kórokozó által előidézett endocarditisről először 1982-ben számoltak be.

A szerzők 49 éves, korábban szívbetegségben nem szenvedett betegen Gh endocarditist és veselaesióval kísért glomerulonephritist észleltek.

Az egy hónapja kezdődött intermittáló láz, gyengeség, izzadás, fogyás panaszt egyéb betegség, invazív beavatkozás nem előzte meg. A sápadt betegen 190/60 Hgmm vérnyomást, a sternum bal szélén III. fokú diastolés és ejectiós systolés zörejt észleltek. Bőr-, szemfenéki tünetek nem voltak. Az EKG I. fokú AV-blokkot, bal kamra hypertrophia jeleket mutatott.

A laboratóriumi leletek leukocytosist, normochrom anaemiát, gyorsult vérsüllyedést, emelkedett se. kreatinint, 29 ml/sec. clearance értéket, proteinuriát, haematuriát, szemcsés cylindruriát jeleztek. A se. C3 csökkent, az IgG-szint növekedett, autoantitesteket nem találtak, az antistreptolysin titer nem emelkedett.

Az echocardiographia mérsékelt aortaregurgitatiót, a bal coronariaszájadékon vegetatiót, megnövekedett bal kamra átmérőt talált, az ejectiós frakció 66% volt. A hemokultúrában Gh tenyészett ki.

Piperacillin és ciprofloxacin kezelés hatására gyors javulás következett be. Négy hét után a heamaturia és cylindruria megszűnt, a proteinuria csökkent, a veseműködés normalizálódott. Az echocardiographia a bal kamra működésének fokozódó zavarát mutatta, ezért aortabillentyű beültetés történt, sikerrel.

A Gh endocarditis eddig ismertetett eseteiben a kórképet szívbillentyűzavar és fogászati beavatkozás előzte meg. A bemutatott esetben a klinikai tünetek előterében a glomerulonephritis állt.

Annak ellenére, hogy az endocarditises betegek 20%-ában észlelhető enyhe glomerularis károsodás, súlyos veselaesio előfordulása ritka. Az eset tanulsága, hogy a Gh egészséges szíven is okozhat endocarditist, továbbá a kórokozót a nephritogen baktériumok közé kell sorolni.

Holländer Erzsébet dr.

Diabetológia

A diabetes pharmacologiai kezelése: frissebb előrehaladás és a jövő perspektívái a napi gyógyszeres kezelésben. Emilien, G., Maloteaux, J. M. és Ponchon, M. (127 rue Henri Prou, 78340 Les Clayes Sous Bois, France): Pharmacol. Ther., 1999, *81*, 37–51.

A louvaini katolikus egyetemen dolgozó francia szerzők összefoglaló referátumukban áttekintik a diabetes mellitus terápiájának jelenlegi állását és a közeljövő lehetőségeit. Erre annál is inkább szükség volt, mert ismeretesek azok az adatok, amelyek a diabetes mellitus jövőbeni robbanásszerű növekedését jelzik. Így pl. jelenleg 100 millióra teszik a 2. típusú diabeteseseket az egész világon, becslések szerint 2020-ra ez a szám feltehetőleg 250 millióra fog növekedni.

A bevezetőben szó van arról, hogy az 1. típusú diabetest ma autoimmun betegségnek tartják, a felelős géneket is megtalálták már. A 2. típusú diabetesnek ugyancsak vannak genetikus vonatkozásai, ezekből legalább 2 meglétét tartják fontosnak az insulinresistentia, illetve az elégtelen β-sejtfunctio kialakulásáért. Újabban egyre több adat foglalkozik a kétfajta diabetes közötti átmenettel (MODY 1–3) is. Ismeretesek azok az adatok is amelyek a β-sejtekből való insulin felszabadulásának szabályozását jelentik cukorbevitel hatására.

Úgy tűnik, hogy az 1921-ben felfedezett *insulin*nak egyre nagyobb szerep jut a cukorbetegség kezelésében, hiszen napjainkban már sok 2. típusú cukorbajban szenvedő is szorul insulinra (az USA-ban pl. kb. 30%). A cél az, hogy a lehető legkisebb hatásos adaggal megfelelő vércukorszintet lehessen biztosítani. A jelenleg használatos humán insulinok változatlanul 3 formában vannak forgalomban: gyors-, átmeneti- és elhúzódó hatásúak. Napjainkra esik a jelenlegi insulinformák további változatának előállítása, közülük a recombinans insulinanalóg, a lispro insulin vált, illetve válik egyre ismertebbé, mert a humán insulinhoz viszonyítva máris bizonyított, hogy a vele gyógykezelt betegek életmódja flexibilisebb lett és az eddigi vélemények alapján szívesebben használják, mint a humán insulinokat. Tőle eltérően a hosszabb félidejű insulinanalógok fejlesztése és elterjesztése még csak most van folyamatban.

Az insulin bejuttatási technikák sem kerültek le napirendről, ezek közül az insulinpumpák használata (nem olcsóak, áruk kb. 4500 $) hasonlóan igen nagy rugalmasságot biztosít viselőiknek. Javítottak a beültethető pumpákon is, a napjainkban használatos kétfajta készülék már többnyire kiküszöböli a korábbi pumpák meghibásodásait. Új insulin bejuttatási mód az UH vezérelte transdermalis bevitel, ennek kifejlesztése, tökéletesítése ugyancsak napjainkra esik.

Előrehaladás történt a *szájon át adható antidiabeticumok*at illetően is. A sulphonylurea-készítmények második generációja már széles körben elterjedt *[Ref.: Sőt némileg már a harmadik generációhoz tartozó glimeperiddel – Amaryl – kapcsolatban is vannak terápiás közlemények. A szerzők nem említik a gliquidon készítményeket, melyek lebomlása elsősorban a májban történik, s így renalisan érintett 2. típusú cukorbetegek is kezelhetők ezekkel – nálunk Glurenorm.]*. Jelenleg egyre több adat van a sulphonylurea + insulin kombinált kezelésekről is. A per os antidiabeticumok közül a biguanid-készítmények (Metformin) újra felfutóban vannak és úgy tűnik, ha betartjuk az ellenjavallatokat (sepsis, szívbetegség, előrement vese- és májkárosodás, idült alkoholizmus, asthma, 80 évnél idősebb életkor), nem fenyeget a korábban legtöbbször halálhoz vezető tejsavacidosis. Az α-glucosidase bénítók közül az acarbose vált leginkább ismertté főleg azon tulajdonságánál fogva, hogy monoterápiában alkalmazva nem okoz hypoglycaemiát. Az általa kiváltott mellékhatások zömmel dózisfüggőek. Újabban az insulin-sensitisáló preparátumok is forgalomba kerültek már (thiazolinedionok), közülük legismertebb a troglitazon. Ezek ugyancsak a 2. típusú diabetes terápiájában játszanak egyre nagyobb szerepet, előnyük a gyors felszívódás és az éhomi és postprandialis vércukorszint jelentős csökkenése. Olyan 2. típusú betegek kezelésére is alkalmasak, akiknek 30 E/napnál nagyobb az insulinszükségletük és HbA_{1C}-szintjük meghaladja a 8,5%-ot. Intő jel, hogy használatuk során már súlyos májkárosodásokról is beszámoltak.

Ami a *jövőbeni távlatok*at illeti, a cél továbbra sem változott, bármilyen szerről is van szó. Ígéretes vizsgálatok vannak az amylinnel (pramlintid), amelyik insulinnal együtt adva csök-

kenti a hypoglycaemia veszélyét. Az újabb szerek közül egyesek az inzulinelválasztás stimulálásával hatnak (a repaglinid nevű sulphonylurea-készítmény), mások javítják az inzulin hatását (lipid-interferáló szerek, glucagon-antagonisták, vanadium-készítmények), vagy a szénhidrát felszívódásának redukálásával hatnak (az acarbose-hoz hasonló miglitol). A megnövekedett β_3-adrenerg receptor funkciók kiváltotta abdominalis típusú elhízás visszaszorítására szolgálnak a β_3-adrenoceptor agonisták (BRL 3515 névvel jelzett készítmény). A phosphoenol pyruvate carboxy kinase (PEPCK) enzimnek a hepaticus gluconeogenesisben van szerepe, ezt a funkciót gátló szereknek ugyancsak jövője lehet a diabetes kezelésében.

Iványi János dr.

A súlygyarapodás oka metforminnal és metformin hozzáadása nélkül inzulinnal kezelt 2. típusú diabetes mellitusos betegeken. Mäkimattila, S., Nikkilä, K., Yki-Järvinen, H. (Univ. of Helsinki, Dept of Med., Div. of Endocrinol. and Diabetol., Haartmaninkatu 4, FIN-00290 Helsinki, Finland): Diabetologia, 1999, *42*, 406–412.

Az UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) szerint a 2. típusú diabeteses betegek szénhidrát-anyagcseréjét gyógyszerek hozzáadásával (beleértve az inzulint is) lényegesen jobban lehetett rendezni, mint a hagyományos kezelési móddal (diéta). Mellékhatásként viszont a hypoglycaemiák jelentősebb gyakorisága és – a metformin kivételével – a súlygyarapodás emelhető ki. Az *Yki-Järvinen* vezette finn szerzők Espoo területéről 26, 2. típusú diabeteses betegen vizsgálták 1 éven át, hogy a súlygyarapodás miként alakul akkor, ha inzulinterápia mellett a betegek metformint is kapnak, illetve a kezelés csak inzulinnal történik.

A 26, 2. típusú diabeteses beteg testtömeg indexe 28 ± 1 kg/m^2 volt, tehát mérsékelt súlyfelesleggel rendelkeztek. A fenti terápia szerint 2 részre osztották őket, a főbb klinikai jellemzőikben nem tértek el jelentősebben egymástól. A napi 2 g metformin hozzáadásával kezelt betegek napi esti NPH inzulin adagja 41 ± 12 E volt, a metformin nélküli betegek este 46 ± 9 E, reggel 32 ± 5 E NPH inzulint kaptak. A szénhidrát-háztartást jellemző éhomi vércukor, HbA_{1c} érték és inzulinkoncentráció mellett az 1 éves terápiás kísérlet során meghatározott időpontokban ellenőrizték még a serum leptinszintjét. A vizsgálatokba eleve nem vonták be az előrehaladott érrendszeri (elsősorban kisér vonatkozású) cukorbetegeket, a máj- és veseérintettségűeket, az alkoholistákat és az éjszakai műszakban dolgozókat. A vizsgálat megkezdése előtt minden beteget megtanítottak otthoni saját vércukor ellenőrzésre. Mindezek mellett részletesen ellenőrizték a betegek energia-egyensúlyának összetevőit (bazális anyagcsere foka, napi energiabevitel), valamint természetesen a testsúly alakulását.

Mindkét csoportban a szénhidrát-anyagcsere egyformán significans mértékben javult az 1 év során. A metformint is kapók inzulinszükséglete 47%-kal csökkent a kizárólag inzulinnal kezeltekhez viszonyítva. A leptinkoncentráció növekedett jelentős mértékben, de ezt a metformin hozzáadása significansan nem befolyásolta. Ami a testsúlyváltozást illeti, mindkét csoportban súlynövekedést figyelhettek meg, ez azonban 49%-kal kevesebb volt a metformint is kapók között. A testtömeg-index növekedése ugyancsak jelentősen kevesebb volt (53%) azokban, akik metformin kezelésben is részesültek. A test zsírtartalma mindkét csoportban növekedett, de a metformin hozzáadása ezt a növekedést mérsékelte. A bazális metabolismus aránya és a glucosuria azonos volt mindkét csoportban induláskor is és 1 év után is, de a metforminnal is kezeltek között az energiabevitel jelentősen csökkent, a másik csoportban viszont nem változott. A metformin testsúlyt redukáló hatása mindemellett nem teljesen ismert, a 2. típusú diabetesesek súlygyarapodását több tényező befolyásolhatja (testi aktivitás, thermogenesis, a glycaemiás controll javulásának nagysága, maga a súlygyarapodás foka, a diétás táplálkozás stb.).

Az elért eredmények alapján a szerzők javasolják, hogy a metformin hasznos tulajdonságait célszerű felhasználni a 2. típusú diabeteses inzulinterápiájában.

Iványi János dr.

Hematológia

Coronaria stent műtétet követő ticlopidin terápia okozta thromboticus thrombocytopeniás purpura incidenciája és klinikai lefolyása. Steinhubl S. R. és munkatársai (Dept. of Cardiology, Wilford Hall Medical Center, 2200 Bergquist Dr., Lackland Air Force Base, San Antonio, TX, 78236-5300, USA): JAMA, 1999, *281*, 806–810.

1995 óta az aszpirin + ticlopidin kombinációt rutinszerűen alkalmazzák stent műtétek után, hogy a stent thrombosisát megelőzzék. A szerzők egyéves periódus alatt, 63 centrum, 43 322 betegének kórlefolyását áttekintve a coronaria stent műtétet követő ticlopidin szedés okozta TTP incidenciáját 0,02%-nak találták, mely egyrészt ötvenszeres rizikót jelent az átlag populációhoz képest, másrészt évente mintegy 50–200 életveszélyes szövődményt Észak-Amerikában. Úgy tűnik, hogy a ticlopidin terápia lerövidítésével a kockázat nem csökkenthető. A ticlopidinnel azonos hatásmechanizmusú, de tőle egy carboxymethyl csoporttal különböző clopidogrel azonban ígéretesnek látszik, a hatásosságára és biztonságos alkalmazhatóságára irányuló prospektív vizsgálatokat már elindították. A TTP mortalitás csökkentése szempontjából a ticlopidint szedő betegek tájékoztatásának, rendszeres vérképellenőrzésének és baj esetén az azonnali plazmaferezis bevezetésének van jelentősége.

Király Ágnes dr.

Endoszkópia

Ismételt endoscopos kezelés szemben a sebészivel, ismételten vérző – először endoscoposan kezelt – ulcusos betegeknél. Lau, J. Y. W. és mtsai (Dept. of Surgery, Prince of Wales Hospital, Shatin, Hongkong, Kína [Dr. S. C. Sydnei Chung]): N. Engl. J. Med., 1999, *340*, 751–756.

Gastroduodenalis fekélyből vérző betegeknek azt a csoportját vizsgálják a szerzők – azonos kautélák mellett – két hongkongi kórházban, akiknél eredménytelen endoscopos vérzéscsillapítást követően újabb endosco-

pos kezelés, illetve sebészeti beavatkozás történt.

Negyven hónap alatt 3473 fekélyvérzőből újravérzett a kórházi kezelés alatt 1169 (34%). Az utóbbi csoportban vált indokolttá a kombinált endoscopos vérzéscsillapító (epinephrin injektálás + thermocoagulatio) kezelés. 17 esetben a therapia teljesen eredménytelen volt, azonnal műtétre kerültek. 100 beteg esetében néhány napon belül újravérzés jelentkezett. Közülük 48 esetben újabb endo-therapia történt, míg 44 esetben műtét. (7 betegnél carcinomát találtak, egyet cardiogen történés miatt zártak ki a study-ból.)

Az endoscopizált és operált csoport paraméterei lényegében hasonlatosak voltak életkor, nemi arányok, a fekély nagysága és lokalizációja tekintetében. Az anaesthesiologiai scoring systemában (ASA) az I. csoportban több volt a műtét, a II-ben kevesebb, míg ASA III–IV-ben azonosak voltak az arányok. NSAID rendszeres szedése gyakrabban szerepelt az endoscopizáltak anamnesisében.

A 48 endoscopos kezelésen átesett beteg közül további kezelést nem igényelt 35. 11 beteg került műtétre a kezelés eredménytelensége miatt és 2 a thermocoagulatio okozta perforatio miatt sürgősséggel. Ebben a csoportban 5 beteg halt meg, valamennyi az operált 13 közül került ki.

Az eleve operált 44 beteg közül nyolcat vesztettek el.

Szövődmény az endoscopos csoportban 22 volt (de ebből 12 azoknál, ahol műtét történt), míg az eredendően operáltaknál 28. Az intenzív osztályon töltött napok száma és transzfundált vér mennyisége mk. csoportban azonos volt.

Külön megvizsgálták az endoscopizált betegcsoportot abból a szempontból, hogy milyen prediktív tényezők fedhetők fel azoknál, akik végül is műtétre kerültek ismételt vérzés, vagy az endoscopos kezelés eredménytelensége miatt (csak a különbségek kiemelve!).

A nagy esetszámot tartalmazó közlemény conclusiója az, hogy a gastroduodenalis fekélyvérzések *endoscopos therapiája* – raritásoktól eltekintve – *elsőként preferálandó.*

Kétségtelen, hogy az ismételt vérzés a későbbiekben – mintegy 25–35%-ban – műtétet követel. Ez egyúttal magában hordozza az endoscopián

	Endoscopos csop. (%)	Endoscopia majd műtét csop. (%)
Társbetegség	63	100
Coagulopathia	9	18
Ulcus 2 cm átm. felett	14	45
High risk ulcer	20	36
Gyomor kisgörb.	6	18

átesett beteg rendkívül gondos observatióját, hogy a műtéti indikáció felállítása ne késlekedhessék.

Fentieket támasztja alá a közlemény két legfontosabb adata. A szövődmények száma 21%-kal, a mortalitásé pedig 7,5%-kal volt alacsonyabb az endotherapiával indított csoportban (beleértve azokat is, akiknél a műtét ultimum refugiumként nem volt elkerülhető), mint az eleve sebészileg kezelteknél.

[Ref.: Sajnálatos, hogy a hazai gyakorlatban még mindig nem alakult ki egységes szemlélet abban a vonatkozásban, hogy a gastroduodenalis vérzéssel kórházba szállított beteg kezelése és observálása hol, melyik osztályon történjék. Financiális problémák súlyosbítják a döntést. Belgyógyászat, intenzív osztály vagy a sebészet vállalja-e fel a költséges kezelést? Szakmai állásfoglalások születtek ugyan, de azok értelmezése kinek-kinek a szájaíze szerint zajlik. Egy biztos, a helyi tényezők figyelembe vételével a legjobb kezelési lehetőséget kell biztosítani a betegeknek ebben az életet súlyosan veszélyeztető kórképben.]

Sugár István dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

X-hez kötött recessiv öröklődésű vesekövesség: esetbemutatás és a gyermekkori diagnosis. Schurman, S. J., Norden, A. G. W. és Scheinman, S. J. (All Children's Hospital 801 Sixth St. Petersburg, FL 33731, USA): J. Pediat., 1998, *132*, 859.

Egy nagy amerikai családban írták le nemrég az X-hez kötött recessiv öröklődésű nephrolithiasist (XRN). Recurráló vesekövesség, nephrocalcinosis és progressiv veseelégtelenség jellemzi. Klinikailag hasonlít a Dent-betegséghez, az X-hez kötött recessiv öröklődésű hypophosphataemiás rachitishez és a japán gyermekeken leírt, alacsony molekulasúlyú proteinuriával járó hypercalciuria syndromához. A szerzők proteinuriás, microhaematuriás fiú testvérpárt ismertetnek, kiknek családjában veseelégtelenség fordult elő.

A négy- és ötéves fiú proteinuriája és microhaematuriája szűrővizsgálatkor derült ki. A családi anamnesisben az anyai nagyapa és egy unokatestvér recurráló vesekövesség után kialakult veseelégtelensége szerepel. Idősebb fiútestvérüknek ismételten volt veseköve. Ultrahangvizsgálattal a vesepiramisok mindkét betegen echogenek voltak, a nephrocalcinosisnak megfelelően. Microhaematuriát, hypercalciuriát, proteinuriát, enyhén emelkedett 1,25 dihydroxy D-vitamin-szintet találtak náluk. A serum P és a maximális tubularis foszfát reabsorptio a normális alsó határán volt. Az alacsony molekulasúlyú fehérjék kiválasztása jelentősen emelkedett volt. Egyéb laboreltérést nem találtak. A parathormon szintje és a 25 hydroxy D-vitamin-szint normális volt. A csukló röntgenfelvétel nem utalt rachitisre.

A családi anamnesist csak részlegesen tudták felvenni. Az anyai ükapának többszörös veseköves epizódjai voltak. A nagyapának 20 éves korában a katonaságnál microhaematuriát találtak. Később többször volt veseköve. Fokozatosan alakult ki veseelégtelensége. Haemodialysálták, majd transplantálták. Fertőzéses szövődmények miatt halt meg. A nagyapa egyik fiútestvérét proteinuria miatt szerelték le a katonaságtól. 30 éves korában, vesekő műtéti eltávolítása után halt meg. A nagyapa másik férfitestvére többszörös vesekövesség után, 30 éves korában halt meg, haemodialysálták. A probandok egyik férfi unokatestvére 5 éves korában proteinuriás és microhaematuriás volt. Többszörös vesekövesség után, 27 éves korában transplantálták. Idősebb fiútestvérük microhaematuriás és proteinuriás volt, 9 és 14 éves korában veseköve volt, azóta nem tudnak róla újabb adatot. Másik két fiú unokatestvérük microhaematuriás és proteinuriás. Az egyiknek haemolyticus uraemiás syndromája volt kisgyermek korában, gyógyult. Vesebiopsiát végeztek nála, a szövettan

nem utalt Alport-syndromára. A két unokatestvér 14 és 16 éves, veseműködésük normális, nincs vesekövük, sem nephrocalcinosisuk. Alacsony molekulasúlyú fehérje ürítésük emelkedett (alfa$_1$-microglobulin/creatinin 57,6, ill. 27,8 a normális 0,1–2,2 helyett, retinolkötő fehérje/creatinin 25,850, ill. 13,510, a normális 1–24,5 helyett). A család nőtagjai egészségesek.

A két probandus a CLCN5 génjén (chloride channel number 5 gén) missense mutatiót találtak: egy G–T báziscserét, ami az 57. codonban valin helyett glicin substitutiót eredményezett, gátolva a chlorid csatorna aktivitását. Az elérhető családtagokon elvégezték a restrictiós enzym analysist erre a mutatióra. A három fiú unokatestvér X chromosomájában jelen volt a mutatió, az egyik leány unokatestvér és a probandok anyja heterozygota a mutatióra nézve.

Az XRN primer tubularis abnormalitás. Egy családban az alacsony mólsúlyú proteinuria glycosuriával és aminoaciduriával együtt jelentkezett, ami proximális tubulus károsodást jelent. A mutatio a chlorid csatorna génjét érinti, nem ismert, miért a vesetubulusban okoz betegséget. Még nem ismert, hogy a CLCN5 gén különféle mutatiója hasonló vagy különböző kórképeket okoz-e? A Dent-betegségben és az X recessiv hypophosphataemiás rachitisben rachitis van, a Japánban leírt alacsony mólsúlyú proteinuriában a hypercalciuria és nephrocalcinosis nem vezetett veseelégtelenséghez (bár még rövid a követési idő). Ezen kórképek között több hasonlóság, mint a különbség, lehetséges, hogy egy betegség variánsai. A nephrolithiasis és neophrocalcinosis proteinuriával és microhaematuriával és pozitív családi anamnesissel férfiakban XRN-re utal. Gyermekekben még normális a vesefunkció, és az eddig közölt (ezzel együtt négy) családokban egy családon belül is változó a nephrolithiasis és nephrocalcinosis jelenléte. A családi anamnesis sem mindig informatív. Ezért bizonytalan lehet a diagnosis. A vesebiopsia kizárja a glomerulonephritist, egyébként nem diagnosztikus értékű. Az eddig ismert eseteken már 3 éves kortól mindig jelen volt a microhaematuria, proteinuria és hypercalciuria. Bár az alacsony mólsúlyú proteinuria nem specifikus erre a betegségre, az eddigi betegeken mindig megtalálták. Az alfa$_1$-microglobulin ürítése a normális 10–20-szorosa, a béta$_2$-microglobuliné a normális 100–200-szorosa, a retinolkötő proteiné a normális 1000–2000-szerese volt az XRN-ben szenvedő férfi betegekben. Ha az alacsony mólsúlyú proteinek kiválasztása feltűnően megemelkedik, nagyon valószínű az XRN diagnózisa. A CLCN5 gén mutatiójának kimutatása megerősíti a diagnózist. A genetikai szűrés fáradságos, mert eddig a CLCN5 gén 19 féle mutatióját írták le 22 családban.

Ha valakinél proteinuriát és microhaematuriát találunk, vese ultrahangvizsgálat és az alacsony mólsúlyú fehérjék kiválasztásának vizsgálata szükséges. A thiazid diureticumok csökkentik a vesekőképződés esélyét idiopathiás hypercalciuriában, de nem ismert hatásuk XRN betegek kőképzésére és a betegség lefolyására. Talán a CLCN5 gén funkcionális szerepének tisztázása megadja majd az optimális kezelés kulcsát.

Jójárt György dr.

A vassal dúsított tápszerrel függ össze, hogy a belvárosi kerületekben mérséklődött a csecsemők psychomotoros retardatiója: randomizált tanulmány. Williams, J., Wolff, A., MacDonald, A., Aukett, A. és Booth, I. W. (I. W. Booth, University of Birmingham, Inst. Child Health, Birmingham, B4 6NH): BMJ, 1999, *318*, 693.

Az angol városok belső kerületeiben élő, 6 év alatti gyermekek 10–30%-a vashiányos anaemiás. Összefüggést találtak a vashiányos anaemia és a fejlődésbeli elmaradás között. A vas pótlása randomizált tanulmányokban arra utal, hogy a vashiány az elmaradás oka. Jelen tanulmányban azt vizsgálták, hogy a tehéntej helyett adott, vassal dúsított tápszeren jobban fejlődnek-e a 6–18 hónap közötti gyermekek.

Birmingham egyik belvárosi körzetében élő 567, hat-nyolc hónapos csecsemő közül 116 kapott tehéntejet. Anyjukat felkérték a tanulmányban való részvételre. A koraszülötteket nem vették be a tanulmányba. Randomizálták a résztvevőket, felük továbbra is tehéntejet kapott, másik felük vassal dúsított tápszert. 18 hónap után a vassal dúsított tápszert evők is tehéntejet kaptak tovább. Belépéskor, 18 és 24 hónapos korban haematologiai, antropometriai és Griffith-skála szerinti fejlődési vizsgálatot végeztek. Kizárták azokat, akiknek haemoglobin értéke 90 g/l alá csökkent. A tápszert ingyen adták, akik tejet ettek, azok anyjának napi fél liter tej árát térítették. A mellékelt táblázatból kiderül, hogy a tápszer nemcsak vasban, de rézben és néhány vitaminban (pl. D-vitamain) is gazdagabb volt. A Griffith-skála az általános fejlődést értékeli, öt fő alskálában: lokomotor, személyi és szociális, hallás és beszéd, szem és kéz coordinatio és teljesítmény (manipulatio és pontosság). Öt gyakorlott személy értékelte a fejlődési skálát, ők vakon végezték a vizsgálatokat.

A vizsgálat kezdetekor a tehéntej csoportban 16% volt az anaemiás, a tápszeresben 13%. 18 hónapos korban 33, ill. 2%, 24 hónapos korban 26, ill. 0%. Hasonló különbséget találtak a serum ferritin koncentrációban is.

A Griffith-féle általános fejlődési pontrendszerben a vizsgálat kezdetekor nem volt különbség. 18 hónapos korban a tehéntejes csoportban 8,3 ponttal csökkent a pontszám, a tápszeres csoportban 6,7 ponttal. 24 hónapos korra a tehéntejes csoportban további 6,4 ponttal csökkent a pontszám, a tápszeres csoportban pedig 2,6 ponttal. A csökkenés mértéke 24 hónapos korban significansan nagyobb volt a tehéntejes csoportban ($p = 0,02$). Nem volt lineáris összefüggés a haemoglobinérték és a fejlődési score között, de általában a tehéntejjel tápláltak voltak vérszegényebbek, és ők fejlődtek gyengébben. Mindkét csoport megfelelően nőtt.

A tanulmány szerint a rossz szociális körülmények között élő, 7–18 hónapos csecsemők vashiányos anaemiáját megelőzi, fejlődésbeli elmaradásukat mérsékli a vassal dúsított tápszer. Bár a tápszer nemcsak a vastartalomban különbözött a tehéntejtől, a szerzők a vas hatását tartják a legkézenfekvőbbnek. Mások csak átmeneti javulást láttak a fejlődésben a vas hatására. Ezt azzal magyarázzák a szerzők, hogy mások később, 9 hónapos korban kezdték adni a vasat.

Tanulmányuk igazolja, hogy rossz szociális körülmények között elmarad a gyermekek fejlődése. Ez az elmaradás részben a gyenge táplálás

következménye. Rossz szociális körülmények között az anaemia is gyakori, a vaspótlással javítható a fejlődés és az anaemia is. Azon csecsemők számára, akiknek anyja nem tud vagy nem akar szoptatni, 18 hónapos korig a vassal dúsított tápszert tartják a legmegfelelőbb tápláléknak.

[Ref.: Sok tanulmány viszonylag ritka betegségből is több tízes sorozatot dolgoz fel. Ehhez képest kissé kevésnek tűnik az esetszám egy ilyen mindennapos probléma vizsgálatára. Nehezen érthető, miért pont a tápszer vassal dúsítását tartják a legmegfelelőbb vaspótlásnak? Kevéssé valószínű, hogy a rossz szociális körülmények között élők a jóval drágább tápszert fogják vásárolni gyermekeiknek. Azt is nehéz megérteni, miért adtak tápszert az egyik csoportnak és pénzt a másiknak? Ahogy én a rossz szociális körülmények között élőket ismerem, nem biztos, hogy tejet vesznek a pénzen. Ha már vassal dúsított tejet adtak vaspótlásra, a kontrollcsoportnak hasonló, de nem vassal dúsított tápszert kellett volna adni.]

Jójárt György dr.

Amerika: ahol megölik a gyermekeket. Krug, E. G., Dahlberg, U., Rosenberg, M. L., Hammond, W. R. (Center for Disease Control and Prevention Atlanta, GA 30341-3724 USA): J. Pediat., 1998, *132*, 791.

Egy nyolcadik osztályos fiú leveléből: „Húsz éve a gyerekek attól féltek, hogy rossz jegyet kapnak. Most attól félnek, hogy megölik őket. Én is félek, nem akarok meghalni..." A fiatalok közötti erőszakra nagy figyelmet kezdenek fordítani a médiában és a tudományos irodalomban. A gyermekek közötti erőszak viszont csaknem észrevétlen maradt. 1950 óta megháromszorozódott a megölt 15 év alatti gyermekek száma, az öngyilkosok száma pedig meghatszorozódott. Az Egyesült Államokban naponta 5 gyermeket ölnek meg, beleértve az öngyilkosokat is. 1995-ben az 1–4 évesek között a negyedik leggyakoribb halálok volt gyilkosság. Az 5–14 évesek között a harmadik volt, az öngyilkosság pedig az ötödik. Összehasonlították az USA és 25 másik fejlett ország adatait a 15 év alattiak erőszakos haláláról. A gyilkosság áldozatainak száma 5-ször nagyobb volt az Egyesült Államokban (2,57/100 000 versus 0,51). Az öngyilkosság kétszer volt gyakoribb (0,55–0,27). Az összes lőfegyver okozta halál 12-szer volt gyakoribb (1,66–0,14). A lőfegyverrel elkövetett gyermekgyilkosság 16-szor volt gyakoribb (0,94–0,06), a lőfegyverrel elkövetett öngyilkosság 11-szer (0,32–0,03), a nem szándékos, lőfegyver okozta halál pedig 9-szer volt gyakoribb (0,36–0,04). *(Ref.: Nem közölnek olyan adatot, hogy kik és miért követték el a gyilkosságokat.)*

Rizikófaktorok: A fejlett országokban végzett vizsgálatok összefüggést mutattak a gyermekgyilkosság és az állam alacsony szociális kiadása között. További rizikófaktorok: a magas válási arány, a tinédzser anyák magas aránya, az etnikai, nyelvi heterogenitás, gazdasági stressz, ami a női munka kényszerével jár, az erőszak társadalmi elfogadottsága. A fejlett országok közül az USA-ban a második legalacsonyabb a szociális kiadás a költségvetés százalékában. Az USA-ban a legnagyobb a válások aránya és itt a legösszetettebb etnikai, nyelvi szempontból a lakosság. Itt a legnagyobb a különbség a gazdagok és szegények jövedelme között, illetve itt a legnagyobb a szegénységben élő gyermekek aránya. Ugyancsak a legnagyobb a lőfegyver tulajdonosok aránya.

A vizsgálat csak a halálos végű erőszakos cselekedeteket értékeli. Keveset tudnak a 15 év alattiak öngyilkosságának okairól.

Mit lehet tenni? A legfontosabb, hogy felismerjük: az erőszak megelőzhető, nem szükségszerű velejárója a modern társadalomnak. Az első lépés: felmérni a probléma nagyságát, jellegét. Az Egyesült Államokban a gyermekgyilkosság nagyobb probléma, mint a hasonlóan fejlett, más országokban. Tanulmányozni kell a rizikófaktorokat és az erőszak okát. Meghatározni és kísérleti tanulmányban (pilot study) tanulmányozni a teendőket, a legsikeresebb preventív módszereket pedig széles körben alkalmazni kell.

Mit tehet a gyermekorvos az erőszak megelőzése érdekében? A családon belüli erőszak korai felismerésével (beleértve a partnerrel szembeni erőszakot is), a szülők és a fiatalok nevelésével, tanácsadással preventiót végezhet. Ismertek a gyermekbántalmazás, hanyagolás jelei. Brosúrákkal, a váróteremben lejátszott videofelvételekkel fel lehet hívni a fiatalok, családtagok figyelmét az erőszak veszélyére. A veszélyeztetetteket gyakrabban kell látogatni, psychologust, szociális munkást is be kell vonni. A szülők figyelmét fel kell hívni, hogy mérsékeljék gyermekeik kihívó agresszív viselkedését, de ők se viselkedjenek így. Idejében vegyék észre a depressio jeleit, a kábítószer-fogyasztást, az elmebetegséget és az antiszociális magatartást. El kell mondani, hol kaphatnak segítséget, ha ilyet észlelnek. Bár a gyermekorvosok sok baleseti veszélyforrásra hívják fel a szülők figyelmét, felmérés szerint csak a szülők 55%-át világosították fel az autók gyermekülésének hasznáról, 48%-át a kerékpáros sisakéról, 30%-ot a fegyelmezésről, elnáspángolásról, 19%-ot a füstjelzőkről és csak 11%-ot a lőfegyverek veszélyéről. A gyermekorvosok azt hitték nincs is lőfegyver az általuk ellátott családban, holott 28%-uknak volt. Más felmérésben a gyermekes családok 33%-ában volt lőfegyver. Egy felmérés szerint a lőfegyvert tartó családok 61%-ában legalább egy fegyver nem volt elzárva, 15%-ban legalább egy fegyvert töltve tartottak és 7%-nál legalább egy töltött fegyvert nem zártak el. Gyűjteni kellene az adatokat a szándékos, nem halálos sérülésekről.

Harminchárom államban már működik a gyermekhalálozást vizsgáló csoport. Adatokat gyűjtenek azokról a gyermekekről, akiknek halálát az orvos gyanúsnak találta. Több civil szervezetnek és az Amerikai Gyermekorvos Akadémia egy munkacsoportjának is van erőszak ellenes programja. Az amerikai gyermekgyógyászok már értek el sikereket a gyermekbalesetek megelőzésében: elérték, hogy az autókba gyermekülések kerüljenek, az úszómedencék köré korlátokat emeljenek és hogy a játékok biztonságosabbak legyenek.

Két korábbi repülőgép baleset nagy port vert fel a sajtóban és a törvényhozásban. Előbb 120, majd 230 személy halt meg és szigorították a biztonsági intézkedéseket. Az Egyesült Államokban évente nyolc repülőgépnyi gyermek hal meg erőszakos halállal. El kellene érni, hogy a gyermekek a földön is akkora biztonságban legyenek, mint a levegőben.

Jójárt György dr.

Dermatológia – Venerológia

A lábszár cellulitisének kezelése és morbiditása. Cox, N. H., Colver, G. B., Paterson, W. D. (Depts. Dermatol, Cumberland Infirmary Carlisle and Chesterfield UK): J. R. Soc. Med., 1998, *91*, 634–637.

A rossz közérzet, láz, lábszár duzzanata, s az itt jelentkező ascendáló jellegű gyulladás jellemzik a cellulitis (továbbiakban: c.) klinikai képét. A kórkép multidisciplinaris, mivel az általános orvos, dermatológus, orthoped sebész stb. találkozhat vele. Túlnyomó többségben a streptococcusok a kórokozók. Az esetek többségében ki kell zárni a mély vénás thrombosist, lymphoedemát, myositist és fasciitist.

A szerzők 92 beteg (38 férfi és 54 nő) adatait keresték ki és dolgozták fel; a betegek életkora 24–93 év között volt (átlag: 67 év). A kórházba való kerülés átlagosan 10 nap volt a tünetek megjelenésétől számítva. A 92 betegből 50-nek nem volt rossz közérzete, lázas állapota, de 31 betegnek súlyos lokális tünetei jelentkeztek. A kórokozóknak a szervezetbe való jutásához szolgáló ún. belépési kapu 51 beteg esetében volt: interdigitalis tinea pedis, helyi sérülés, a lábak vagy lábfej ekzemája, lábszárfekély szerepeltek. A beküldött bacteriologiai vizsgálatok között streptococcusok, staphylococcusok, valamint kevert bacteriumtörzsek voltak láthatók. Az AST-értékek között egyenlő számú normális és emelkedett értékek fordultak elő.

A therapia keretében 52 beteg iv. flucloxacillint és 43 beteg benzylpenicillint kapott. Az antibiotikum kezelés a kibocsátás után átlagosan 14 napig tartott. Csak 4 beteg kapott 4 hétig vagy még ezt meghaladó kezelést.

A dolgozat hangsúlyozza, hogy a c. súlyos megbetegedés és indokolt mindenképpen a kórházi kezelés. A lázas állapot oldódása és a folyamatos gyulladásos tünetek jelenléte közötti dichotomia az immunológiai reactivitásnak, a nyirokerek károsodásának, vagy a streptococcusoknak az exotoxin-, ill superantigen termelésének tulajdonítható. A szerzők hangsúlyozzák a streptococcusoknak, a lymphoedemának és az interdigitalis mycosisnak a jelentőségét. A recidíva megelőzésére indokolt a hosszú penicillin kezelés, valamint a helyi interdigitalis antimycoticus therapia mellett javasolt a lábszáron a spec. harisnya viselése; ezek a tényezők mind csökkentik a gyulladásos folyamat ismétlődésének a lehetőségét.

[Ref.: A c. és az erysipelas között nincs lényegi különbség. Mindkettőnek a Streptococcus beta haemolyticus a kiváltója és a therapia is ugyanaz mind a kettőben. A c. az angol nyelvterületen használatos elsősorban és a bőr subcutan rétegének a gyulladását értik alatta, amit mi erysipelas gangraenosumnak nevezünk. A terminológia látnivalóan nem egységes és még modern angolnyelvű kézikönyvekben is látni ábrákat: „Cellulitis/erysipelas" aláírással.]

Schneider Imre dr.

Vékonyabbak-e az orvosok által felfedezett melanomák? Epstein, D. S. és mtsai (Depts of Dermatology and Surgery, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore): JAMA, 1999, *281*, 640.

Melanomás betegek esetében, ha nincs metastasis, a Breslow-féle tumorvastagság jelenti a legfontosabb prognosztikai faktort. A szerzők a baltimore-i Johns Hopkins Egyetem melanoma centrumában 1995 és 1997 között észlelt, regionalis vagy szisztémás metastasis tüneteit nem mutató melanomás betegek adatait dolgozták fel. Összesen 102 primer cutan melanomás beteg alkotta a vizsgált csoportot, akik között 47 férfi és 55 nő volt.

A vizsgált személyek $^2/_3$-a rendelkezett felsőfokú végzettséggel, míg 9%-uk nem végezte el a középiskolát. 16 beteg esetében a családi anamnesis pozitív volt melanoma szempontjából és 4 betegnél korábban már észleltek primer cutan melanomát.

A betegeket megkérdezték arról, hogy ki fedezte fel betegségüket. 55%-ban saját maguk észlelték a bőrtüneteket, 24%-uknál orvosok fedezték fel a betegséget, míg a többi beteg esetében a házastársuk (12%), illetve mások vették észre a bőrelváltozásokat. Szignifikáns különbség mutatkozott a férfiak, illetve nők által saját magukon felfedezett primer cutan melanomák számában (40%, illetve 67%). Férfiak esetében a betegséget 26%-ban a házastársuk fedezte fel, azonban a nők esetében egyetlen alkalommal sem a férjük észlelte a tüneteket.

Mind a férfiak, mind a nők között körülbelül hasonló arányban fordultak elő orvosok által felfedezett melanomák (26, illetve 22%). A magasabb iskolai végzettségű személyeknél nagyobb volt az orvosok által felfedezett tumorok aránya. A látható helyeken (fej, karok, láb, mellkas) lévő daganatokat természetszerűleg nagyobb arányban fedezték fel maguk a betegek. Az orvosok által felfedezett melanomák hamarabb kerültek kimetszésre, mint a betegek által észlelt elváltozások és a műtéttel való késlekedés a daganat vastagságának növekedését eredményezte. Az életkorral a primer melanomák vastagsága is nőtt a vizsgált csoportban. A 60 évnél idősebb betegeknél az átlagos tumorvastagság 1,6 mm volt, míg ugyanez az érték a 40 évnél fiatalabb betegek esetében 0,49 mm-nek bizonyult. A magasabb iskolai végzettségűeknél a tumor vastagsága kisebb volt, mint a középiskolát vagy általános iskolát végzettek esetében.

A szerzők szerint a magasabb iskolai végzettséggel rendelkezőknél azért volt magasabb az orvosok által felfedezett melanomák aránya, mert ezek a személyek gyakrabban fordultak orvoshoz tanácsért. Az eredmények megerősítik azt a hipotézist, hogy a betegek vagy más nem orvosok által észlelt daganatokkal összehasonlítva, az orvosok felfedezte melanomák vastagsága kisebb. Az adatokból egyértelmű az is, hogy vékonyabb daganatokhoz olyan faktorok kapcsolódnak, mint a fiatalabb életkor, magasabb iskolai végzettség és a tumor felfedezésétől a kimetszéséig eltelt idő rövidsége. A szerzők szerint a bőr minden orvos által elvégezhető, rutinvizsgálata a korai, jó prognózisú elváltozások felfedezését segíti.

Sebők Béla dr.

Szerzett immundefektus (AIDS)

Antiretroviralis kezelést követő focalis Mycobacterium lymphadenitis. Schwietert, M. és mtsa (Med. Universitäts-Poliklin. Kantonspital, Basel): Dtsch. med. Wschr., 1999, *124*, 45.

A 31 éves homosexualis férfi HIV pozitivitását 7 éve állapították meg. Előzményében herpes zoster, oralis candida fertőzés és leukoplakia szere-

pelt. Hőemelkedést és gyengeséget leszámítva panaszmentes volt.

Az enyhén leromlott állapotú betegen szájnyálkahártya soort, axillarisan és inguinalisan apró, fájdalmatlan nyirokcsomókat észleltek. A CD4 lymphocyták száma csökkent, a plasma HIV-RNA mennyiség növekedett. Lymphopeniát, hypochrom anaemiát és hypergammaglobulinaemiát is megfigyeltek. A CMV-IgG antitest vizsgálat pozitív volt.

A vizsgálatok előrehaladott HIV-fertőzésre utaltak, ezért nucleosid-analog Zerit, protease-gátló Sanquinir és Ritonavir kezelést kezdtek. Egy hónap múlva hányinger, hányás, hasi fájdalommal kísért vizes hasmenés, hidegrázás, láz jelentkezett. A széklet és vér bakteriológiai vizsgálat – beleértve a mikrospórákat és CM-fertőzést is – negatív volt.

A has CT-vizsgálata retroperitonealis és mesenterialis nyirokcsomómegnagyobbodást derített ki. Tenyésztéssel a székletben és vérben saválló pálcákat (Mycobacterium avium) találtak. A nyirokcsomó-biopszia megerősítette az atípusos Mycobacterium infekciót.

A gyógyszeres kezelés elhagyása után a beteg állapota, a gyulladásos jelenségek javultak. A tenyésztés eredményének ismeretében tuberculostaticus therapiát, Retrovir és Indinovir formájában újabb antiretroviralis kezelést kezdtek. Leukopenia miatt a Retrovir elhagyására kényszerültek, majd gyógyszerinterakcióra gondolva az Indinavir adagját is csökkentették.

A kombinált kezelés bevezetése után a láz és hasmenés megszűnt, a beteg hízott, a lymphocytaszám normalizálódott, a gyulladás laboratóriumi mutatói regrediáltak. Az első antiretroviralis kezelés kezdete után 8 hónappal a HIV aktivitás jelei újból jelentkeztek, ezért protease-gátló Indinavir kezelést alkalmaztak, melynek hatására azonnal láz, hasi fájdalom és hasmenés lépett fel.

A CT-vizsgálat ismét retroperitonealis lymphadenopathiát, a szövettan granulomatosus lymphadenitist – PAS-pozitív pálcákkal – mutatott. Ezt követően 4 komponensű tuberculostaticus therapiát alkalmaztak, prednisolonnal kiegészítve. E módszerrel az előrehaladott HIV-fertőzést kísérő opportunista infekciót sikerült leküzdeni. A klinikai állapot javulása mellett a keringő vírusmennyiség is csökkent.

A szerzők a kombinált antiretroviralis kezelést kísérő panaszokat előbb gyógyszerintoleranciával magyarázták, a nyirokmirigy tbc később igazolódott. A HIV-ellenes készítmények változtatásával, protease-gátló gyógyszer alkalmazásával az immunstatus is javult.

Mások tapasztalatával egyezően azoknak a HIV-fertőzötteknek az életkilátásai, akiknek a CD4 sejtszáma < 50 mm^3 és Mycobacterium avium infekcióban is szenvednek, tuberculostaticus kezeléssel jelentősen javíthatók.

Holländer Erzsébet dr.

Intenzív betegellátás

Aerob Gram-negatív baktériumok antibiotikum-érzékenysége 5 európai ország intenzív osztályain. Hanberger, H. és mtsai (Department of Infectious Diseases, University Hospital, Linköping, Svédország): JAMA, 1999, *281*, 67–71.

Az európai országok intenzív terápiás osztályaira (ITO) felvett betegek több mint 20%-ánál kialakul egy, az ITO-n szerzett fertőzés. 1990 óta pedig számos ország ITO-ján kimutatták, hogy a Gram-negatív baktériumok csökkent antibiotikum-érzékenysége igen gyakori (Franciaországban, Belgiumban, Németországban, Hollandiában, az USA-ban és Svédországban).

Ennek a vizsgálatnak a célja az volt, hogy az aerob Gram-negatív baktériumok antibiotikumokkal szembeni rezisztenciáját vizsgálják Európa különböző országainak ITO-n fekvő betegeinél (Belgiumban, Franciaországban, Portugáliában, Spanyolországban és Svédországban). Laboratóriumi módszerként a legkisebb, szaporodást gátló koncentráció (MIC) meghatározását használták. 8 antibiotikum esetében (amikacin, ceftazidim, ceftriaxon, ciprofloxacin, gentamycin, imipenem, piperacillin és piperacillin-tazobactam). A különböző laboratóriumok eredményének megbízható összehasonlítása érdekében 2 referenciatörzset is használtak (egy E. colit és egy P. aeruginosat).

Multicentrikus vizsgálat során 1994. júniusa és 1995. júniusa között ITO-ra felvett betegeknél izolált Gram-negatív baktériumok antibiotikum-érzékenységét vizsgálták Belgiumban 18 (vizsgált törzsek száma 1029), Franciaországban 40 (2205), Portugáliában 20 (1882), Spanyolországban 30 (1845) és Svédországban 10 (347) kórházban az ország különböző földrajzi pontjain. Összesen 7308 betegből 11 249 Gram-negatív baktérium törzset izoláltak, ebből az első vizsgálat során 9166 törzset.

A minták 42%-a a légutakból, 26%-a a vizeletből, 14%-a vérből, 11%-a a hasból és 7%-a a bőrfelszínről és lágyrészekből származott. Az egyes országokon belül kitenyészett baktériumtörzsek eloszlását áttekintő táblázatban mutatják be. Minden országban a legnagyobb gyakorisággal Enterobacteriaceae törzseket izoláltak (59%-ban), ezt követte a P. aeruginosa 24%-os gyakorisággal. Az Enterobacteriaceae törzsek közt leggyakrabban E. colit, Enterobacter, Klebsiella, Serratia, Proteus, Citrobacter törzseket és Morganella morganii-t találtak. A 2. táblázat jól áttekinthetően mutatja be az egyes törzseknél és országokban észlelt antibiotikum-érzékenység csökkenésének előfordulását, ill. azt a tényt, hogy az egyes országokban jelentős különbség mutatható ki néhány gyógyszer – kórokozó vonatkozásában.

Az antibiotikum-érzékenység csökkenése minden törzs és gyógyszer vonatkozásában a leggyakoribb a portugál ITO-kon volt, ezt követték a francia, spanyol, belga és svéd ITO-k mérési eredményei. Minden országban a leggyakoribb rezisztenciát a P. aeruginosa, Enterobacter törzsek, Acinetobacter törzsek és a Stenotrophomonas maltophilia mutatták.

Portugáliában és Franciaországban a Klebsiella törzsek ceftazidim iránti érzékenység-csökkenése igen magas volt (34, ill. 20%). A legaktívabb szer az amikacin és az imipenem volt. A ceftazidim iránti baktérium rezisztencia komoly problémát jelent. Ez feltehetően a chromosomalis 1 béta-laktamáz túlprodukciójával függ össze, mely a béta-laktám antibiotikumokat eltérő módon hidrolizálja, mint a carbapenemet. Az USA-ban az ITO-n izolált K. pneumoniae ceftazidim iránti rezisztenciája az 1990-ben mért 3,6%-ról 14,4%-ra nőtt 1993-ra. Egy 1990 és 1991-es vizsgálathoz képest nőtt a ciprofloxacin-rezisztencia az

Enterobacter törzseknél Belgiumban és Franciaországban.

A P. aeruginosa érzékenysége imipenemmel szemben alacsonyabb volt, mint ceftazidimre a jelen vizsgálatban mind az 5 országban. Az imipenem gyengébb hatását főleg a membránokon való csökkent áthatolásának tulajdonítják.

Az Acinetobacter törzsek és a S. maltophilia voltak a gyógyszerekkel szemben a legellenállóbbak. Egy spanyol tanulmány kimutatta, hogy az Acinetobacter fertőzések rendszerint az ITO-n szerzett fertőzések, így a törzsek multirezisztensek, súlyos fertőzéseket okozhatnak magas mortalitással.

Az ITO-n a multirezisztens törzsek további terjedését az infekció kontroll tevékenységek – mint szigorú kézfertőtlenítések, a rezisztens törzsekkel fertőzött betegek elkülönítése – előzhetik meg. Javasolják a kórházaknak, hogy online programmal kövessék az antibiotikum-érzékenység alakulását, így a kritikusan súlyos betegek multirezisztens törzsekkel történt fertőződésének morbiditása és mortalitása is csökkenthető. Az ITO-n a rezisztens törzsekkel való fertőzés lecsökkentésére hatásos stratégia kialakítása fontos klinikai és gazdasági probléma.

Bite Ágnes dr.

Az akut respiratorikus distressz-szindróma túlélőinek csökken az életminősége, összehasonlítván intenzív osztályos kontroll betegekéivel. Davidson, T. A., Caldwell, E. S., Curtis, J. R. és mtsai (Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, USA): JAMA, 1999, *281,* 354–360.

Az egészségfüggő életminőség köztudottan csökkent az akut respiratorikus distressz-szindróma (ARDS) túlélői között. A szerzők arra a kérdésre keresték a választ, hogy ez az egészségkárosodás pusztán az ARDS, vagy betegségük egyéb tényezőinek eredményeként jön-e létre.

A tanulmány tervezete prospektív, paralel, párosított vizsgálat volt, egy 411 ágyas első lépcsős („level I") trauma centrumban. A közölt tanulmány része egy átfogó ARDS kutatási programnak, mely lehetővé tette a betegek naponkénti szűrését. A 18 hónapig tartó vizsgálat során 73 ARDS túlélőhöz párosítottak olyan 73 intenzív ellátást túlélt traumás (n = 46) és szeptikus (n = 27) kontrollbetegeket, akik mindegyikénél fennállottak az ARDS kialakulásának rizikótényezői, s az „Acute Physiology and Chronic Health" (APACHE III) pontszámaik, valamint a sérülés súlyosságát jelző pontszámok („Injury Severity Score") alapján betegségük súlyossági foka is megegyezett.

A tanulmány végpontját két, erre a célra kifejlesztett kérdőív kitöltése jelentette, mely elsősorban az általános egészségi és a pulmonalis státuszra vonatkozóan tartalmazott kérdéseket. Az első kérdőív (SF-36) 8 témakörben, a második (SGRQ) 3 témakörben tartalmazott egy-egy kérdést. A kérdőíveket telefonon keresztül töltették ki, s a beszélgetéseket minden esetben ugyanaz a vizsgáló végezte, a betegséget követő 12 hónapon belül. Az ARDS-t túlélő betegek klinikailag és statisztikailag szignifikánsan rosszabb életminősége mutatkozott a kontrollokéval szemben: az SF-36 nyolc kérdése közül 7-ben és az SGRQ mindhárom kérdésében ($p < 0{,}001$).

Az egészségkárosodás legkifejezettebben fizikai teljesítőképességük csökkenésében és különböző légzéssel kapcsolatos panaszokban nyilvánult meg. Külön vizsgálva a traumás-ARDS és a szeptikus-ARDS párokat, mindkét esetben a teljes mintára jellemző, az imént leírt szignifikáns életminőségromlás volt megfigyelhető az ARDS-t túlélő betegek esetében.

Eredményeikből azt a következtetést vonták le, hogy az ARDS önmagában felelős a betegség utáni egészségfüggő életminőség romlásáért. Megjegyzéseik között tanulmányuk erényeként említik, hogy a mai napig ez az első, megfelelően kontrollált prospektív vizsgálat, mely hitelesen hasonlítja össze az ARDS-ben és egyéb intenzíves kórképben szenvedő betegek betegség utáni életminőségét.

Munkájuk kritikájaként az inzultus előtti általános egészségi állapot becslésének hiányát említik, valamint azt, hogy a két csoport (ARDS-kontroll) között 5 pont különbség mutatkozott az APACHE III alapján. Megállapítják továbbá, hogy az ARDS-t követő életminőség-romlás nem a gépi lélegeztetés, vagy a kórházi kezelés időtartamában, hanem valószínűleg az ARDS, ma még részleteiben ismeretlen patomechanizmusában keresendő.

Molnár Zsolt dr.

Extracorporalis membrán oxigenizáció (ECMO): Szükséges további leírás? (Szerkesztőségi közlemény.) Lowrie, L., Blumer, J. L. (Case Western Reserve University School of Medicine, Rainbow Babies and Childrens Hospital, Cleveland, OH, USA): Crit. Care Med., 1998, *26,* 1484–1486.

Az 1970-es évek végétől az ECMO-t, több mint 16 000 betegen (és több, mint 12 000 újszülöttön) alkalmazták. A kimenetelt illetően ma is folyik a vita. Nem valószínű, hogy valaha is létrejön a kérdést eldöntő kontrollált multicentrikus tanulmány.

Ennek hiányában hogyan lehet új kezelési módokról a hatékonyságot és biztonságosságot kimutatni? Létrehozták az Extracorporalis Életfenntartó Szervezet (ELSO) Regiszterét. Ez 1976-tól 1986-ig összesítve, azóta évi bontásban tartalmazza az ECMO-k adatait, a kezelés előtt, után, a lefolyást, szövődményeket, túlélést – az ELSO-hoz tartozó több, mint 100 ECMO központból. Ez az információk tárháza, amiből kinyerhető a sikeres és sikertelen esetek leírása és kiolvashatók e kezelés kritériumai.

A Regiszter adatait felhasználták a kimenetel különbségeinek demonstrálására a prae-ECMO dg.-k kezelés előtti és alatti sepsis, a megelőző lélegeztetés tartama és a szövődmények alapján. A Regiszter főleg a standardizálás hiánya miatt bírálható.

E számban *Becker és mtsai* összefüggést mutattak ki az újszülöttkori ECMO közben fellépő cardiovascularis szövődmények és a túlélés csökkenése között. A közlemény előnye a regiszterrel szemben, hogy a szövődményeket egységesen definiálja, mivel egyetlen központból származik, ahol a kezelés szempontjai is egységesek, továbbá, hogy nagyszámú beteg teljes kórtörténetét felöleli. A szerzők korrektül tárgyalják retrospektív adataik korlátait.

A Regiszter és más, egyetlen centrumból származó adatok már kimutatták a túlélés csökkenésének a kapcsolatát a mechanikai és a beteggel összefüggő szövődményekkel, bele-

értve a cardiovascularisokat is. *Beckerék* nemcsak ezt erősítették meg, hanem más számbajövő tényezőket is ellenőriztek (dg., műtét, ECMO tartama). Hiányzik tanulmányukból az ECMO előtti és alatti sepsis kérdése. A Regiszter szerint pozitív tenyésztés csökkenti a túlélést. A cardiovascularis szövődmények viszont a fertőzés markerei lehetnek.

Beckerék sem a túlélést nem definiálják, sem a halálokokat nem sorolják fel. A cardiovascularis szövődmények okozták-e a babák halálát vagy a szövődmények csak kifejezői (markerei) a betegség súlyosságának? Az ECMO-val támogatott légzésű újszülöttek meghalhatnak neurológiai katasztrófától vagy befolyásolhatatlan vérzéstől is. Hypertonia nem társult koponyaűri vérzéssel, de arrhythmiákkal és kábult (stunned) myocardiummal igen. Eszerint idegrendszeri károsodás és a csökkent túléléssel járó szövődmények között összefüggés van.

Mind az arrhythmiákat, mind a „stunned" myocardiumot reperfúziós zavar okozhatja. A serum laktát emelkedése összefügg az ECMO-val kezelt újszülöttek intracranialis vérzésével. A megfelelő perfúziót és oxigén kínálatot bele kell venni az ECMO alkalmazásának kritériumaiba, vagyis azt, ami hiányzik a hagyományos oxigenizációs index vagy az alveolo-arteriás O_2-grádiens kiszámításából. Egyre több beteg kerül a Regiszterbe „heveny állapotromlás" és „szívmegállás" javallatával, oxigenizációs index vagy $AaDO_2$ kiszámítása helyett. Ezeknek a betegeknek rossz a szívperctérfogatuk, oxigénkínálatuk és a leginkább veszélyeztetettek reperfúziós károsodásra ECMO közben, ami a szívizom kábulatához vagy egyéb cardiovascularis szövődményhez vezet.

Nagy, egyetlen központból származó adathalmaz alapján meg lehet határozni azokat a tényezőket, amelyekből meg lehet állapítani az újszülöttek rossz oxigénkínálatát. Egyszerű echocardiographiás vizsgálat nem szűri ki a klinikai állapotromláshoz vezető kockázati tényezőket. Erre inkább a kevert vénás vér O_2-szaturációjának a mérését javasolják, de ennek értékelését az ezekben a gyermekekben előforduló intracardialis shunt zavarja.

Az ECMO előtti metabolikus acidózis, az inotrop támogatás szükségessége, a hypotensio foka, a pulsusnyomás grádiense használható információt ad az oxigénkínálat deficitjének és a reperfúziós károsodás kockázatának a kiszűrésére.

Incze Ferenc dr.

Extracorporalis membrán oxigenizáció (ECMO) és gyermekkori akut légzési distress syndroma (ARDS): Megengedhetjük magunknak, de nincs rá szükségünk. (Szerkesztőségi közlemény.) Spear, R. M. (Pediatric Intensive Care Unit, Children's Hospital and Health Center, San Diego, CA, USA): Fackler, J. C./PICU, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD, USA): Crit. Care Med., 1998, *26*, 1486–1487.

A gyermekkori ARDS mortalitása nemrég még 62–75% volt. Az 1980-as években a gyermek-intenzivisták egységes kezelést alkalmaztak: gépi lélegeztetés nagy légzésvolumenekkel és magas belégzési csúcsnyomással, kis légzésszámmal, hosszú belégzési idővel, mérsékelt (15 vízcm alatti) pozitív kilégzésvégi nyomással (PEEP), hogy a collabált alveolusokat felnyissák és kielégítő oxigenizációt érjenek el. Ha légúti sérülés (szivárgás) keletkezett, gyakran félreismerték és a gyermek halálát circulus vitiosus okozta. Ezért más kezelési módozatokban kezdtek gondolkodni: ECMO és részleges liquid lélegeztetés. (Előbbi felnőtt ARDS-ben hatástalan.)

Ebben a számban *Vats és mtsai* 1991 és 1995 között 20 gyermeken végzett ECMO tapasztalatairól számolnak be. A várható mortalitás 83% lett volna, a tényleges csak 20% volt. Nem derül ki, hogy milyen betegségi alcsoportot kezeltek. Őszintén feltárják közleményük 2 gyenge pontját: 1. A várható mortalitás jóslásához olyan képletet alkalmaztak, amelyet a tüdővédő stratégiák (nagyfrekvenciás oszcilláció = HFO és nagyfrekvenciás nyomásvezérelt lélegezetés = HFPCV permisszív hypercapniával és alacsonyabb PaO_2-vel) bevezetése előtt fogalmaztak meg. 2. Kedvező kimeneteliket történelmi mortalitási (50%) kontrollal hasonlították össze. Utóbbi azért sántít, mert a 90-es évek közepén az egyszerű mechanikus lélegeztetéssel is 85–90%-os túlélést értek el gyermekkori ARDS-ben. E váratlan és gyors javulás a túlélésben szkeptikussá tesz kontrollcsoport nélküli következtetésekkel szemben.

Egyre több a bizonyíték arra, hogy az ECMO-nak korlátozott a szerepe a PCV-vel vagy a HFO-val szemben, a legtöbb gyermek kezelésében, még súlyos ARDS esetében is. A PCV lényege a szapora légzésszám, magas PEEP, kis légzésvolumen, magas légúti középnyomás és szigorúan csak 50%-os O_2 alkalmazása. A HFO-kor a légzésszám még sokkal több, s a légzésvolumen még kisebb. Az elfogadható PaO_2 küszöbének csökkentése és a $PaCO_2$ emelése hozzájárult a túlélés drámai javulásához. Így *Vatsék* közleménye ma már nem bizonyíték az ECMO alkalmazása mellett.

(Hozzászólók munkacsoportja a légútsérülés agresszív kezelésének a híve: pl. pneumomediastinum esetén percutan mediastinalis drainage-nak.)

Vatsék megkísérlik megbecsülni az ARDS ECMO-kezelésének a kórházi költségét. Ez 200 000 $ lenne, vagyis megmentett életévenként 4–5000 $. (Az ARDS túlélése gyermekkorban nem csökkenti a várható életkort.) Ez az összeg kedvező más drága kezelésekhez képest (máj-, vese-, csontvelő-átültetés: 16 300, 43 500, 62 500 $, megmentett életévenként), sőt olcsóbb, mint egy Jeep Cherokee évi bérlete (7200 $) vagy egy magán általános iskola első osztályos tandíja (9000 $).

Az ARDS-sel kapcsolatban még sok kérdés nyitott. Milyen lélegeztetési stratégia okozza a legkisebb maradandó tüdőkárosodást? Milyen technika gyógyít a leggyorsabban és a legolcsóbban? Mi miatt nem 100%-os a túlélés? Talán a SIRS és MODS megelőzésére szolgáló *(Ref.: ma még hiányzó)* új kezelés lesz a válasz. Talán a kezelések kombinálása (beleértve az ECMO-t is) lesz végül is szükséges egyes esetekben. Megnyugtató, hogy bármelyik hatásos kezelést megengedhetjük magunknak, amelyik oly sok életévet adhat az egyébként halálos betegségben.

Incze Ferenc dr.

BIPAP: Hasznos új módozat, vagy zavartkeltő betűszó? (Szerkesztőségi közlemény.) Silver, M. R. (Rush-Presbiterian-St. Luke's Medical Center, Chicago IL, USA): Crit. Care Med., 1998, *26*, 1473–1474.

Az elmúlt 4 évtizedben a gépi lélegeztetésben számos új és hasznos módozat jelent meg: asszisztált [kontrollált lélegeztetés (AC), synchronisalt intermittáló mechanikai] kötelező lélegeztetés (SIMV), pozitív kilégzésvégi nyomás (PEEP), nyomástámogatás (PSV), időszakos légúti nyomáscsökkentés (APRV), nyomásvezérelt lélegeztetés (PCV), fordított be-kilégzési arány (IRV) és proporcionális asszisztált lélegeztetés.

Staudinger és mtsai ugyanebben a számban viszonylag új lélegeztetési módozatot ismertetnek: a BIPAP-ot. Az oxigénfogyasztást hasonlították össze PSV és bifázisos intermittáló pozitív légúti nyomás (BIPAP) mellett. A BIPAP nem azonos a kétszintű (bi-level) pozitív légúti nyomással (BiPAP), hanem a sok éve leírt APRV-hez hasonlít, 2 módosítással: 1. Az I : E arány nem inverz, hanem normális (Staudingeréknél 1:2), 2. A BIPAP részben a beteg saját légzési erőkifejtésével synchronisalt és így az inspiratorikus (I) vagy exspiratorikus (E) idő akár 25%-kal csökkenhet. A BiPAP gyakrabban használt lélegeztetési mód, spontán légző betegek számára. A felső (belégzési) és alsó (kilégzési) nyomások előre beállíthatók és a beteg spontán légzési ciklusa határozza meg azt az időt, amikor felső vagy alsó légúti nyomás alkalmazásra kerül. A belégzési áramlást a beteg compliance-a határozza meg.

A légzési munka (WOB) számszerűsítésére régóta használják az oxigénfogyasztást. Sajnos, az indirekt calorimetriás mérés az egész test energiafogyasztását tükrözi, így ez a módszer csak a WOB változásainak a mérésére alkalmas. A nyomásvolumen analízise a Campbell-diagram alapján oesophagealis nyomásmonitorozással történik. Ilyen méréseket e tanulmányban nem végeztek.

Az indirekt calorimetriának vannak potenciális nehézségei: belégzési F_IO_2-változás, tömítetlenség, anyagcsere-változások, táplálási különbségek, a substratum változó hasznosítása stb. A tanulmányban alkalmazott műszer pontossága stabil körülmények között bizonyított.

Staudingerék azért nem találtak különbséget a PSV és BIPAP energiafogyasztásában, mert a WOB-ra fordított energia mk. esetben minimális volt, bár józan ésszel BIPAP mellett nagyobb WOB-ot várna az ember. Egy külső rendszer által hozzáadott munkát okozhat az intratrachealis tubus, a párásító-bacteriumszűrő, a respirátor demand szelepe, triggerelése, nem megfelelő inspiratorikus gázáramlás. A WOB-ot maga a betegség is fokozza a tüdő és mellkas compliance-ának vagy resistance-ának növekedése által. Az egyes tényezők aránya betegenként, respirátorként, sőt beállításonként változik. Ha 20 stabil betegből csak egy is KALB-os (COPD-s), nem lehet a BIPAP viselkedését megjósolni.

A BIPAP és BiPAP összetévesztésének a veszélye igen nagy. A BiPAP a PSV-re, a BIPAP az APRV-re hasonlít.

Ideje lenne a gépi lélegeztetés módozatait egységesen osztályozni a használat, a belégzési nyomás vezérlése, a volumen, az áramlás és az idő alapján, hogy elkerüljük a további zűrzavart. Mint az egészségügyi pénzügyi források aránytalanul nagy hányadát elfogyasztó szakágnak, felelősségünk az új technológia értékelése. Egy új technológiának bizonyítania kell a klinikai kimenetel javítását, mielőtt elfogadnánk. A csupán a technikai lehetőségeken alapuló, de a beteg állapotát nem javító „újításokat" el kell vetni.

Incze Ferenc dr.

A klinikus és a laboratórium

A cystatin C biológiai változatossága: A glomerularis filtráció mértékének felmérése. Keevil, B. G., Kilpatrick, E. S., Nichols, S. P. és Maylor P. W. (University Hospital of South Manchester, Wythenshawe Hospital, Manchester, UK): Clin. Chem., 1998, *44*, 1535.

A cystatin C egy alacsony mólsúlyú fehérje, amit minden magvas sejt termel és képződését nem befolyásolják gyulladásos állapotok. Filtrálódik a glomerulusban, ezért megfelelő jelzője lehet a glomeruláris filtráció mértékének (GFR). A cystatin C-t jobb GFR markernek tartják, mint a kreatinint, mivel nem szekretálódik a vesetubulusokban, nem befolyásolja az izomtömeg és nincsenek a kreatininhez hasonló analitikai interferenciák. Ezek az előnyök tükröződnek számos klinikai tanulmányban, amelyekben különböző fokú vesekárosodásban szenvedő betegekben mérték a cystatin C-t és azt állapították meg, hogy sokkal szorosabb kapcsolatban van a krómmal jelölt EDTA-s GFR meghatározással, mint a kreatinin. Ezek ellenére nincs hivatalos tanulmány indikációs területéről. Jelen közleményben a szerzők egészséges egyénekben tanulmányozták a cystatin C biológiai variációját, hogy megállapítsák alkalmasabb szűrőteszt-e, mint a kreatinin a veseműködés károsodásának felismerésében. Jelenleg számos metodika használható a cystatin C meghatározására, de csak egy (Dakopatts szemcsékkel növelt turbidimetriás módszer) alkalmazható több mérőeszközön is. A kutatók is ezt választották. A méréseket (cystatin C, kreatinin) egészséges laborszemélyzeten Cobas Mira (Roche products Ltd.) automata segítségével végezték el. A vizsgálat részletes leírása megtalálható a cikkben. A cystatin C esetében a totál teszt variancia 24%-a analitikai variancia, 57%-a egyénen belüli variancia, 19%-a egyének közötti variancia volt. Kreatinin esetében 3,7 és 91%-ra oszlott a teljes teszt variancia. A szérum kreatinin koncentráció magasabb volt férfiakban, mint nőkben. A cystatin C nem különbözött a nemekben. Sem a testtömeg index, sem az életkor nem befolyásolta jelentősen a két analitot.

Megbeszélés: A veseműködés károsodásának torzításmentes meghatározása gyakran munkaigényes vizeletgyűjtést, vagy radioaktív anyagok intravénás beadását igényli. Ezért van szükség egy egyszerű szérum teszt kifejlesztésére, ami kimutatja az enyhe és mérsékelt GFR csökkenést. A szérum kreatinin használata korlátozott, mivel nagymértékű az egyének közti különbség. Ez tulajdonképpen azt jelenti, hogy minden egyénnek megvan a maga szűk „referenciatartománya" és ezek a tartományok egyénenként jelentősen eltérnek. Ezzel szemben a cystatin C egyénen belüli változatossága viszonylag nagy. Ez előnyös a betegség felismerésében és hátrányos a már megállapított kór nyomon követésében.

Összegezve: A cystatin C-vel valószínűleg jobban lehet detektálni a rendellenes GFR-t, de az egyénen belüli változásokat kevésbé érzékeli, mint a kreatinin. Az eredmények értékelését befolyásolhatta a tanulmány néhány lehetséges gyenge pontja: Az egyének közti variáció és a csoport referenciatartomány megállapítására

kevés egyént (12 fő) vizsgáltak, a cystatin C vizsgálat pontatlansága (24%) nagy volt a kreatinінéhez (3%) képest.

Kovács Ferenc dr.

Szívtranszplantált betegek cyclosporin monitorzása: Az FPIA és az EMIT metodikák összehasonlítása. (Levelek.) Fatio, R. és mtsai (University Hospital Zürich, Zürich, Svájc): Clin. Chem., 1998, *44*, 693.

Főként a korai poszttranszplantációs időszakban előforduló, szívátültetés utáni kilökődés morbiditási és mortalitási kockázata magas. A cyclosporin (CsA), azathioprin és prednizon immunoszuppresszánsokat széles körben, kombinációban alkalmazzák. A szűk terápiás határai mellett, a CsA biofelhasználása, farmakokinetikája jelentősen különbözik egyénen belül és egyének között. Ezért nagyon fontos egy valós CsA koncentrációkat mérő, monitorozásra alkalmas vizsgálat.

A szerzők tanulmányának az volt a célja, hogy két eltérő (szívtranszplantált betegekben CsA monitorozásra használt) immunoassay-t összehasonlítsanak. 87 beteg 163 EDTA-val alvadásgátolt vérét vizsgálták EMIT (enzyme-multiplied immunoassay technique, Behring) és mFPIA (monoclonal fluorescence polarization immunoassay, Abbott) tesztekkel. Az eredmények a két metodikával mért koncentrációk lineáris kapcsolatát mutatták. Az mFPIA-val meghatározott értékek átlagosan 45%-kal magasabbak voltak az EMIT-tel mérteknél (173,8 ± 106,1 és 119,7 ± 78,8 µg/l). A CsA metabolitok által okozott interferencia jelentős lehet közvetlenül szív-, vagy májátültetés után, illetve veseelégtelenség jelenlétében. A leírások szerint az AM1, az AM19 és az AM4 N CsA metabolitok nem befolyásolják jelentősen az EMIT-et, míg az AM9 csak enyhe keresztreakciót mutat.

A szerzők eredményei nagyobb eltérést mutatnak a két assay között és jelentősen különböznek a máj- és vesetranszplantációk esetében közölt adatoktól. *LeGatt és mtsai* közlése szerint az FPIA-val mért CsA értékek átlagosan 14,2%-kal magasabbak vesetranszplantáltakban. *Dias és mtsai* 32%-os eltérést találtak vese-, máj- és szívtranszplantált betegek vizsgálatakor. *Dusci és mtsai* 43 és 27% különbséget tapasztaltak máj-, illetve vesetranszplantáltakban. A szerzők adataival megegyeznek *Seydoux és Goy* mérései, akik 28 szívtranszplantált beteg véréből 66 CsA vizsgálatot végeztek és az mFPIA értékek 50%-kal magasabbak voltak, mint az EMIT-tel mérték. A különbség okát nem ismerik a kutatók. Feltételezik, hogy az átültetés utáni korai időszakban az ideiglenes kis epeútelzáródás lassítja a CsA lebomlását, ezért felszaporodnak a metabolitok. Az EMIT gyors, használható és specifikus vizsgálat a CsA mérésére transzplantált betegekben, de nyilvánvaló, hogy erre a tesztre is meg kell határozni a terápiás tartományt.

Kovács Ferenc dr.

Standardok a laboratóriumi gyakorlatban: theophyllin- és koffein-monitorozás. Pesce, A. J., Rashkin, M. és Kotagal, U. (University of Cincinnati Medical Center, Cincinatti, Ohio, USA): Clin. Chem., 1998, *44*, 1124.

Az obstruktív tüdőbetegség gyakori probléma. A nyugati világban a becslések szerint a gyermekek 6–12%-a asthmás. Az asthma immunológiai alapja jól ismert. A theophyllin az egyik használatos gyógyszer aszthmában és krónikus obstruktív tüdőbetegségben.

A légzési elégtelenségben szenvedő betegek meg is hallhatnak, ezért fontos ismerni a vérben azt a theophyllin koncentrációt, ami terápiás hatást fejt ki. A gyógyszer monitorozásakor, a megállapított terápiás tartományt csak vezérfonalként kellene alkalmazni. Bár a theophyllin terápiás indexe szűk, magas koncentrációban mérgező lehet. Emiatt célszerű monitorozni. A theophyllin farmakológiai hatásmechanizmusát az évszázad közepe óta vizsgálják. Hatását a sejten belül fejti ki a foszfodiészterázokra, a kalcium koncentrációra és az adenozin receptorokra. Az eredeti elképzelés – miszerint bronchus simaizom relaxációt okoz – valódi farmakológiai hatását nem magyarázza. Újabban szteroiddal és β-adrenerg inhalátorokkal váltották fel.

A felnőttek kezelésében való használatáról és monitorozásáról megoszlanak a vélemények. Egy meta-analízis azt mutatta, hogy asthmás gyermekekben kevéssé, vagy egyáltalán nem hatásos. Klinikai tanulmányok mutatják, hogy az inhaláló szerek (fermoterol, budesonid) hatásos gyógyszerei az asthma súlyosabb formáinak. Más kísérlet azt mutatta, hogy a nagy dózisban belélegzett budesonid ugyanazt a hatást fejtette ki, mint a theophyllin, vagy a budesonid alacsony dózisa. Mivel a szteroidok negatív irányban befolyásolják a gyermekek növekedését és fejlődését, ezért a theophyllin lehetne az elsőként választott szer, illetve csökkenthető lenne a szteroidok adagja.

Számos tanulmány támogatja, míg mások ellenzik a theophyllin használatát akut légzési elégtelenségben. A klinikumban gyakori az alkalmazása.

A monitorozás indikációi: Kezdetben a theophyllint intravénás infúzióban alkalmazták, mivel emberenként eltérő a metabolizmusa és kórházban fekvő betegekben szűk a terápiás indexe. Később terjedtek el az orális, elhúzódó felszívódású formák. A kórházakban az egyensúlyi állapot (steady-state) eléréséig monitorozzák. Ezt legjobban farmakokinetikus számítások (pl.: Bayesian) alkalmazásával érik el. Az orális terápiára való átálláskor is szükséges lenne a monitorozás.

A minta típusa és a mintavétel ideje: Mind a plazma, mind a szérum megfelelő minta. Szérum szeparátoros csőbe is elvégezhető a mintavétel, de ilyenkor érdemes tájékozódni a gyártó által előírt speciális követelményekről.

Követelmények: A theophyllint beadása után féléletideje, vagy annak kétszeres időtartama után kellene mérni, hogy meggyőződjünk elérte-e a terápiás koncentrációt és átszámíthassuk a farmakokinetikai paramétereket, ha szükséges. Az egyensúlyi állapot elérését a féléletidő ötszörös időtartama után célszerű mérni. Ugyanennyi idő szükséges, ha orális alkalmazásra állunk át. Ezeket az analíziseket 4–24 órás körforgási idővel lehet teljesíteni.

Minták és a levétel ideje: A plazma és a szérum is elfogadható minta. Néhány mérőrendszer teljes vért használ. A minta az intravénás dózis után 1–4 órával, vagy mérgezési tünetek esetén azonnal levehető. Nem szabad elfelejteni, hogy a magas theophyllin koncentráció halálhoz is vezethet! A túladagolt betegből a klini-

kai tünetek súlyosságától és a beavatkozás jellegétől függően szükséges vért venni vizsgálat céljára. Ha a gyógyszer elhagyása a kezelés, akkor a féléletidő többszörös időtartamai (12–24 óra) után célszerű vizsgálati anyagot venni. Ha egyéb beavatkozás is szükséges, gyakrabban kell ellenőrizni a theophyllin koncentrációját. A monitorozást addig kell folytatni, amíg a gyógyszer szintje 20 mg/l alá nem süllyed.

Analitikai pontosság: Egy 1996-ban több, mint 100 laboratóriumban elvégzett felmérés alapján az Amerikai Patológusok Kollégiuma a laborok közti theophyllin CV (variációs koefficiens) értéket 10 mg/l-es koncentrációnál 11,1%-nak találta. A laboratóriumon belüli CV-nek ennél az értéknél kevesebbnek kellene lennie.

Az analitikai pontosság és torzításmentesség követelményei: A theophyllin vizsgálati módszereinek olyan pontosnak kellene lenniük, hogy a CV kisebb legyen 10%-nál, bár előnyösebb lenne az 5% körüli érték, ha dózisbeállításra használják az analízist. A pontosságnak és a torzításmentességnek több nap után olyannak kellene lennie, hogy a CV kisebb legyen 5%-nál. *Fraser* követelménye 12,5% (CV) pontatlanság.

A klinikai gyakorlat kérdései. A terápia bevezetése: A theophyllint 2., 3. szerként alkalmazzák olyan akut légzési elégtelenségben felnőtteknél, amikor a szteroidok hatástalanok. A mechanikai ventiláció javítására, strukturális asthmában, krónikus légzési elégtelenségben és gyemekkori asthmában is használják. A lassan felszívódó orális formák az elterjedtek, így csak az egyensúlyi állapot elérését szükséges monitorozni.

A terápia megszakítása: A légzési zavar megszűnte után a beteg más kezelésre is átállítható.

Túldozírozás: A theophyllin mérgezés kezelése súlyosságától függ (a gyógyszer elhagyása, aktivált szén alkalmazása, dialízis, extracorporalis hemoperfúzió).

Az eredménykiadás kérdései. Terápiás tartomány: Az elfogadott terápiás tartomány 10–20 mg/l. Bár 15 mg/l alatt is leírtak már mérgezést, az esetek többségében ez 20 mg/l felett következik be. A szerzők intézményében a 25 mg/l feletti értékeknél azonnali életmentő beavatkozást kell végezni.

Gyógyszerinterakciók: A theophyllin sok gyógyszerrel lép kölcsönhatásba. Ezek közül a legveszélyesebbek: enoxacin, fluvoxamin, mexiletin, propanolol és troleandomycin. Ezek a gyógyszerek a theophyllin citokróm P450 metabolizmusával interferálnak és emelik az eliminációs féléletidőt. Ennek következménye, hogy emelkedik a theophyllin vérkoncentrációja.

A theophyllin monitorozás jövője: Egyre kevésbé van rá szükség, mivel egyéb terápiás módszerek (β-agonisták) váltják fel az asthma kezelésében. Valószínűleg az alacsony dózisú kezelés fog előnyt élvezni, ezért megváltozik a jelenlegi terápiás tartomány.

Koffein: A bradikardiával járó, vagy anélküli apnoe gyakori orvosi probléma koraszülötteknél. Az apnoek gyakoriságának csökkentésében mind a theophyllin, mind a koffein hatásos. Az újszülöttek koffein metabolizáló P450 rendszere kevésbé fejlett, így a mérgezés gyakoribb. A hosszú féléletidő, az egyének változatossága szükségessé teszi a terápiabeállítás monitorozását.

A monitorozás indikációi: Mivel a koraszülöttek apnoes történései jól nyomon követhetőek, a koffein terápia hatásossága klinikailag megfigyelhető (az epizódok száma minimum felére csökken). A mérgezés klinikai jeleinek (tachycardia, gastrointestinalis intolerancia, nyugtalanság) megjelenésekor ajánlott a monitorozás. Mivel a szer féléletideje hosszú, ezért a napi egyszeri adagolás terjedt el. Monitorozni csak azon betegeket kell, akiknél a nagydózisú koffein sem használ, illetve akik mérgezést szenvedtek.

Analitikai kérdések. Mintatípus, mintavétel ideje: A szérum és a plazma is elfogadható minta. Ezek általában sarokpunkcióból származnak. Számos tanulmány mutatja, hogy a koffein nyálszintje jól korrelál a szérumével. Ajánlott lenne ezen minta használata, hogy a sarokpunkciók elkerülhetőek legyenek. A hosszú féléletidő miatt az egyensúlyi állapot a féléletidő ötszörös időtartama után alakul ki. Ez túl hosszú idő arra, hogy felmérjük a beteg állapotát.

Analitikai pontosság: A szerzők tapasztalata szerint a koffein meghatározás enzyme-multiplied immunoassay technikája függ a mérőrendszertől. Ezen módszer pontossága elfogadható ismerve a széles terápiás tartományt és az alacsony toxicitást. A megkövetelt analitikai pontosság: CV < 10%.

A *gyakorlat kérdései.* A kezelés bevezetése: Koraszülöttekben (< 32 gesztációs hét) gyakori az apnoe. A terápiát rendszerint azonnal el kell kezdeni és általában 20–30 napig szükséges alkalmazni.

Eredménykiadás: Számos terápiás tartományt közöltek már (12–25 mg/l–23–44 mg/l). Súlyos életet veszélyeztető mérgezést írtak le 346 mg/l-es koncentrációnál. Egy tanulmány közlése szerint 80 mg/l alatt nem alakul ki mérgezés. A koffein számos gyógyszerrel lép kölcsönhatásba. A legfontosabbak: ciprofloxacin, enoxacin, flukonazol, norfloxacin és pipemidinsav. Ezek a gyógyszerek a koffein anyagcserével interferálnak, de nem ismert hogyan. A detekciós limit alatti értékeket mihelyst lehet, közölni kell a kezelővel. Az ilyen eredmény gyakran a vénázás (más beteget szúrnak meg), a labor (elírás, mérőeszköz), vagy a gyógyszertár (más beteg kapja a gyógyszert, inkorrekt szövegezés) hibája. Ezek mind súlyos betegséghez, vagy halálhoz is vezethetnek.

A koffein monitorozás jövője: Mivel a koffein használata az újszülöttekre korlátozódik nem valószínű, hogy monitorozása máshol elterjed.

Kovács Ferenc dr.

Rheumatoid arthritisben emelkedett a szérum pentozid koncentráció. Rodríguez-García J., Requena, J. R. és Rodríguez-Segade, S. (University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spanyolország): Clin. Chem., 1998, *44*, 250.

A pentozid egy már kémiailag is jellemzett előrehaladott glikolizációs végtermék (AGE). Imidazopiridin szerkezetében egy erősen fluoreszkáló keresztkötést tartalmaz (lizin és arginin között). Kezdetben a pentózok és a fehérjék közti reakció termékeként írták le. Később kiderült, hogy glukózból is származhat oxigén és átmeneti fémek jelenlétében, fiziológiás körülmények (pH, hőmérséklet) között. Ezen felismerések miatt glikoxidációs terméknek is nevezik. A pentozid megtalálható a bőrben, a vesében, a szemlencsében, a

plazmában, a szérumban és a vizeletben. Szöveti koncentrációja emelkedik a korral, diabéteszben és végstádiumú vesebetegségben. Diabéteszben a bőr kollagén pentozid pozitív kapcsolatban van a komplikációkkal. Ez is alátámasztja a Maillard hipotézist a szövődmények kialakulásában.

Az AGE-k felhalmozódnak a hosszú életidejű szöveti fehérjékben és szerkezeti károsodást idéznek elő, mivel ezen proteinekben emelkedik a keresztkötések száma, merevekké válnak, ellenállnak a proteázoknak és elveszítik működőképességüket. Ugyanakkor makrofágok és endothelsejtek kötődnek az AGE-hez, citokinek szabadulnak fel és beindul az oxidatív stressz. A reakciók eredményeként elvékonyodnak a bazalmembránok, nő permeabilitásuk és prokoaguláns állapotuk. Néhány kutató szerint a szérumban keringő AGE-k toxikusak, mivel kovalensen kötődnek a szöveti fehérjékhez, lerakódnak rájuk és fellobbantják az in situ általuk okozott károsodást. Normoglikémiás végstádiumú vesebetegségben egyértelműen az elégtelen veseműködés okozza a szöveti pentozid koncentráció emelkedését (a csökkent kiválasztás miatt felhalmozódnak a pentozid előanyagok).

A szerzők elmélete szerint, emelkedett oxidatív stresszel járó állapotokban nő a glikoxidáció mértéke is. Ennek bizonyítására rheumatoid arthritisben (RA) és szisztémás lupus erythematosusban szenvedő egyének szérum pentozid koncentrációját vizsgálták. A kísérletben SLE-s, RA-s diabéteszes és egészséges (kontroll) emberek vettek részt. A vérvétel után közvetlenül meghatározták szérumuk összfehérje, albumin, cukor, karbamid, kreatinin és fruktózamin szintjét. A pentozid koncentrációt fagyasztott (–30 fok) mintából HPLC-vel (high performance liquid chromatography) határozták meg. RA-s betegekben emelkedettnek találták a szérum pentozid szintet a kontrollcsoporthoz viszonyítva (108,4 ± 146,5 és 48,3 ± 11,5 nmol/l). Hasonló volt a helyzet diabéteszben is. Az SLE-s csoport koncentrációi statisztikailag nem különböztek az egészséges alanyok szintjétől. A betegek pentozid értékei nem paraméteres eloszlást mutattak, vagyis sok egyén pentozid szintje normális volt és csak bizonyos számú alany analit koncentrációja volt emelkedett az egyes csoportokban. A fruktózamin kifejezetten emelkedett volt diabéteszben, enyhén nőtt RA-ban és SLE-ben. Ez is azt erősíti meg, hogy RA-ban és SLE néhány esetében az emelkedett pentozid koncentráció nem az általános glikációnövekedés eredménye. A vesefunkciós vizsgálatok (karbamid, kreatinin) mindenkinél jó állapotot mutattak.

Következtetések: Az RA-ban és néhány esetben SLE-ben megemelkedett szérum pentozid koncentráció megerősíti, hogy több tényező is előidézhet AGE akkumulációt. Ezeknek a normoglikémiás betegeknek a veseműködésük is normális volt. Következésképp az emelkedést más folyamat okozza, mint diabéteszben, vagy végstádiumú vesebetegségben. A magyarázat valószínűleg a megnövekedett oxidatív stressz. Ez a két autoimmun betegség (RA, SLE) oxidatív változásokkal jár együtt. RA-ban a gyulladt ízület szinoviális folyadéka sok aktivált neutrofil granulocitát tartalmaz, melyek szuperoxid gyököt és hidrogén peroxidot termelnek. Ezek vas jelenlétében hidroxil gyökké alakulnak át. Az aktivált sejtek hipoklorit (HOCl) gyököt is termelnek mieloperoxidáz segítségével. A HOCl adehiddé oxidálja a szabad aminosavakat. A HOCl a szerint glikoaldehiddé alakítja, ami protein jelenlétében karboximetillizinné, egy glikoxidációs termékké válik. Hasonló reakciók során reaktív szénhidrát intermedierek keletkezhetnek, amelyek proteinekkel reagálva pentozidot hozhatnak létre. RA-ban csökken a szérum aszkorbinsav és nő a dehidroaszkorbinsav/aszkorbinsav arány. A dehidroaszkorbinsav a pentozid egyik aktív prekurzora. A pentozid a szinoviális folyadékban is megtalálható, nagyrészt fehérjéhez kötve.

A szerzők eredményei nem támasztják alá a szérum AGE-k toxicitását. Ha károsítóak lennének, akkor a diabéteszben gyakran előforduló szövődményeknek RA-ban és végstádiumú vesebetegségekben is meg kellene jelenniük. Ezen esetekben az AGE az alap patológiás folyamat (gyulladás-emelkedett oxidatív stressz) hatására jön létre, vagyis nem ő hozza létre a kóros állapotot. Ha a szérumban keringő AGE micro- és macroangiopathiát okozna azáltal, hogy reakcióba lép a szöveti fehérjékkel, vagy kötődik az endothelsejtek és makrofágok receptoraihoz, akkor ezen jelenségeknek RA-ban is meg kellene jelenniük. Ezért elképzelhető, hogy az AGE-k jelentéktelen melléktermékek és a hiperglikémia, vagy/és az oxidatív stressz ártalmatlan következményei.

Az RA-ban és SLE bizonyos eseteiben található szérum pentozid emelkedés azt mutatja, hogy nemcsak a diabéteszes glikoxidáció egyszerű markere lehet, hanem az oxidatív stressz általános jelzőjeként is alkalmazható. Az még eldöntésre vár, hogy mérése hasznos-e a klinikum számára RA-ban, SLE-ben és más autoimmun, vagy gyulladásos betegségben. Nem teljesen világos, hogy miért nem emelkedik meg koncentrációja minden esetben.

A szérum pentozid és az RA aktív szakaszának kapcsolatát még vizsgálják a szerzők. A pentozid és más AGE-k betegségekben való vizsgálata egyre több értékes információt szolgáltathat a Maillard hipotézis alátámasztásához diabéteszes szövődményekben.

Kovács Ferenc dr.

A vörösvértest kreatinérzékeny, enzimatikus vizsgálata metilénkék képződéssel. Toshika Okumiya és mtsai (Kochi Medical School, Oko-cho, Nakoku, Japán): Clin. Chem., 1998, *44*, 1489.

A hemolítikus betegségek nélkülözhetetlen diagnosztikus jellemzője a vörösvértest (vvt) életidő csökkenése. A túlélési idő standard meghatározására, in vivo ^{51}Cr-rel jelölt vvt-ket használnak. Ezt a vizsgálatot nem alkalmazzák rutinszerűen a klinikai laboratóriumokban. A hemolítikus betegségek indirekt markereként a retikulocitaszámot is alkalmazzák, ami a vvt képződés mértékét mutatja. A retikulociták számát befolyásolja a perifériás vérben eltöltött érési idő és az anémia súlyossága is. Ezen okoknál fogva nem megfelelő jelzője a vvt populáció átlagos életkorának. Ezenkívül a retikulociták túlélési ideje túl rövid a perifériás vérben ahhoz, hogy az átlagos életidő enyhe csökkenését kimutassuk. Más teszteket (Hgb, indi-

rekt bilirubin, haptoglobin) is alkalmaznak széles körben a hemolítikus folyamatok kimutatására, de ezek nem specifikusak a hemolítikus epizódokra. 1967-ben *Griffiths és Fitzpatrick* felvetette, hogy a vvt kreatinérzékeny indikátora lehet az átlagos vvt életidőnek, mivel a fiatal vvt-knek legkevesebb 6–9-szer nagyobb a kreatin tartalma. *Opalinski és Beutler* is kimutatta, hogy a vvt-kreatin inkább az átlagos életidővel, mintsem az anémia fokával kapcsolatos. Fehr és Knob bemutatta, hogy a vvt-kreatin tartalom szorosan korrelál a ^{51}Cr-rel mért vvt életidővel hemolítikus betegekben. Ezek után a vvt-kreatin tartalom számos alkalmazását közölték: vvt enzimhiány hatásos detekciója retikulocitózisban, újszülöttek vvt élettartamának megbecslése köldökzsinór vérből, renális transzplantáció után az erythropoiesis monitorozása, hosszútávfutók enyhe hemolízisének kimutatása.

A vvt-kreatin mérésére széleskörben használják a diacetil-α-naftolon alapuló kolorimetriás mérési módszert, bár pozitívan interferál különböző guanidino (kretinin guanidin, guanidinecetsav) összetevőkkel, aminosavakkal (arginin) és a reagensek instabilitása miatt nem alkalmazható a laboratóriumokban elterjedt automatákon. Mostanában közöltek néhány enzimatikus meghatározási módszert, amelyek 2 fő elven alapszanak: kreatin kináz/piruvát kináz/ laktát dehidrogenáz (CK/PK/LDH) és kreatin amidinohidroláz/szarkozin oxidáz/ peroxidáz (CTase/SOX/POD). Ezek a módszerek fajlagosak a vvt-kreatinra. Az első metodika alacsony érzékenységű, mivel mérsékelt a NADH moláris abszorptivitása és az előkészítési folyamatok nagymértékben felhígítják a mintát.

Jelen tanulmányban egy újonnan kifejlesztett, nagy érzékenységű, enzimatikus módszert mutatnak be a szerzők. A vizsgálat a kreatin amidinohidroláz/szarkozin oxidáz/peroxidáz rendszert alkalmazza a metilénkék N-metilkarbamoil származékával, mint kromogénnel kapcsolva. A kutatók ezt a módszert alkalmazva mérték a vvt-kreatin koncentrációt különböző hemolítikus folyamatokban szenvedő betegekben, hogy értékeljék klinikai hasznosságát. Az anyagok, a mérési módszer és az analitikai értékelés részletesen megtalálható a közleményben. A klinikai értékelés során a vvt-kreatin átlagértékei kerültek összehasonlításra (kétmintás t-próbával) egészséges kontroll és beteg egyének között minden életkor csoportban. Szignifikánsan magasabb volt a vvt-kreatin koncentráció hemolítikus anémiában, májcirrhosisban, veseelégtelenségben és hemodializált betegekben. Az erythropoietinnel (EPO) kezelt hemodializált betegek vvt-kreatin szintje jelentősen magasabb volt, mint a nem kezelteké. Veseelégtelenségben és EPO-val nem kezelt betegekben hasonló volt a vvt-kreatin koncentráció.

Megbeszélés: Az emberi vvt-ben a kreatinon kívül más vvt életkorral kapcsolatos markerek (2,3-difoszfoglicerát, kálium, hemoglobin, ATP, hexokináz, aszpartát aminotranszferáz, glukóz-6-foszfát dehidrogenáz, kolinészteráz, piruvát kináz) is megtalálhatóak, de számos előnytelen tulajdonságuk van. A 2,3-difoszfoglicerátot befolyásolja az anémia súlyossága. A kálium, Hgb, ATP nem eléggé érzékenyek, mivel csak kissé különbözik koncentrációjuk a fiatal és az idős vvt-ben. A vvt enzimek nem stabilak a mintatárolás során és egyéb tényezők (fehérvérsejt és thrombocyta enzimek lehetséges kontaminációja) is befolyásolják aktivitásukat. Ezen okok miatt a vvt-kreatin a legígéretesebb marker.

A szerzők egy olyan metodikát fejlesztettek ki, amivel nagyon kis mennyiségű kreatin is mérhető, mivel a keletkező metilénkék moláris abszorptivitása magasabb, mint az egyéb peroxidázzal kapcsolt enzimreakciókban használt kromogéneké (p-klorofenol, N-etil-N-(2-hidroxi-3-szulfopropil)-3,5-dimetoxianilin, N-etil-N-(2-hidroxi-3-szulfopropil)-m-toluidin, 3-hidroxi-2, 4,6-tri-jódbenzoesav (HTIB). A vizsgálati rendszer felállítása során egy nehéz probléma adódott: Az N-metilkarbamoil származék nem specifikus oxidációja. Ez káliumferrocianiddal kivédhetőnek bizonyult. A módszer a CK/PK/LDH/ NADH rendszernél 2,7-szer, míg a CTase/SOX/POD/HTIB metodikánál 2,8-szor bizonyult érzékenyebbnek. A mérések során nőkben enyhén, de szignifikánsan magasabb volt a vvt-kreatinszint, mint férfiakban. Megelőző közleményekkel megegyezően hemolítikus anémiában extrém módon emelkedett a vvt-kreatin koncentráció. Májcirrhosisban az emelkedés oka a felgyorsult hemolízis, amit a hypersplenismus és lehetséges vvt-membrán abnormalitás idéz elő. Renális anémiában (veselégtelenség, hemodializált krónikus vesebetegek) is emelkedik a vvt-kreatin, főleg olyanoknál, akik EPO kezelést kaptak. Ez is alátámasztja, hogy a renális anaemiát részben a megrövidült vvt életidő, részben az elégtelen EPO termelés okozza. Ezen adatok azt bizonyítják, hogy a vvt-kreatin mérése nemcsak hemolítikus anémiában, hanem máj és vesebetegségekben is hasznos információt nyújt a hemolítikus folyamatok értékelésére.

Kovács Ferenc dr.

Szöveti polipeptid antigén: Az apoptózis lehetséges indikátora. (Levelek.) Dittadi, R. és mtsai (Center for the Study of Biological Markers of Malignancy Ospedale Civile, Velence, Olaszország): Clin. Chem., 1998, *44*, 2002.

A szöveti polipeptid antigén (TPA) egy keratin származék, ami a 8, 18 és 19-es citokeratin (CK) fragmentumokat tartalmazza. Szérumszintjét rákos betegekben szokták meghatározni. A szövetkivonatokban is mérhető.

A szerzők tapasztalata szerint az emlődaganatból származó citoszól minta magas TPA tartalma hosszabb relapszusmentes időtartamra és túlélési időre utal. Ez egy olyan kapcsolat, aminek úgy tűnik nincs világos biológiai magyarázata. A feltételezések szerint mitózis alatt az anyasejt mintegy „kilöki" degradált citokeratinját a sejtkörnyezetbe. Ez magyarázhatja az agresszív tumorok magas szérum citokeratin szintjét és alacsony citoszól TPA koncentrációt rossz prognózisú daganatokban. Mivel a sejtosztódás után nemsokára elkezdődik a citoszkeleton helyreállítása, ez a hipotézis nehezen tartható. Sőt a szerzők kísérletei azt mutatják, hogy az MCF7 sejtekből felszabaduló TPA nincs kapcsolatban a proliferációval. A citokeratin filamentumok nem, vagy rosszul oldódnak vizes rendszerekben, míg fragmentumaik szolubilisek.

A szerzők úgy gondolják, hogy a sejtnekrózis (gyakran előfordul gyorsan növekvő tumoroknál, vagy a sejt

apoptózis alatt) alatt jön létre a citokeratin fragmentációja. Ha ez igaz, akkor a gyorsan növekvő és nekrotikus daganatok által termelt oldható citokeratin fragmentumoknak gyorsan el kellene tűnniük a vérkeringésből. Másrészről aktív apoptózisban lévő tumorokban citokeratin fragmentumoknak kellene termelődni, amelyek az apoptotikus sejtekben maradnak és ezért detektálhatók a citoszólban, míg a szérumban nem. Ez a feltételezés magyarázatot adhat arra, miért jelent a magas citoszól TPA koncentráció jó prognózist és alátámaszthatja a magas szérum TPA-szintet gyorsan növekedő daganatok esetében.

A szerzők kísérletük során a TPA koncentráció és a sejtvonalak apoptózisa közti kapcsolatot értékelték. MCF7 sejteket inkubáltak kontrollfeltételek között és nátrium butirát, vagy camptothecin jelenlétében (két apoptózist indukáló gyógyszer), 1, 2 és 3 napig. A TPA koncentrációkat a citoszólból határozták meg immunoradiometriával (IRMA). Kontroll feltételeknél a TPA koncentráció stabil maradt, míg indukáló anyagok jelenlétében folyamatosan nőtt a 3. napig, mikor agaróz gélelektroforézis-DNS fragmentációval detektálták az apoptózist.

Mostanában publikált tanulmányok is alátámasztják a kezdeti eredményeket. Az apoptotikus sejtekben CK18 és CK19 keletkezik, amit valószínűleg a caspase hasít oldható részekre. Közvetett bizonyíték lehet 220 csomónegatív emlőrákszövet citoszóljából végzett TPA és p53 vizsgálat kapcsolata. A p53 szignifikáns független faktor volt, bár a TPA sokkal jobb jelzőnek bizonyult a relapszusmentes túlélés megítélésében (nem közölt adatok).

Ebben a tanulmányban a TPA fordított kapcsolatban állt a p53-mal. Ez is mutatja, hogy a TPA közvetlen kapcsolatban van az apoptózissal. A nátrium butirát és a camptothecin p53 expresszió nélkül okoz apoptózist. Így a citoszólos TPA kifejeződés, bár nem specifikus, eredetétől függetlenül jelezheti az apoptózis jelenlétét.

Kovács Ferenc dr.

A vizelet lactoferrin quantitativ kimutatása, mint az urinalis infekciók markere. Arao, S. és mtsai (Res. and Develop. Dept. Iatron Labs, Chiba, Japan): J. Clin. Microbiol., 1999, *37*, 553–557.

Az urinalis tractus infekciói (UTI) igen gyakoriak és naponta nagyszámú vizeletminta érkezik a klinikai laboratóriumokba. A minták többsége azonban negatív, azonban ezek is megkívánják a feldolgozást, mely idő- és anyagigényes. Sokat segít egy olyan gyors teszt, mely e negatívokat kiszűri. A hagyományos vizsgálata a pyuriának gyakorlatot és jelentős időt igényel. E mellett a klinikus számára fontos a tünetmentes bakteriuria elkülönítése, mely nem igényel antibiotikus kezelést. Nem kevésbé jelentős tényező, mely a bakteriológiai diagnózist kétségessé teheti, a vizelet utólagos, faecalis contaminatiója. Az UTI jellemzője a neutrophilok felszaporodása, s ennek egy korábbi gyors tesztje esterase enzimük kimutatásán alapult. A szerzők egy másik jellegzetes neutrophil komponens, a lactoferrin kimutatására dolgoztak ki gyors módszert.

A szerzők heparinizált vérből szelektáltak neutrophileket és ultrahangos technikával lysálták őket, majd szeparálták a lactoferrint. A lactoferrin ellen egyaránt termeltek nyúl immunizálással poliklonális ellenanyagokat, majd monoklonalis antitesteket is. Az antiferritin titereket sandwich ELISA technikával határozták meg. Ennek alapján a gyors teszthez membrán (Immunodyne ABC) csíkot alkalmaztak, melyre rávitték az antiferritin és külön egy kontroll (antiegér IgG) ellenanyagot. Megfelelő kezelés, mosás után a membráncsíkokat megszárították. Erre vittek rá 1:4-es hígítású, neutrophilek tekintetében lysált vizeletmintát. Az eredmény, szabad szemmel 10 perc múlva leolvasható volt. A módszer érzékenységének alsó határa 50 ng ferritin volt.

A ferritin teszt negatív volt 121 normál, UTI-negatív mintában, míg a pozitív esetekben 89,7–96,6%-ban jelezte az infekció fennállását. A gyors tesztet úgy állították be, hogy negatív eredményt 200 ng/ml ferritin tartalom adjon. UTI esetekben többnyire ennek tízszerese volt a ferritin mennyisége. A módszer további előnye, hogy a ferritin kimutatható 3 napon át a mintákat 45 °C-on tartva – így a mintavétel időpontja, a szállítási körülmények nem befolyásolják a teszt eredményét. Szemben az esterase méréssel, az antitest-antigén alapú ferritin tesztet nem befolyásolja az antibiotikum kezelés. Van olyan irodalmi adat, hogy a vaginalis secretióval történő contaminatio, az abban jelen lévő leukocyták miatt vezetnek fals pozitív ferritin teszthez – a szerzők vizsgálataikban ilyent nem észleltek.

[Ref.: Kétségtelen, hogy a diagnosztikai laboratóriumokba nagyszámú, később negatívnak bizonyuló vizeletminta érkezik. Még az sem ritkaság, hogy csíraszám meghatározás kéréssel együtt (jó lenne elfelejteni a Kaas-féle szerencsétlen „significans bacteriuria" kifejezést, melyből logikailag helyesen, de szakmailag tévesen azt a következtetést vonják le egyesek, hogy a 10^5/ml csíraszámnál alacsonyabb érték „nem significans" – azaz kezelést sem igényel). Közismert, hogy a pozitív bakteriológiai lelet a contaminatio és késedelmes feldolgozás miatt nem elegendő az UTI diagnózishoz; hagyományosan meg kell vizsgálni a vizeletüledéket gennysejtekre és baktériumok jelenlétére. Igazuk van a fenti cikk szerzőinek abban, hogy ez időigényes és szakértelmet igénylő feladat. Ily módon egy érzékenyen beállított ferritin kimutatására szolgáló gyorsteszt bevezetése ígéretesnek tűnik elsősorban a contaminatio kizárásában.]

Kétyi Iván dr.

A teljes-vér és a plasma Hepatitis C vírus RNS kimutatási rendszerek összehasonlítása: tökéletesített kimutatás a teljes-vér felhasználása, mint a virális RNS forrása alapján. Szapleton, J. T., Klinzman, D. és mtsai (Univ. of Iowa Hospitals and Clinics, Dept. of Internal Med.): J. Clin. Microbiol., 1999, *37*, 484–489.

A Hepatitis C vírus (HCV) okozza a poszttranszfúziós és más úton szerzett hepatitisek többségét számos országban. A fertőzöttek több, mint 90%-ában az infectio persistens lesz és ezeknek a chronikus eseteknek 70%-ában progresszív májbetegség alakul ki egy 20–30 éves periódus alatt. Ismert, hogy a nonA-nonB hepatitis esetekből a C-vírus meghatározása egy fertőzött csimpánz véréből izolált RNS-el sikerült és ezt követően megindult a serologiai diagnosztika kidolgozása strukturális, majd nem strukturális vírus proteinekkel szembeni antitestek kimutatásával. E sikeresnek mondható diagnosztikai eljárás ellenére az emelkedett alanin

aminotransferase pozitív donorok kb. 5%-a szeronegatív és kimutatható a HCV RNS serum, vagy plasma nukleinsav amplifikációs módszerekkel.

A szerzők összehasonlító vizsgálatokat végeztek a HCV RNS amplifikációs módszer segítségével a plasma és a teljes-vér között. A módszer lényege, hogy a plasma, ill. a teljes-vér mintákból az ún. Catrimox praecipitatióval preparálták a viralis RNS-t, majd megfelelő kezelés után a nukleinsavat amplifikálták egy a HCV-re specifikus, translatióra nem kerülő 5' oligonukleotiddal. A módszer érzékenységének alsó határa elérte a 240 genom equivalens/ml plasma, ill. vér értéket.

Az eredmények azt mutatták, hogy a teljes-vér magasabb HCV tartalommal bír, s így magasabb koncentrációban vonható ki belőle HCV RNS, mint a plasmából; 34 szeropozitív beteg plasmájából a módszerrel 26, a teljes-vérből 29 bizonyult pozitívnak, míg a 16 szeronegatív esetből a plasma 2 esetben, a teljes-vér 6 esetben adott pozitív eredményt. A módszer további előnye, hogy a catrimox kicsapás után a teljes-vérben lévő HCV RNS több napon át stabil szobahőmérsékleten, addig a serum, vagy plasma RNS labilis és gyors feldolgozást, vagy –70 °C-on történő lefagyasztást igényel. A magyarázat abban rejlik, hogy a serum, vagy plasma leválasztáskor a centrifugálás során a HCV RNS jelentős része az üledékbe kerül, adherálódva a sejtekhez.

A HCV-fertőzöttek között található szeronegatívok előfordulásának oka nem tisztázott. Egyik lehetséges ok, hogy a HCV genom az izolátumok között nagymértékűek a sequentia eltérések és egyes variáns-specifikus antitesteket a kereskedelmi forgalomban lévő antigének nem tudnak kimutatni.

[Ref.: A hazai epidemiológiai adatok is a HCV dominantiáját mutatják ki a hepatitisben szenvedő felnőtt lakosság körében. A persistálás rendkívüli gyakorisága (mintegy tízszerese felnőtteknél a HBV-fertőzés chronicussá válásának), a cirrhosisok tekintetében igazolt és a hepatocellularis cc. vonatkozásában nagymértékben valószínűsíthető következménynek tudatában igen fontos infectologiai kérdésként kell kezelnünk.

A PCR „kit"-ek még meglehetősen drágák a mi viszonyaink között és így célszerű HCV-fertőzötteknek tekinteni a szeronegatív májbetegeket. A vérdonorok esetében fenn kell tartani azt a gyakorlatot, hogy a HBV, HCV szeronegatívok közül is ki kell zárni azokat, akiknél hepatitisre utaló enzimatikus markereket, pl. emelkedett alanin aminotransferase szintet találnak.

Több kutatócsoport dolgozik HCV vakcina kidolgozásán, s így remélhető, hogy a végső megoldást egy hatékony vakcina bevezetése fogja jelenteni.]

Kétyi Iván dr.

A dohányzás ártalmai

Tartós hatású bupropion, nikotinos tapasz és placebo ellenőrzött vizsgálata a dohányzás abbahagyásában. Jorenby, D. E. és mtsai (Center for Tobacco Research and Intervention, Univ. of Wisconsin Medical School, Madison, USA, etc.): N. Eng. J. Med., 1999, *340*, 685–691.

A tudományos megfigyelések alátámasztják azt a mindennapi tapasztalatot, hogy a hangulati tényezőknek kapcsolatuk van a dohányzással. A dohányosok nikotinfüggőségének mértéke korrelációt mutat a depresszió hangulati tüneteivel. Az a körülmény, hogy a depresszióban szenvedők között gyakoribb a dohányzás és ritkább a cigaretta elhagyása, kapcsolatban lehet az agy dopamin aktivitásával. Egy korábbi vizsgálatban az antidepresszáns hatású bupropion csaknem megkétszerezte a sikeresen leszokók arányát (12 vs. 23%). A jelen vizsgálatban arra a kérdésre kerestek választ, hogy a bupropion és a nikotinos tapasz kombinációja milyen hatással van a leszokás sikerére és hogyan befolyásolja a nikotinmegvonással járó negatív hangulati tüneteket.

A vizsgálat négy központban történt. A 893 önként jelentkezett leszokni akaró dohányost véletlenszerűen a következő csoportokba sorolták be: placebo (160), nikotinos tapasz (244), bupropion (244), bupropion + nikotinos tapasz (245). A depresszió klinikai tüneteit mutató egyéneket kizárták a vizsgálatból. Az alapkivizsgálás keretében elvégezték a szérumnikotin-tartalmának és a kilégzett levegő CO-tartalmának meghatározását, valamint standardizált kérdőívvel vizsgálták a depresszió és a nikotinfüggőség mértékét. A kezelés időtartama 8–9 hét volt, a cigaretta elhagyását a 8. napra tervezték. A pácienseket 12 hónapig követték. Mind a kezelési, mind a követési időszakban szoros programozott kapcsolatot tartottak a páciensekkel. Ennek során bizonyos vizsgálatokat megismételtek és regisztrálták a nikotinmegvonási tüneteket.

Az egyéves (12 hónap) nikotin absztinencia arány a következő volt: placebo 15,6%, nikotinos tapasz 16,4%, bupropion 30,3%, nikotinos tapasz + bupropion 35,5%. Az első és második két csoport között a különbség szignifikáns ($p < 0{,}001$). A különböző csoportokban az átlagos súlynövekedés 1,1 kg és 2,1 kg között változott A résztvevők 34,8%-a (311 személy) idő előtt megszakította a programot, közülük 79 (feltételezett) mellékhatás miatt. A leggyakoribb mellékhatás álmatlanság és fejfájás volt.

Következtetések: A bupropion önmagában és nikotinos tapasszal kombinálva szignifikánsan gyakrabban eredményezett tartós nikotin absztinenciát, mint csak a nikotinos tapasz vagy a placebo. Kombinált kezelés mellett többen hagyták el a cigarettát, mint a csak bupropiont szedők, de ez a különbség nem volt szignifikáns.

[Ref.: A nikotinpótlást alkalmazó leszokást segítő hazai programban a tartósan leszokottak aránya az elmúlt években 30 és 40% között volt. A bupropion Magyarországon nincs törzskönyvezve.]

Vadász Imre dr.

Bioetika

Betegek és orvosok véleménye a komplikációkról történő felvilágosítás mértékéről: keresztezett kérdőíves felmérés. Hingorai, M., Wong, T., Vafidis, G. (Central Eye Unit, Central Middlesex Hospital, London): BMJ, 1999, *318*, 640.

A beteg kezelése során nem szándékosan okozott sérülés vagy komplikáció sokkal gyakoribb, mint korábban gondoltuk. Peres ügyek jelzik, hogy – noha a betegek ellenzik az egészségügy zártságát az orvosok jo-

gilag nem kötelesek a létrejött szövődményekről tájékoztatást adni. A Brit General Medical Council módosította útmutatóját, miszerint a szövődmény után rutinszerűen teljes és őszinte magyarázatot és bocsánatkérést kell nyújtani a betegnek.

Betegeket (n = 246) és orvosokat (n = 48) kérdeztek meg kérdőívek segítségével arról, mi a véleményük egy cataracta műtét során keletkezett hipotetikus szövődmény (hátsótok ruptura, mely 10%-os rizikóval befolyásolhatja a későbbi látást) utáni felvilágosításról. A betegek állásfoglalása merőben eltért az orvosokétól: a betegek 92%-a, míg az orvosok csupán 60%-a gondolta úgy, hogy a betegnek mindig meg kell mondani, ha komplikációk jelentkeztek. A többi orvos vagy soha sem jelezné a betegnek a komplikációt, vagy a körülményektől teszi függővé a felvilágosítást. A betegek 81%-a, az orvosok 33%-a gondolta úgy, hogy a beteget nemcsak felvilágosítani kell a szövődményről, hanem azok esetleges kimeneteléről is részletes információt kell adni.

A felmérés alapján a betegek sokkal részletesebb felvilágosítást várnak, mint amennyit az orvosok adni akarnak. Az orvosok azért vonakodnak, mert meg akarják kímélni a beteget az ártalmas aggodalomtól, másrészt próbálják elkerülni a hosszadalmas, kellemetlen beszélgetést és mert tartanak attól, hogy elveszítik a beteg bizalmát és félnek az esetleges pertől. Ráadásul a mai orvosi kultúrában a tévedést gyakran egyenlővé teszik szakmai hiányosságokkal, az alkalmatlansággal. Ugyanakkor számos tanulmány bizonyítja, hogy a felvilágosítás hiánya növeli a pereskedés esélyeit és rontja az orvos-beteg kapcsolatot.

A szövődmény után a beteg várja a történtek felfedését, a felelősség megállapítását, a magyarázatot, a bocsánatkérést és a jövőbeni tévedések megelőzését. Néhány esetben elvárják a vétkes büntetését és az anyagi kártérítést is. Az orvosi gyakorlat sosem lesz tévedésektől mentes, így szükség van arra, hogy megváltozzon mind a betegek, mind az egészségügy hozzáállása, reálisabban ítéljék meg az orvosok és az egészségügy korlátait és vádaskodásmentes nyitott legyen kapcsolatuk. A General Medical Council regulációja alapján a komplikációk elhallgatása súlyos követelményeket vonhat maga után a gyakorló orvosok számára Angliában.

Pámer Zsuzsanna dr.

Gyógyszerkutatás

Endothelin-antagonisták. Benigni, A. és Remuzzi, G. (Mario Negri Institute for Pharmacological Research, via Gavazzeni 11, 24125 Bergamo, Olaszország [Prof. G. Remuzzi]): Lancet, 1999, *353*, 133–138.

A nagyhatású endogén vasoconstrictort, az endothelint (ET) 1988-ban izolálták. Azóta tudjuk, hogy három izoformája (1, 2, 3) és kétféle receptora (A, B) van. – Széles skálán fejlesztették ki antagonistáit, amelyek peptid és nem peptid típusúak és szelektívek vagy non-szelektívek lehetnek az A és B típusú receptorra nézve. – Ezeket az anyagokat kísérletesen tanulmányozták, de a klinikumban is, főleg cardiovascularis és renalis betegségekben. A preklinikai tanulmányok, az egészséges önkénteseken és a korlátozott számú beteganyagon végzett vizsgálatok lehetővé teszik, hogy potenciális klinikai felhasználási területeik körvonalazódjanak: főleg cardiovascularis területek (pl.: hypertonia, cerebrovascularis betegségek, szívelégtelenség) és vesebetegségek. Nem biztos, hogy ezek a szerek jobbak, mint a jelenleg meglévő gyógyszerek és lehetséges a vegyes, A és B receptor antagonista hatású anyagok veszélyeztető hatása is. Állatkísérletek arra utalnak, hogy az ontogenezis során kifejezetten veszélyesek lehetnek.

A közlemény az ET-receptor blokkolók farmakológiájával, biológiájával és a betegségekben betöltött szerepével foglalkozik.

Az ET prekurzorainak genetikai kódolása, termelődése, biológiai aktiválása jól ismert, de a degradálódás nem. Nemcsak az endothelben, de a tüdőben, vesében, agyban és egyes keringő sejtekben is termelődik, sok tényező befolyásolja expressióját és release-ét (béta-növekedési faktor, interleukin-1, angiotenzin II, stressz).

Az A és B típusú receptorokhoz eltérő az ET három típusának kötődési viszonya és a következmény is: az A típusú receptor aktiválódása vasoconstrictiót és sejtproliferációt okoz, a B típusúé vasodilatatiót NO mediálta úton. Ennél azonban jóval bonyolultabb e rendszerek működése, mivel saját génexpressiójukra, az inositolphosphat, diacylglycerol, Ca anyagcserére is hatnak, mire létrejön a biológiai hatás.

Az ET-termelőhelyek mind rendelkeznek ET-receptorokkal is, ami arra utal, hogy inkább lokális, mint keringő hormon típusú szerepük van. Emellett szól az is, hogy a plazmaszint pikomoláris nagyságrendje messze a farmakológiai hatásosság határa alatt van. Az A típusú receptor fő lokalizációja a szívpitvar, a B típusú főleg az agyban fordul elő, a humán vesében a B típusú dominál.

Az ET-hatás vizsgálatánál szerzett ismeretek lényegesen szélesebb körűek, mint amit a közlemény részletez. Embernek iv. 1 vagy 3 típusú antagonistát adva, átmeneti vasodilatatio után vasoconstrictio jön létre, ami a B típusú receptor szerepével kapcsolatos. A dózis dependens prolongált szisztémás vérnyomásemelkedés főleg a renalis, a muscularis és a mesenterialis erekre gyakorolt hatással lehet kapcsolatos; a pulmonalis érrendszer kevésbé érzékeny erre a hatásra. Az agyra gyakorolt hatás is vérnyomásnövelő következményekkel jár. Az ET-antagonistákkal végzett vizsgálatok egyik jelentős megállapítása a veseerek egyedülálló érzékenysége az 1-es típusú ET vasoconstrictiora.

Az ET-receptor antagonistákkal végzett vizsgálatok patofiziológiai megállapításokat tettek lehetővé:

A *hypertonia* keletkezésében az ET szerepe nem kétséges (ET-termelő tumoros betegeken végzett vizsgálatok), de nem teljesen tisztázott. A vascularis simaizomzatra autocrin/paracrin hatása van, ahol koncentrációja sokszorosa a plazmában mérhetőnek. Protoonkogén szerepét arteriosclerosisban, a neointima képződésnél, a simaizom proliferációban vizsgálták.

Congestiv szívelégtelenségben számos paraméteren (humán és kísérletes anyagon) tanulmányozták az ET- antagonisták szerepét, ami előnyösnek bizonyult; bizonyítást nyert az ET-rendszer szerepe az idült szívelégtelenség összetett keletkezési mechanizmusában.

Szívinfarktusban az ET-szint magas, csökkentése kedvező hatású, az ET-1 plazmaszint bizonyos feltételek között prognosztikus faktornak tekinthető.

A kísérletes *pulmonalis hypertonia* ET-antagonistákkal kivédhető. Az ET-1 plazmaszint a humán kórformákban a vénás vérben emelkedett.

Cerebrovascularis haemorrhagiás modellekben egyes ET-k szintje a liquorban emelkedett; antagonisták alkalmazása protektív hatású hypertoniás állatokban.

A *renalis betegségekben* az ischaemiás reperfúziós körülmények között igazolódott egyes ET-antagonisták előnyös hatása. Az anti-ET antitestek és az ET-antagonisták protektívek a cyclosporin okozta renalis hipoperfúzióban, a radiokontraszt nephropathiában egy részük a glycerol okozta veseelégtelenségben és az endotoxin okozta renalis vasoconstrictio esetén.

Indirekt bizonyítékok vannak az ET-k szerepére egy sor egyéb vesebetegség esetében is: Heynemann nephritis, humán lupoid nephritis, kísérletes diabeteses vesekárosodás és tapasztalatok vannak transzgénikus egereken végzett vizsgálatok alapján is. Kísérletes adatok bonyolult összefüggésekre utalnak az ET-antagonistáknak a proteinuriára gyakorolt hatását illetően.

ET-antagonisták a *klinikai gyakorlatban:* a közlemény részletezi az ilyen tanulmányok céljára kifejlesztett anyagokat és ezek nyerését. Ismertet néhány tesztelés alatt álló ET-receptor antagonistával végzett tanulmányt, amelyekben a vizsgálatok részben a szisztémás vérnyomásra, részben a célszervre gyakorolt hatással foglalkoznak; a vizsgálatok még nem lezártak. Jelenleg áll tanulmányozás alatt a BQ 123 vegyület (Banyu), A receptor antagonista – kr. szívelégtelenségre, a Bosentan (Roche), A és B receptor antagnoista – a chr. szívelégtelenségre, a subarachnoidealis vérzésre, az acut cyclosporin nephropathiára, az SB 209670 vegyület (SmithKline Beecham), A és B receptor antagonista – a radiokontraszt nephropathiára gyakorolt hatásának vizsgálata. Újabban azonban még 12 cégnek van kifejlesztett anyaga preklinikai vizsgálati fázisban.

A jövő lehetőségei közé tartozik tehát – de még nem tisztázott szereppel – az ET-antagonisták felhasználása a hypertoniák kezelésében, továbbá a krónikus szívelégtelenségben, a pulmonalis hypertoniában, a tüneti arteriosclerosisban, a subarachnoidealis vérzésben, a progresszív, proteinurával járó veseelégtelenségekben, a diabeteses vesében.

A kísérletes adatok alapján azonban a kérdésnek még számos megoldatlan problémája van, ilyenek: míg a B-receptor aktiválása hipotenzív hatású, az A-receptor antagonistákkal történő inaktiválása kontraindikált lehet alacsony vérnyomással járó állapotokban, pl.: szepszis. Szelektív B-receptor blokkolás elméletileg ronthatja az A típus blokkolása által kiváltott renális vazokonstrikciót. A biztonságosság oldaláról nézve a kérdést, fontos megfigyelés, hogy ET-deficiens állatok major abnormalitásokra veszélyeztetettek, amelyek a fejlődési rendellenességek igen széles skáláján mozognak.

Horváth Tünde dr.

A COX-2 gátlók. Hawkey, C. J. (University of Nottingham, Queen's Medical Centre, Nottingham NG7 2UH, UK): Lancet, 1999, *353*, 307–314.

Az aszpirint immár 100 éve használjuk analgetikus, gyulladáscsökkentő és thrombusképződést gátló hatása miatt. A gyógyszer gastrointestinalis mellékhatásai már 1938 óta ismertek. Az 1960-as évek óta kifejlesztett nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok) sem valósították meg a „biztonságosabb aszpirin" reményét. A gyógyszer therapiás és toxikus hatása a cyclooxygenase (COX) enzim gátlásán alapszik. Szerkezetét tekintve a COX két formája (COX-1 és COX-2) igen hasonló, egy hosszú keskeny csatornát alkotnak, melynek egyik végén hajtűkanyar van. Mindkettő membránhoz kötött és amikor a környezetben kialakuló membránkárosodás arachidonsav-felszabadulást eredményez, az bekerül az enzim hidrofób csatornájába, megfordul a hajtűkanyarban, 2 oxigén ráépül, egy szabad gyök lekerül róla, így alakul ki az 5 szénatomos gyűrű, mely a prosztaglandinokat jellemzi. A COX-1 gátlók a csatornában félúton hatnak, a 120-as helyen lévő arginin hidrogénezésével. Ez az aminosav a COX-2-ben is megtalálható. A COX-1-ben az 523-as pozícióban izoleucin van, a COX-2-ben valin, mely egy metilcsoporttal rövidebb. A kisebb valin egy „oldalzsebet" hagy a COX-2 falán. Feltételezik, hogy az oldalzseb számos COX-2-gátló szer támadáspontja. Az izoleucin valinra történő cseréje COX-1 molekulát érzékennyé teszi a COX-2 gátlók hatására. E szerkezeti különbség gyakorlati hasznosításának egyik legjobb példája a flurbiprofen esete. A flurbiprofen metilcsoportjának változtatása és kiterjesztése olyan molekulákat eredményezett, melyek egyre szelektívebben kötődnek a COX-2 oldalzsebébe, de túl tömegesek voltak ahhoz, hogy beférjenek a COX-1 csatornájába. A két enzim gátlásának kinetikája eltér egymástól. A COX-1 gátlása azonnali és teljesen reverzíbilis, míg a COX-2-é 15–30 perc alatt alakul ki, és lényegében irreverzíbilis. A COX-1 aktivitás mérésére általában a vérlemezkék thromboxán termelő képességét a COX-2 aktivitás meghatározására a lipopolysaccharid által indukált PGE2 termelés nagyságát használják (leginkább monocytákban). A szelektivitást a COX-2 IC_{50}/COX-1 IC_{50} hányadosával fejezik ki. Egyik módszer sem általánosan elfogadott, a metodikák az assay rendszerek jelentősen különböznek, az eltérés akár 10-szeres is lehet. Az emberi gyomornyálkahártya prosztaglandintermelés-gátlásának hiánya lehet majd az arany standard.

A COX-2 gátlók, mint a gyomornyálkahártyát potenciálisan megkímélő gyógyszerek kifejlesztése azon a megfigyelésen alapszik, hogy a COX-1 a gyomorban dominál és protektív prosztaglandinok termelésében vesz részt, míg a COX-2 a gyulladás helyén termelődik és fájdalom, gyulladás, ízületi merevség lesz az eredmény. Ez a széles körben elterjedt koncepció megdőlni látszik. Elsősorban azért, mert a legtöbb NSAID-ot nem gyulladásos állapotok kezelésére használják; a COX-2 gátlók analgetikus hatást mutatnak, bár a hatás erőssége kétséges. Másodszor, az emberi gyomorbélrendszer nyálkahártyájában sok olyan sejt van, mely COX-2-t expresszál (macrophagok, neutrophilek, myofibroblastok és endothelsejtek). Itt a gyulladás során jelentős mennyiségű COX-2 is termelődhet, melynek protektív szerepe is lehet, pl. a *H. pylori* okozta gastritis esetében.

A használatban lévő NSAID-ok toxicitása és COX-2 szelektivitása közötti kapcsolat meghatározására irányuló kísérletek nem hoztak eredményt, ami nem meglepő, mert majd-

nem az összes létező NSAID COX-1 inhibitor. A régebbiek közül egyedül a diclofenac COX-2 gátló hatása közelíti a COX-1 gátló hatást.

Az elsősorban (preferenciálisan) COX-2 gátlószerek közé tartozik a meloxicam (Mobic™) és a nimesulide (Mesulid™). A meloxicam COX-2-szelektivitási aránya 3–77 között van, ami nem túl nagy. A gátló hatás mechanizmusa eltérő: nem a COX-2 oldalzsebéhez kötődik, hanem a COX-2 csatorna végének a COX-1-hez képest nagyobb mértékű hajlékonyságát használja ki. Felszívódási ideje 5–6 óra, eliminációs féléletideje 20 óra, ez napi egyszeri adagolást tesz lehetővé. 7,5–22,5 mg napi adagban hatásos. Az emberi gyomornyálkahártya prosztaglandin szintézisére gyakorolt hatásáról nincs megbízható adat. Egészséges férfiakban 7,5 mg nem okozott gyakrabban nyálkahártya-károsodást 23 nap alatt a placebo csoporthoz képest. Tizenöt mg azonban már a placebo és 20 mg piroxicam közötti gyakoriságot eredményezett, mely egybevág azzal a megfigyeléssel, hogy a dózis növelésével csökken a COX-2 szelektivitás. A 7,5 mg-os adag két másik vizsgálat szerint is jól tolerálható volt, de úgy tűnik, hogy nem olyan hatékony, mint 100 mg diclofenac vagy 20 mg piroxicam.

Az 1985-ben bevezetett nimesulid szelektivitása 5–16-szoros, a COX-2 oldalzsebéhez kötődik. Orális felszívódási ideje 1,2–3,2 óra, féléletideje 1,6–5,0 óra. Széles spektrumú fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő és lázcsillapító hatása van. Gastrointestinalis tünetek tekintetében azonban nem jobb és pepticus fekély sem alakult ki ritkábban, mint egyéb NSAID-ok esetében. A nimesulid valószínűleg nem szelektív COX-2 gátló, mert a gyakorlatban használt adagok olyan koncentrációt eredményeznek, melyben elvész a COX-2 szelektivitás. Két újabb, jól tolerált szer, az etodalac és a nabumetone COX-2 szelektív lehet, de erről még kevés adat áll rendelkezésre.

A valódi COX-2 szelektív szerekre jellemző, hogy nagyobb dózis mellett is megmarad a szelektivitás. További kritériumként javasolják, hogy a teljes alkalmazott dózis- és elért koncentrációtartományban ne legyen kimutatható COX-1 gátló hatás. Az egyik ilyen szert, celecoxibot a Food and Drug Administration 1998. december 31-én fogadta el a rheumatoid arthritis és osteoarthritis kezelésére, de nem, mint fájdalomcsillapítót.

A celecoxib (Celebrex™) COX-2 szelektivitása 375-szörös humán rekombináns enzim-assay-kben, más rendszerekben mérve valószínűleg kisebb. A klinikai hatékonyság vizsgálatakor alkalmazott maximális dózist 50%-kal meghaladó 2 × 600 mg adagban nem volt hatással a szérum thromboxánra vagy a thrombocyta funkcióra. Felszívódási ideje 3, eliminációs féléletideje 11,2 óra. A rheumatoid arthritis kezelésére 2 × 100 mg, az osteoarthritis kezelésére 1 × 200 mg lesz az ajánlott dózis. Az osteoarthritis, ill. rheumatoid arthritis kezelésére alkalmazott 100–400 mg, ill. 200–800 mg-os adag hatása 2 × 500 mg naproxenével vagy 2 × 75 mg diclofenacéval volt egyenlő. A gyomornyálkahártya prosztaglandin szintézisére gyakorolt hatásról nincsenek adatok. Nagyobb tanulmányokban a fekély előfordulása 3–6 hónap alatt a placebo csoportéval volt egyenlő és ritkább volt, mint a naproxennel vagy diclofenackal kezeltekben.

A rofecoxib (Vioxx™) COX-szelektivitása 800 feletti. COX-1 gátlást egészen 1000 mg-ig nem lehetett észlelni. 50 mg legalább olyan fájdalomcsillapító hatású volt, mint 400 mg ibuprofen vagy 550 mg naproxen. Lázcsillapítóként is ismert. Az osteoarthritis kezelésében 12,5–25 mg hatáserőssége 3 × 800 mg ibuprofennel vagy 3 × 50 mg diclofenackal volt egyenlő. A várhatóan ajánlott dózis 10–20-szorosa, 250 mg is jól tolerálható volt, COX-1-/COX-2 szelektivitását megtartotta, a vérzési időt nem befolyásolta és 7 nap alatt a placebóval egyező gyakorisággal okozott gyomornyálkahártya-laesiót, ritkábban, mint 2,4 g ibuprofen, vagy 2,6 g aszpirin. Az indomethacinnal ellentétben nem volt hatással a gyomornyálkahártya PGE2 termelésére és vékonybél permeabilitásra *in vitro*, és az ibuprofennel szemben nem fokozta a vörösvérsejtek kilépését a vékonybélen keresztül.

A jövőben természetesen további, még szelektívebb COX-2 inhibitorok megjelenése várható. Mivel a NSAID-ok piaci részesedési aránya magas, indikációs területük széles, erős harc folyik a gyógyszergyárak között. A gastrointestinalis mellékhatásoktól való félelem megszűnése a felírások számának növekedését vonhatja maga után. A jól ismerteken kívül további indikáció lehet a vastagbélrák megelőzése vagy progressziójának csökkentése. E tumorban gyakran jelentős mértékű COX-2 expresszió észlelhető, akárcsak az Alzheimer-kórban észlelt gyulladás esetében. Epidemiológiai vizsgálatokban az Alzheimer-kór késleltetett kifejlődése és lassabb progressziója, valamint a NSAID szedés között találtak kapcsolatot.

Mivel a COX-2 számos esetben vesz részt a szervezet homeostasisának fenntartásában, gátlásának elméletileg káros hatása is lehet. Ezzel kapcsolatban számos kérdés merül fel, melyben a COX-2 gátlók biztonságosságának kimutatása még várat magára. *Először* is, biztonságosak-e a COX-2 gátlók gastrointestinalis gyulladás esetén? COX-2 indukció figyelhető meg *H. pylori* gastritisben, nem specifikus gyulladásos bélbetegségekben és feltehetően más gyomor-bélrendszeri gyulladásokban is. A specifikusan COX-2 gátlók veszélyessége attól függ, hogy a COX-2 válik-e a prosztaglandinok fő forrásává. A COX-2 *H. pylori* gastritisben valószínűleg csak kismértékben járul hozzá a prosztaglandin termeléshez, de domináló lehet colitis ulcerosában. Az újabb COX-2 gátlókról direkt módon bizonyítani kell, hogy *H. pylori* fertőzésben és más gyomor-bélrendszeri gyulladásban is biztonságosan adhatók. *Másodszor*, késleltetik-e a COX-2 gátló szerek a fekély gyógyulását? Állatkísérletek szerint igen. Fontos lesz megvizsgálni, hogy betegekben a NSAID szer okozta fekély hatásosan gyógyul-e a COX-2 gátlóra történő áttörés után. *Harmadszor*, léteznek-e olyan betegcsoportok, ahol a COX-2 gátlók fekélyt okoznak? Erosiók, korábbi ulcust hajlamosítanak fekély ismételt kialakulására, feltehetőleg a fekély hegében történő reaktiválódás miatt. A COX-2 indukciója ekkor is kimutatható. Ezzel kapcsolatban felmerül, hogy ha a COX-2 gátlók biztonságosnak bizonyulnak, olyan betegek is kapják majd, akikben a gyógyszertől függetlenül magas a fekély kialakulásának kockázata (*H. pylori* fertőzés, aszpirin szedése). Fennáll a veszélye annak, hogy ekkor a COX-2 gátlószereket veszélyesnek fogják ér-

tékelni a klinikai gyakorlatban, mert a betegekben mégiscsak fekély alakul ki, holott ezért nem (ez) a gyógyszer lesz a felelős. *Negyedszer,* van-e a COX-2 gátlószereknek folyadék visszatartást, veseelégtelenséget, magas vérnyomást okozó hatása? Az enzim a vesében is termelődik, főleg a macula densában, sómegvonás indukálja és fontos szerepet tölt be a renin felszabadulás szabályozásában. *Ötödször,* a COX-2 ciklikus hormonális indukciója fontos szerepet tölt be az ovulatióban és a terhesség végén a bekövetkező COX-2 indukció alapvető a szülés megindulásában. Valószínű, hogy ebben a tekintetben a specifikus COX-2 inhibitorok nem különböznek a nem szelektív NSAID-októl. *Hatodszor,* a COX-2 gátlóknak az érbetegségek kialakulására gyakorolt hatására is nagy figyelmet kell fordítani, különösen azért, mert az enzimnek szerepe van az ér prostacyclin termelésében. Az érbetegség gyakoribb halálok, mint a fekélyből eredő vérzés.

A biztonságosabb adagolás mellett azonban a COX-2 specificitás csökkenti a therapiás alkalmazhatóságot. E szerek nem helyettesítik az aszpirin cardiovascularis védő hatását, mely a COX-1-en keresztül valósul meg. Emellett több megfigyelés utal arra, hogy a COX-1 a gyulladás helyén is indukálódik, így lehet, hogy a COX-2 inhibitorok gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatása kisebb lesz. Fontos lesz megbizonyosodni arról, hogy nincs olyan klinikai helyzet, amikor a COX-2 gátlók therapiás teteje alacsonyabb, mint a COX-1 inhibitoroké.

A COX-2 inhibitorok mellett léteznek alternatív stratégiák is. Egyik ilyen lehet a NO-NASID-ok alkalmazása. A nitrogénoxid (NO) a prosztaglandinokhoz hasonlóan gyomornyálkahártyát védő hatású. A NO-NSAID molekulában egy hagyományos NSAID-hoz NO kötődik, melynek a szövetekben történő leadása elméletileg ellensúlyozza a NSAID károsító hatását. Az állatkísérletek eredményei biztatóak. A NO-NSAID-ok méltó versenytársai lehetnek a COX-2 inhibitoroknak, mivel megőrzik a COX-1 gátlók előnyeit. Állatkísérletekben nemcsak hogy nem késleltetik, hanem fokozzák a fekély gyógyulását. A NO-aszpirin ráadásul a szívérrendszeri betegségek megelőzésének biztonságos gyógyszere lehet. Ennek különösen nagy jelentősége van, mivel a szerző ironikus megfogalmazásában, az aszpirin okozta vérzés manapság már gyakoribb, mint az egyéb NSAID-ok által okozott. A NO-NSAID-okról még a COX-2 gátlókhoz képest is kevesebb adat áll rendelkezésre. Másik alternatív stratégia lehet a nem szelektív NSAID-ok kombinálása gyomornyálkahártyát védő gyógyszerekkel. A misoprostol és a protonpumpa-gátlók (pl. omeprazol) meggátolják a NSAID okozta fekély kialakulását. Ezeket a szereket már használják fokozott kockázatú betegekben. A COX-2 gátlókkal összehasonlítva, elterjedésüket nehéz megjósolni, sok függhet a therapiás költségek alakulásától. A NSAID és protektív szer kombinációjának előnye a COX-1 gátlás megmaradása a COX-2 inhibíció mellett.

A COX-2 inhibitorok valószínűleg nagy hatással lesznek a gyulladás- és fájdalomcsillapító gyógyszerek rendelésére. Ahogy folyamatos használatukkal megmutatkoznak erősségeik és gyengeségeik, a nem szelektív NSAID-ok misoprostollal vagy omeprazollal való kombinációja alternatívát jelenthet. A NO-NSAID-ok lehetséges szerepéről még korai nyilatkozni. A COX-2 gátlók köszöbön lévő megjelenése a nem szelektív NSAID-ok felírását a receptkötelesről a vény nélkül kiadható irányába tolta. Így várható, hogy megszűnik a gastrointestinalis vérzés előfordulásának csökkenése, mely a gyógyszer receptköteles voltából származott és előfordulása ismét fokozódni fog a nem szelektív NSAID-okkal és az aszpirinnel történő öngyógyszerelés miatt.

ifj. Kalabay László dr.

Új sorozatot indított a Springer Orvosi Kiadó!

A *Háziorvos továbbképzés* címet viselő sorozattal a kiadó az alapellátásban dolgozók mindennapi munkáját kívánja segíteni. Az egyes kötetek a leggyakrabban felvetődő problémákra ajánlanak megoldásokat, természetesen a témakörrel kapcsolatos elméleti tudnivalók is helyet kapnak a könyvekben.

Síró Béla–Bódor Csilla: **Gyakorlati geriátria**
Ár: 1980 Ft

Szalka András–Mészner Zsófia: **Infektológia**
Ár: 1980 Ft

A kötetek kaphatók és megrendelhetők a **kiadó megújult boltjában, a Múzeum utca 9.** *szám alatt, továbbá a Springer-hálózat további árusítóhelyein* **(Budapesten a Kapás utca 22-ben és a Kútvölgyi út 4-ben, Kecskeméten, a Könyv Shopban, a Kőhíd utca 17-ben).**

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

Springer

MOTESZ Kongresszusi Naptár

1999. augusztus 25–28.
Siófok

A Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság 49. Nagygyűlése
National Congress of Hungarian Society of Clinical Pathology
Téma – Topic:
Klinikai kémia, hematológia és klinikai mikrobiológia
Clinical chemistry, haematology and clinical microbiology
Tudományos információ – Scientific information:
Dr. Fekete Mátyás
Fejér Megyei Szent György Kórház Központi Laboratórium
8001 Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3.
Szervező – General information:
Dr. Fekete Mátyás
Fejér Megyei Szent György Kórház Központi Laboratórium
8001 Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3.

1999. augusztus 26-28.
Székesfehérvár

Magyar Rehabilitációs Társaság 1999. Évi Vándorgyűlése
Annual Meeting of Hungarian Rehabilitation Society
Téma – Topic:
A család és az oktatás szerepe a komplex rehabilitációs eredményességében
Kardio-pulmonalis rehabilitáció helyzete Magyarországon
Segédeszközök és hozzáférhetőség. Egyéb.
Tudományos információ – Scientific information:
Dr. Simon Gábor osztályvezető főorvos
8001 Székesfehérvár, Pf. 96., T: 22/316-001, F: 22/314-197
Szervező – General information:
Magyar Rehabilitációs Társaság, Svábhegyi Állami Gyermekgyógyintézet
1121 Budapest, Mártonhegyi út 6., Tel/fax: 275-4499

1999. augusztus 26–29.
Hotel Kempinsky,
Budapest

Az Európai Aneszteziológiai Akadémia XXI. Konferenciája
21st Annual Meeting of the European Academy of Anaesthesiology
Téma – Topic:

Perioperatív ellátás, monitorozás	– Perioperative care, perioperative monitoring
Anaesthesiológiai komplikációk, gyógyszer interakciók	– Complications in anaesthesia, drug interactions
Polytraumatizált beteg intenzív ellátása	– Polytrauma care
Akut myocardialis infarktus	– Acute myocardial infarction
Pulmonalis embolia	– Pulmonary emboly

Tudományos információ – Scientific information:
Prof. Dr. Tekeres Miklós
POTE – AITI
Szervező – General information:
K&M Congress Kft.
1028 Budapest, Hidegkúti u. 153.

1999. augusztus 27–31.
POTE Központi Aula, Pécs

Magyar Humangenetikai Társaság II. Kongresszusa (nemzetközi részvétellel)
II. Annual Meeting of the Hungarian Society of Human Genetics (with international participants)
Téma – Topic:
Az emberi genom veleszületett rendellenességei (klinikai, prenatális, presymptomás diagnózis). Genetikai komponensű gyakori felnőttkori betegségek (patomechanizmus, prediktív tesztelés). Terápia genetikai rendellenességekben (lehetőségek, etikai dilemmák). Gyermekkori habilitáció genetikai rendellenességekben.
Szervező – General information:
POTE Orvosi Genetikai és Gyermekfejlődéstani Intézet
7623 Pécs, József A. u. 7.
T: 72/310-144, F: 72/232-110
E-mail: koszto@apacs.pote.hu

1999. augusztus 30–szeptember 1.
ELTE Kémiai Tanszékcsoport,
Budapest

A Magyar Mikrobiológiai Társaság XIII. Kongresszusa
13th Congress of the Hungarian Society for Microbiology
Téma – Topic:
Bakteriológia, mikológia, mezőgazdasági- élelmiszermikrobiológia, ipari mikrobiológia, mikrobák elleni immunvédekezés
Bacteriology, mycology, virology, industrial microbiology, agricultural and food microbiology, antimidrobal immunity
Tudományos információ – Scientific information:
Dr. Minárovits János
OEK Mikrobiológiai Kutatócsoport
1529 Budapest, Pihenő út 1. E-mail: mini@microbi.hu
Szervező – General information:
Dr. Minárovits János
OEK Mikrobiológiai Kutatócsoport
1529 Budapest, Pihenő út 1. E-mail: mini@microbi.hu

HÍREK

Pályázati kiírás

A **Magyar Atherosclerosis Társaság** vezetősége elhatározta, hogy orvosegyetemi TDK-sok, PhD kurzust végzők, valamint 35 év alatti fiatal orvosok számára pályázati felhívást tesz közzé. A pályázat pénzügyi támogatást (400 000,– Ft) nyújt konferencián való részvételhez vagy kísérletes módszer beállításához szükséges anyagi költségek fedezéséhez.

A pályamunka lehet nem publikált dolgozat, előadáskivonat vagy összefoglaló dolgozat, amely a pályázat céljából készül. Tárgya az atherosclerosissal kapcsolatos kísérleti és/vagy klinikai témakörök.

A pályázatokat a MAT vezetősége által választott ad hoc bizottság fogja véleményezni.

Pályázati határidő: *1999. november 1.*

Dr. Fehér János az Orvosi Hetilap főszerkesztője elősegíti a díjnyertes pályamunkák megjelenését a lap hasábjain.

Pályázatot a következő címre küldhetnek: MAT Elnök, Prof. Dr. Romics László, 1125 Kútvölgyi út 4. SOTE, III. Belklinika.

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

Rendelőnek ideális újlipótvárosi 2. sz. jó közl. lakás eladó. T.: 200–4842.

Eladó, orvosi rendelő céljára alkalmas, nagy hallal és két külön bejáratú szobával, továbbá külön WC-vel és egyéb mellékhelyiségekkel rendelkező 81 m^2-es, földszinten lévő lakás, nagyon jó közlekedéssel a Bp. XII., kerület, Németvölgyi úton. Két külön rendelő kolléga részére is alkalmas. Telefon: 214-4362.

Az **EPHAR idei kongresszusa Budapesten.**

„Az életminőség javítása gyógyszerekkel: az EPHAR szimpóziumok ajtót nyitnak a XXI. századra".

A **II. Európai Farmakológiai Kongresszust** a Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság *1999. július 3-7 között* rendezi meg a MOTESZ szervezésében Budapesten, a Kongresszusi Központban az UNESCO által szervezett „Tudományos Világnapja" szatellit rendezvényeként. Az Európai Gyógyszertani Társaságok Szövetsége (EPHAR) népes küldöttséggel képviselteti magát a kongresszuson. A rendezők a világ 55 országából 1500–1700 érdeklődőt várnak. Világhírű kutatók tartanak plenáris előadásokat, köztük a Nobeldíjas *Axeldor* (USA), *Furchott* (USA), *Samuelsson* (Svédország). Itt lesznek a gyógyszeripar kiemelkedő képviselői, *Ratti* és *Pepeu* professzorok Olaszországból, *Moncada* professzor Nagy-Britanniából és *Godfraid* professzor Belgiumból. 57 különböző tárgykörben rendezendő szimpózium gazdagítja a programot kb. 300 előadással és 700 poszter bemutatásával.

A rendezvény keretében kerül sor július 5-én s **Gyógyszerfinanszírozás és a gyógyszergyári szempontok** című magyar fórum megrendezésére. A fórum elnökei *Dr. Szutrély Katalin* és *Bogsch Erik.*

Előadást tart *Dr. Gógl Árpád* egészségügyi miniszter és *Dr. Mikó Tivadar* az OEP elnöke is, tudtuk meg a kongresszust megelőző sajtótájékoztatón.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Svábhegyi Állami Gyermekgyógyintézet** főigazgató főorvosa (1121 Budapest XII., Mártonhegyi út 6.) pályázatot hirdet a *Kardiológiai Osztályra 2 fő gyermekgyógyász szakorvosi állás* betöltésére, azonnali belépéssel.

Bérezés a közalkalmazotti törvényben foglaltak szerint. További gyermekpulmonológiai vagy gyermekkardiológiai szakvizsgával rendelkezők előnyben részesülnek az alkalmazásnál. Első szakvizsga előtt állók pályázatát is várjuk.

Jelentkezés személyesen dr. Simon György főigazgató főorvosnál.

Előzetes bejelentkezés a 395-8363-as, vagy a 395-4922/153-as telefonszámon.

A **Svábhegyi Állami Gyermekgyógyintézet** főigazgató főorvosa (1121 Budapest XII., Mártonhegyi út 6.) pályázatot hirdet a *2 fő gyermekgyógyász/gyermekpulmonológus szakorvosi állás* betöltésére, azonnali belépéssel.

Bérezés a közalkalmazotti törvényben foglaltak szerint.

Első szakvizsga előtt állók pályázatát is várjuk.

Jelentkezés személyesen dr. Simon György főigazgató főorvosnál.

Előzetes bejelentkezés a 395-8363-as, vagy a 395-4922/153-as telefonszámon.

A **Zirc Városi Erzsébet Kórház-Rendelőintézet** pályázatot hirdet a *belgyógyászati osztályon* megüresedett *orvosi állásra.*

Az állás azonnal betölthető. Pályakezdők jelentkezését is várjuk.

Pályázatot a kórház orvos igazgatójához kell benyújtani.

Lakás megbeszélés tárgyát képezi.

Belgyógyász, ált. orvostan, háziorvos szakorvosokat keres részmunkaidőbe az ország egész területéről, székesfehérvári magánügyeleti szolgálat. Exkluzív munkakör – teljesítményarányos bérezés. Szakmai önéletrajzzal mellékelt fényképes jelentkezéseket várunk az „Inspekció" 6701 Szeged, Pf. 2422. címre.

A **Szent Rókus Kórház és Intézményei** főigazgatója pályázatot hirdet orvosi állásra *Neurológiai Osztályra.*

Feltételek: Neurológiai szakvizsga.
Illetmény: Kjt. szerint.
Az állás azonnal betölthető, a hirdetés megjelenésétől számítva 2 héten belül fogadjuk a pályázatokat.
Jelentkezés: Neurológiai Osztály, Dr. Horváth Szabolcs osztályvezető főorvos.
Cím: 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 2.

A **Szent Rókus Kórház és Intézményei** főigazgatója pályázatot hirdet *orvosi állásra Központi Röntgen Osztályra.*
Feltételek: Radiológus szakvizsga, CT és interventiós radiológiai vizsgálatokban való jártasság.
Illetmény: Kjt. szerint.
Az állás azonnal betölthető, a hirdetés megjelenésétől számítva 2 héten belül fogadjuk a pályázatokat.
Jelentkezés: Központi Radiológiai Osztály, Dr. Patkó András osztályvezető főorvos.
Cím: 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 2.

A **Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Büntetés-végrehajtási Intézet** felvételt hirdet hivatásos állományába – főállásban – *orvosi munkakör* betöltésére.
Bérezés az 1996. évi XLIII. tv. alapján.
Érdeklődni az intézet Személyügyi és Szervezési Osztályán lehet.
Telefon: (46) 328-245.

Zirc Város Önkormányzata pályázatot hirdet a *zirci II. sz. felnőtt háziorvosi szolgálat orvosi állásának* betöltésére jelenleg közalkalmazotti jogviszonyban, a későbbiekben esetleg vállalkozói formában.
Pályázati feltételek:
- háziorvosi szakvizsga,
- 2. szakvizsga – reumatológus vagy neurológus szakvizsga előnyt jelent.

Pályázathoz mellékelni kell:
- szakmai önéletrajzot,
- 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt,
- iskolai végzettséget igazoló diploma és szakorvosi végzettséget igazoló oklevél másolatot.

Bérezés: a Kjt. szerint.
Lakást biztosítani nem tudunk.
Pályázat benyújtásának határideje: az Egészségügyi Közlönyben való megjelenéstől számított 30 nap.
Az állás a pályázat elbírálása után azonnal betölthető.
A pályázatot Zirc Város Polgármesteréhez (8420 Zirc, Március 15. tér 1., tel.: 88/414-475) kell benyújtani.

A **Fővárosi Önkormányzat Péterfy Sándor u. Kórház-Rendelőintézet** (1076 Budapest, Péterfy Sándor u. 8–20.) főigazgatója pályázatot hirdet az F-Belgyógyászati Osztályon *szakorvosi állás* betöltésére.
Bérezés: Kjt. szerint.
A pályázatot dr. Ferenczi István főigazgató úrnak kell benyújtani a kórház címén.
Felvilágosítást dr. Havasi László int. vez. főorvos ad a 461-4707-es telefonszámon.

A **Bakonyszentlászlói és Fenyőfői Önkormányzatok Képviselőtestületei** pályázatot hirdetnek *gyermekorvosi munkakör* betöltésére azok számára, akik – a 6/1992. (II. 31.) NM rendelet 10. § (4) bekezdése alapján – csecsemő- és gyermekgyógyász szakorvosi szakképesítéssel rendelkeznek.
A munkakör vállalkozásban is ellátható.
A pályázatot – a megjelenéstől számított 14 napon belül kell megküldeni a Körjegyzőség, 8431 Bakonyszentlászló, Vak Bottyán u. 1. címre.
Tel./fax: (88) 465-001/136, 212.

Az **Országos Onkológiai Intézet** (1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.) *Sugárterápiás Osztálya* pályázatot hirdet fiatal, diplomás fizikusok részére *orvos-fizikus munkakör* betöltésére.
A pályázathoz csatolandó: szakmai önéletrajz, bizonyítványok másolatai, erkölcsi bizonyítvány, továbbá hozzájárulás ahhoz, hogy az illetékes bizottság a pályázati anyagot megismerje.
A pályázatot az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenéstől számított 30 napon belül az Országos Onkológiai Intézet főigazgató főorvosának kell benyújtani.

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat (1095 Budapest, Mester u. 45–49.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet a *felnőtt ügyeleti – éjszakai és munkaszüneti nappali – ügyelet ellátására.*
Munkahely: a FESZ által üzemeltetett Felnőtt háziorvosi Ügyeleti Szolgálat, Budapest IX., Tűzoltó u. 77.
Pályázati feltételek:
- magyar orvosi diploma,
- szakmai önéletrajz,
- erkölcsi bizonyítvány.

Előnyt jelent:
- belgyógyász vagy
- háziorvosi vagy
- anaesthesiologia-intenzív terápia szakvizsga megléte.

A foglalkoztatás vállalkozói szerződés alapján meghatározott időre.
Bérezés a FESZ ügyeleti szabályzata alapján.
Jelentkezési határidő: a megjelenéstől számított 15 nap.
Pályázat benyújtása: Dr. Bodnár Attila igazgató főorvos titkársága.

EGIS

Klinikai fejlesztési osztályunkra

ORVOS

munkatársat keresünk az alábbi feladatok elvégzésére:

– orvosszakértői tevékenység a gyár termékfejlesztési folyamatában; – bevezetett készítményekkel kapcsolatos szakértői tevékenység; – alkalmazási előiratok és betegtájékoztatók készítése, felújítása; – egyes terápiás területek szakirodalmának követése.

Az állás betöltésének feltétele:

– orvosi diploma, – belgyógyász szakvizsga (esetleg szakvizsgához közeli jártasság), – **előny:** kardiológiai, pulmonológiai, allergológiai, gasztroenterológiai szakvizsga vagy tapasztalat; – angolnyelv-ismeret, – Word for Windows, Excel ismeretek.

A sikeres pályázónak társaságunk biztos munkahelyet, versenyképes jövedelmet, folyamatos képzést és szakmai fejlődést biztosít.

Szakmai önéletrajzokat, jelentkezéseket az alábbi címre kérjük: **EGIS Gyógyszergyár Rt., személyzeti csoport**

1106 Budapest, Keresztúri út 30-38. Tel.: 265-5578, Fax: 265-5794

VÉGRE!

MAGYARORSZÁGON IS KAPHATÓ!

ASPIRIN PROTECT 100 mg

MADE BY BAYER

TOVÁBBI RÉSZLETES INFORMÁCIÓKÉRT KÉRJÜK OLVASSA EL AZ ALKALMAZÁSI ELŐIRATOT, VAGY FORDULJON IRODÁNKHOZ:

BAYER HUNGARIA KFT. 1012 BUDAPEST, PÁLYA UTCA 4-6. TELEFON: 212-1540

Bayer

Lucetam®

PIRACETAM

A NEURONÁLIS FUNKCIÓ ERŐSÖDIK, JAVUL A MIKROCIRKULÁCIÓ

...ÉS A SZUNNYADÓ SZELLEMI ENERGIA FELSZÍNRE TÖR

JAVALLATOK • dementia • organikus psychosyndroma • cerebrális trauma, agyműtét utáni állapot • aphasia • dyslexia • vertigo • stroke/TIA • corticalis myoclonus • vestibuláris nystagmus • alkoholos cognitív zavarok

EGIS

További információ beszerezhető: EGIS Gyógyszergyár Rt. Termék Osztály
1101 Budapest, Salgótarjáni út 20. Tel.: 260-2282 Fax: 265-2192 e-mail: info@egis.hu