1999. augusztus 1.
140. évfolyam 31. szám

Orvosi Hetilap

295 Ft

31

99

A Helicobacter pylori fertőzés patofiziológiája
Lakatos Péter László dr., Lakatos László dr., Papp János dr. 1723

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Fludarabin monoterápiával kezelt krónikus lymphoid leukaemiás betegeink hosszú távú követése során szerzett megfigyeléseink
Varga Fatima dr., Lehoczky Dezső dr., Demeter Judit dr. 1731

ÚJABB VIZSGÁLÓ ELJÁRÁSOK

Autoradiográfiás neurotranszmitter-receptorvizsgálatok teljes emberi agyfélteke metszeteken
Cselényi Zsolt dr., Håkan Hall dr., Csiba László dr., Gulyás Balázs dr. 1737

RITKA KÓRKÉPEK

Neuromuscularis choristoma
Vajtai István dr., Varga Zsuzsanna dr., Hackel Joseph dr. 1743

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1747

HÍREK 1766

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1766

OH-QUIZ 1767

Springer

Markusovszky Alapítvány

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089. Budapest Nagyvárad tér 4.

ORV. HETIL. HU ISSN 0030–6002 140 (1999) 31 • 1721–1768 • Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica

CONTINUIN®

PROGESTIN ONLY PILL (POP)

csak egyetlen komponenst, etinodiol-diacetátot tartalmaz

AZ EGYETLEN FOGAMZÁSGÁTLÓ TABLETTA, MELY:

- *olyankor is alkalmazható, ha az ösztrogén bevitel kerülendő (szív-, érrendszeri betegségek, érelváltozással szövődött diabétesz, erősen dohányzó 35 év feletti nők),*
- *szoptatás ideje alatt is szedhető, mert nem befolyásolja a laktációt és a csecsemő fejlődését.*

Fogamzásgátló hatása megbízható, melynek feltétele a pontos szedés.

„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

August 1., 1999. Volume 140. No. 31.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

The pathophysiology of the Helicobacter pylori infection
Lakatos, P. L., Lakatos, L., Papp, J. 1723

CLINICAL STUDIES

Long-term results with fludarabine monotherapy in chronic lymphocytic leukemia
Varga, F., Lehoczky, D., Demeter, J. 1731

NEWER EXAMINATION METHODS

Neurotransmitter-receptor studies with whole human hemisphere autoradiography in brain research and medicine
Cselényi, Zs., Håkan, H., Csiba, L., Gulyás, B. 1737

RARITIES

Neuromuscular choristoma
Vajtai, I., Varga, Zs., Hackel, J. 1743

FROM THE LITERATURE 1747

NEWS 1766

OH-QUIZ 1767

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 31. szám – 1999. augusztus 1.

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. 5771
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 – ISSN 0030–6002

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Bu... ...árad tér 4.

Útmutató az Orvosi Hetilap szerzői számára

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

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

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

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

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

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

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

Példák:

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

Casolaro, M. A. Fells, G., Wewers, M. és mtsai: Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-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 Helicobacter pylori fertőzés patofiziológiája

Lakatos Péter László dr.[1], Lakatos László dr.[2] és Papp János dr.[1]

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, I. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: de Châtel Rudolf dr.)[1]
Csolnoky Ferenc Megyei Kórház, Veszprém (osztályvezető főorvos: Rednik András dr.)[2]

Az elmúlt alig több mint egy évtizedben a H. pylori (újra)felfedezése gyökeresen átalakította a gastroduodenalis fekélybetegségről és a gyomorrákról kialakított képünket. A H. pylori fertőzéssel összefüggő kórképek középpontjában az előidézett krónikus gastritis áll, amely az esetek többségében mérsékelten antrum domináns pangastritis, súlyosabb következmény nélkül. A betegek kisebb csoportjában dominálóan antrum gastritis fejlődik ki duodenalis fekély veszélyeztetettséggel, kis százalékban a corpust is érinti a gyulladás, ezekben az egyénekben a gyomorfekély, gyomorrák kockázata fokozott. Jelenlegi tudásunk alapján nem teljesen világos, hogy miért okoz a H. pylori egyik egyénben betegséget, a másikban nem, illetve, hogy különböző egyénekben miért okoz különböző betegséget. 1. Bakteriális oldalról megállapítható, hogy a toxintermelő (VacA, CagA pozitív) törzsek nagyobb valószínűséggel hajlamosítanak mind a fekély, mind a gyomorrák kialakulására, mint a toxint nem termelők. 2. A fertőzött egyén, a gazdaszervezet oldaláról genetikus tényezők fontosak lehetnek (vércsoportot, illetve a HLA-régiókat kódoló gének). 3. A környezeti tényezők befolyásolhatják (elősegíthetik, vagy gátolhatják) a kialakuló betegséget. Ezen tényezők együttesen határozzák meg a komplex immunológiai történéseket, morfológiai és funkcionális változásokat, amelyek végül is jellemzői a kialakuló betegségnek.

Kulcsszavak: Helicobacter pylori, immunválasz, savszekréció, histopathologia

The pathophysiology of the Helicobacter pylori infection. The (re)discovery of the gastric pathogen Helicobacter pylori almost one and a half decade ago completely changed our conception on gastroduodenal ulcer disease and gastric cancer. The most important issue is that Helicobacter pylori induces a mild, antrum dominant chronic pangastritis without increased risk of severe diseases in most of the cases. A smaller part of the infected develops antrum dominant gastritis with increased risk of duodenal ulcer. In a few cases the corpus is also affected, pangastritis occurs with increased risk to develop gastric ulcer and gastric cancer. Until now it is not quite obvious why some of the infected patients get ill while others not, and why different diseases develop in different patients. 1. From the bacterial point of view it is ascertained that toxin-producing strains (VacA, CagA positive) are more likely to induce ulcer formation and gastric carcinoma. 2. Genetic phenotype of the infected patients (blood-group and HLA antigens) may also be of importance. 3. Enviromental factors may affect (promote or inhibit) disease development. All of these factors determine the complex immunological, functional and morphological changes characteristic for the developing disease.

Key words: Helicobacter pylori, immune response, acid secretion, histopathology

1. Bevezetés

1983-ban *Warren és Marshall* izolált egy spirális, flagellummal rendelkező baktériumot krónikus gastritisben szenvedő betegek gyomrának nyálkahártyájából. Az intenzív kutatások során igazolást nyert, hogy a Helicobacter pylori (H. pylori) krónikus B típusú gastritisben és a gastroduodenalis fekély kialakulásában kóroki tényezőnek tekinthető, továbbá egyre inkább bizonyítottnak tűnik, hogy hosszan tartó H. pylori fertőzésnek az atrophiás gastritis, az intestinalis metaplasia, a gyomorrák, valamint a gyomor mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphomáinak kialakulásában is szerepe lehet (8, 22, 35). Az is bebizonyosodott, hogy H. pylori pozitív gastritisben a baktérium eradikációjával a gyulladás egy bizonyos határig reverzíbilis, illetve az eradikáció nagyságrenddel csökkenti a gastricus (GU) és duodenalis (DU) fekély recidívájának valószínűségét (33). Míg a civilizált országokban a H. pylori fertőzöttség jelentős csökkenése tapasztalható, ezzel egyidőben a gastrooesophagealis reflux betegség és a proximalis gyomor, illetve distalis nyelőcső adenocarcinomák előfordulásának meredek emelkedése figyelhető meg (8). Oki kapcsolatról vagy véletlen egybeesésről van szó? Ma még biztonsággal nem dönthető el, hogy az eradikáció mennyiben csökkenti a gyomorrák kialakulásának az esélyét, mindenesetre a fejlett országokban tapasztalható incidenciacsökkenés ezt a lehetőséget támogatja.

Rövidítések: BAO = bazális savtermelés; CagA = citotoxin asszociált gén fehérje; DAG = diffúz antralis gastritis; DU = duodenalis fekély; ECL-sejtek = enterochromaffin-szerű sejtek; GERD = gastrooesophagealis reflux betegség; GU = gyomorfekély; HP-NAP = Helicobacter pylori neutrophil aktiváló protein; LPS = lipopoly szacharid; MAG = multifocalis atrophiás gastritis; MAO = maximálisan stimulált savelválasztás; MSAO = étkezés által stimulált savszekréció; NUP = non-ulcer pangastritis; PMN = polimorfonukleáris sejtek; ROM = reaktív oxigén metabolit; VacA = vakuolizáló citotoxin

A H. pylori fertőzés talán legfontosabb alapkérdése, hogy a Föld lakosságának mintegy fele fertőzött a kórokozóval (valószínűleg a leggyakoribb emberi bakteriális fertőzés), klinikailag releváns betegség mégiscsak kis részükben, mintegy egynegyedükben alakul ki, az okozott betegség is lényegesen eltérhet. Mi okozza a különbséget? A kórokozó eltérő virulenciája? A fertőzött egyén, a „host" eltérő genetikai fogékonysága, válaszreakciója? Egyéb kísérő (környezeti) tényezők?

2. A H. pylori fertőzés patofiziológiája

A H. pylori az egyetlen baktérium, amely a gyomor különleges körülményei között él, akár természetes életterének is nevezhetjük az itt található „mostoha" körülményeket. Ehhez képessé kellett válnia, hogy megbirkózzon a savas közeggel és a gazdaszervezet immunrendszerével.

2.1. Bakteriális patogenetikai faktorok

2.1.1. Bakteriális tényezők

Flagellum: A motilitás fontos szerepet játszik a baktérium fertőzőképességében. A motilitásukat elvesztett mutánsok (H. mustelae) képtelenek kolonizálni. A flaA gén felelős a gyors mozgást elősegítő, tokkal rendelkező flagellum kódolásáért (28).

Adhesinek: Régóta feltételezik, hogy a H. pylori és a gyomornyálkahártya közötti kapcsolódást specifikus receptorok segítik elő. A potenciális receptorok: a bakteriális haemagglutininek, ureáz, flagellin, N-acetilneuraminil-laktóz, továbbá az epithelsejteken a laminin, a foszfoetanolamin és a GM-3 gangliozidok. Ezek közül azonban egyik sem magyarázza meg a kötődés specificitását a gyomornyálkahártyához. Tisztázták, hogy a Lewis-b-vércsoport kétágú, fucosilált antigénje szerepelhet a H. pylori specifikus receptoraként (23). Nem találtak azonban különbséget a Lewis-b-vércsoportú egyének fertőzöttségében a populáció más rétegeihez képest. Ez a felfedezés megmagyarázhatja azt a régi megfigyelést, mely szerint a 0 vércsoportú egyénekben gyakoribb a duodenalis fekély, 0 vércsoportúaknál ugyanis több a hozzáférhető receptor. Ez az adat azonban nem magyarázza a gyomorrák és az A vércsoport kapcsolatát.

Az epitheliumhoz kötött baktériumok aránya egyénről egyénre változik. Általánosan megállapítható, hogy minél nagyobb a kötött baktériumok aránya, annál súlyosabb az epithel károsodása. Kétséget ébreszthetnek azok a kutatási eredmények, melyek szerint: 1. egyes H. pylorik nem kötődnek egyáltalán a mucosához, 2. a kötődő H. pylorik a duodenalis és bélnyálkahártya szövetéhez is kötődnek.

Lipopoliszacharidok (LPS): a H. pylori által termelt LPS fontos szerepet játszik a gastritis kialakulásában és az apoptózisban (36). A H. pylori endotoxinja igen gyenge immunológiai aktivitással bír, ennek oka a lipid A komponens alulfoszforiláltsága, illetve alulaciláltsága. Ezzel magyarázható, hogy a gazdaszervezet nem képes kellő hatékonysággal fellépni a fertőzéssel szemben. A H. pylori LPS-ja kötődik a lamininhez, ezáltal az endothelialis sejt/matrix kapcsolatok megszakadásához vezet (32). Ez a folyamat magyarázhatja a bakteriális LPS apoptózist indukáló hatását in vivo. Egyes H. pylori törzsek LPS-jének O-poliszacharidja homogenitást mutat a *Lewis x és y* vércsoportantigénekkel, újabb vizsgálatok szerint a Lewis-A és H1 antigénekkel is (26). A Lewis-antigénekkel való rokonság (molekuláris mimikri) felveti autoimmun folyamat kialakulásának lehetőségét is. Érdekes megfigyelés (50), hogy gyomorrákos betegekből izolált H. pylori LPS-ok alacsonyabb antigenitással rendelkeznek, mint a más gastroduodenalis betegségekből származók.

Heat shock proteinek (hő shock fehérjék): hspA, hspB gének által kódolt fehérjék (human Hsp60 homológiát mutatnak). Stressz szituációban segítik a baktérium fehérjéinek a megfelelő konformációban tartását, az is felvetődött, hogy a HspB-nek szerepe van a H. pylori és a gyomorepithelium adhéziójában (47). Újabb adatok szerint a hő shock fehérjék fokozzák a gyomor epithelialis sejtjeinek az IL-8 termelését.

2.1.2. Extracellularis bakteriális származékok

Ureáz: Nikkel tartalmú enzim, mely segít az urea átalakításában. A felszabaduló ammónia a savas közeget közömbösíti. A H. pylorival fertőzött egyének gyomorsava így a normálisnál kevesebb ureát és több ammóniát tartalmaz. Az ureáz-negatív mutánsok nem képesek a nyálkahártya kolonizálására, az enzim a patogenitásban alapvető szerepet tölt be. A baktérium ureáz enzime különbözik a más baktériumokban megismert formától: két alegységből áll. Az alegységeket két gén, ureA és ureB kódolja, nagy földrajzi változatosságot mutatnak. A H. pylori ureáz enzime segítségével változtatja meg a nyákréteg pH-ját, ezzel elősegíti a szekretált sav nyálkahártyába történő rediffúzióját (15). Egyetlen transzportrendszer sem ismert eddig, amely az enzimet a sejtfelszínre juttatná. Egyes feltételezések szerint a baktériumok autolízise során szabadul fel az enzim, és a megmaradt baktériumok ezt a felületükön abszorbeálják. *Scott és mtsai* vizsgálata szerint (37) elsősorban a *H. pylori intracellularis ureáz aktivitása* jelenti a védelmet a baktérium számára a külső pH csökkenéssel szemben, részben egyes fehérjék szintézisének elősegítése által.

Kérdés, hogy az ammóniumion okoz-e mucosa károsodást? *Megraud és mtsai* (30) azt találták, hogy a H. pylori vakuolizációt okoz HEp2 sejtekben, míg az ureáz-negatív mutánsok nem. Az ammónium a savtartalmú intracellularis vakuólumok megnagyobbodását okozza, így az ureáz potenciálhatja a vakuolizáló citotoxin hatását. Klinikai szempontból fontos, hogy a protonpumpa-inhibitorok az enzimre gátló hatást fejtenek ki.

Toxinok, cag és vac gének: a VacA gén felelős a baktérium vakuolizáló citotoxinjának termeléséért, melynek a patogenitásban kitüntetett szerepet tulajdonítanak. A gén két különböző szignálszekvenciából (s1, s2) és két különböző mid régióból állhat (m1, m2), melyek közül az s1m1 és az s1m2 toxintermelést vált ki, gyakrabban fordul elő DU-s betegekben, ugyanakkor az s2m2 kevésbé idéz elő toxintermelést (45). Savas közeg hatására a VacA fehérjekomplex disszociál, citotoxicitása ezáltal megnő (13). A CagA tulajdonképpen a *cag patogenicitási szigetnek* a serologiai markere (12), ez egy kb. 40 gént magába foglaló régió. A gének által kódolt fehérjék komplex szabályozási folyamat útján a baktérium virulenciájának kialakításáért tehetők felelőssé. A VacA és CagA fehérjék

a sejtek széles skálájában (így pl. az epithelsejtekben) okoznak vakuolizációt. Klinikai szempontból fontos, hogy míg a DU és a gyomorrák a VacA+ és CagA+ H. pylori törzsekkel történt fertőzéssel hozható elsősorban összefüggésbe, újabb adatok szerint úgy tűnik, hogy a proximalis gyomortumorok és a distalis nyelőcső adenocarcinomák vonatkozásában ezek a törzsek védő hatásúak (8).

Ice-A gén (45): (ice: induced by contact with epithelium) csak a H. pylorinak az epithelialis sejtekhez való kötődése után expresszálódik. Különböző alléljait lehet kimutatni: az I. típus kapcsolatba hozható a DU-t okozó H. pylori variánsokkal, a II. típus a gastritist okozó H. pylorikból mutatható ki. Az allélek variációja kapcsolatba hozható a VacA s1 szignál szekvencia előfordulásával, ill. a citotoxin-aktivitással.

H. pylori neutrophil aktivációs protein (HP-NAP): fontos szerepet játszik a neutrophilek aktivációjában, továbbá a baktériumnak a nyákhoz való kötődésében (31).

Cink-metalloproteáz és foszfolipáz A2: Proteáz (mucináz), melyet a hap gén kódol. Az elindított proteáz kaszkád – aktiválódnak a nyálkahártya proteolitikus, a sejtmembránokat károsító enzimrendszerei – révén a baktérium képessé válik a gyomor nyákrétegének az emésztésére, „beássa" magát a nyák mélyebb rétegeibe. Valószínűleg nélkülözhetetlen a kolonizációhoz (38). A foszfolipáz a sejtmembránok emésztésben játszik szerepet, a keletkező lysolecithin citotoxikus.

Kataláz és szuperoxid dizmutáz: segítenek a baktériumnak a neutrophilek által szekretált oxigén szabad gyökök eliminálásában (41).

Glikoszulfatáz: segítségével a H. pylori átjut a gyomornyálkahártya szulfatált glikoproteinjein, elősegítve a baktérium megtapadását.

Kiemelkedő jelentőséggel bír, hogy 1997. augusztusában a H. pylori 26 695 törzsének genomja teljes egészében ismertté vált (42).

Arra a kérdésre, tehát, hogy a H. pylorival fertőzött egyének közül kiben alakul ki betegség, bakteriológiai oldalról ma az a válasz fogalmazható meg, hogy a kórokozóval asszociált legfontosabb betegségek elsősorban a CagA+ és s1 signal szekvenciájú VacA+, és talán iceA+ fajokkal hozhatók kapcsolatba.

2.3. Host faktorok

A különböző környezeti tényezők és/vagy fertőző kórokozók által előidézett betegség konkrét megjelenését nagymértékben befolyásolja az érintett szervezet reakciókészsége. A kórképek patogenizésének ez ma talán a legkevésbé ismert összetevője. A H. pylori fertőzés a gyomor mucosasejtekben a HLA-DR gének expresszióját indukálja. *Rollan kutatásai* (34) szerint a genetikus és a bakteriális tényezők elkülönítésére olyan H. pylori pozitív duodenalis, gyomorfekélyes és gyomorrákos betegeket vizsgáltak, akik a VacA és/vagy a CagA pozitivitása 92,8–100% volt. A megbetegedés különbözőségében tehát meghatározó szerepet tulajdoníthattak a host faktoroknak. Szignifikáns eltérést találtak a gyomorrákos betegekben a HLA-DR-1.1, DR16 és HLA DQA1*0501 kifejeződési frekvenciájában. *Azuma és mtsai* (2) a HLA DQA1*0301 gyakoribb és 0102 ritkább előfordulásáról számoltak be H. pylori fertőzött DU-os és GU-os betegekben nem fertőzött személyekhez képest. Egyes HLA típusok – HLA-DQB/DQ5 és némely HLA-DQA típusok (2) – jobban hajlamosítanak atrophiás elváltozásokra. Régóta ismert az is, hogy a gyomorrák kialakulása szempontjából egyes vércsoportokhoz eltérő veszélyeztetettség társul (ABO, Lewis-vércsoportok). A megbetegített egyén eltérő reakciójának mibenléte ma még pontosan nem ismert.

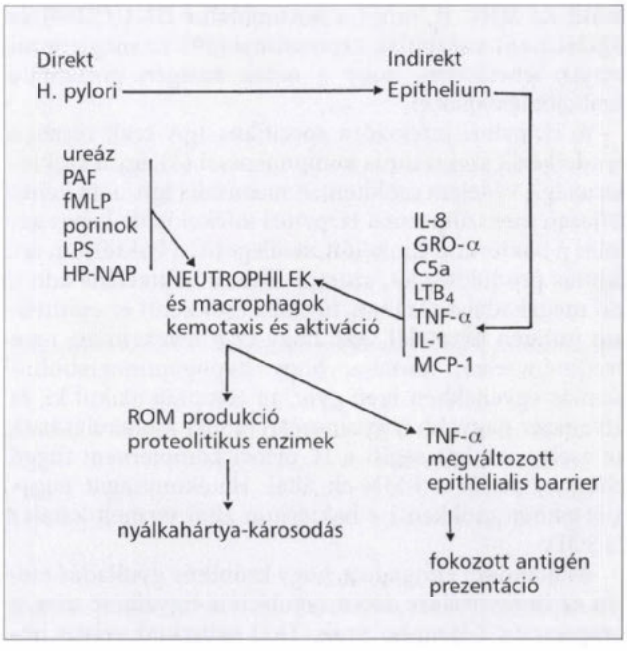
2.4. Az immunválasz H. pylori fertőzésben

2.4.1. A bakteriális produktumok közvetlen hatása

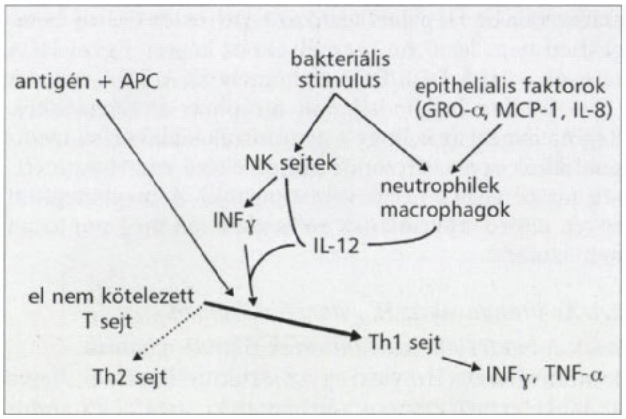
Immunválaszt a H. pylori egyes strukturális részei, illetve az általa termelt anyagok válthatnak ki (ureáz, LPS-endotoxin, hő shock fehérje, vakuolizáló toxin, citotoxin asszociált proteinek, membránfehérjék). Ezeket az antigéneket az epithelsejtek és a macrophagok veszik fel a lamina propriában. A H. pylori – elsősorban a H. pylori neutrophil aktiváló protein (HP-NAP) által – elősegíti a PMN-ek extravasatióját, felszaporodásukat a fertőzés közelében.

2.4.2. A gazdaszervezet közvetítette hatások

A H. pylori fertőzés a gyomor epithelialis sejtjeiben a membránfehérjék tirozin foszforilációjához vezet. A nukleáris transzkripciós faktor (NFκB) aktivációja által a sejtekben fokozódik az IL-8 mRNS, az IL-8 és számos egyéb cytokin (IL-6, IL-7, IL-15) termelése (1). Az I. típusú H. pylori (vac+, cag+) törzsek váltanak ki jelentős IL-8 szintemelkedést, a II. típusúak (vac-, cag-), illetve a citotoxin pozitív, de CagA negatívak nem (48). Ez megmagyarázza, hogy miért váltanak ki jóval súlyosabb gyulladást a CagA pozitív törzsek, az ilyen törzsekkel való fertőződésnél a DU és GU, sőt a gyomorrák esélye is nagyobb *(1. ábra)*.



1. ábra: A neutrophilek direkt és indirekt aktiválása H. pylori fertőzésben
(fMLP = N-f-met-leu-phe, MCP-1 = monocyta kemotaktikus protein-1, GRO-α = growth-related oncogen-α, ROM = reaktív oxigén metabolit)



2. ábra: A T-helper1 (Th1) sejtek kiválasztódása H. pylori fertőzésben. A Th2-re az IL-4, IL-5 termelés és az IgA szekréció szabályozása jellemző
APC = antigén prezentáló sejt (Crabtree után, 14)

Az IL-12 és a stimulált NK-sejtekből származó INFγ a naiv T-sejtek differenciálódását T-helper1 (Th1) irányba kötelezi el. A Th1 sejtek aktiválják a macrophagokat, segítik mind a citotoxikus immunitást mind a B-sejtek aktivációját. A léziók közelében Th1 dominanciáról számoltak be (3) DU-os betegekben, míg Th1 és Th2 együttes jelenléte esetén ulcus kialakulása nem volt megfigyelhető. Feltehetően a Th2 cytokinek fontos szerepet játszanak a Th1 közvetítette hatások szabályozásában, modulálásában *(2. ábra)*. Más interleukinok (különösen az IL-6) a B-sejtek specifikus antitestet termelő sejtekké válását segítik elő. Az INFγ elősegíti a gyomor epithelsejtek HLA-DR kifejeződését. Az INFγ és TNFα megváltoztatják az epithelium barrier funkcióját, ezáltal segítik az antigének felvételét és prezentációját. Újabb megfigyelések szerint a gyomor epithelsejteken fokozódik, mind az MHC II, mind a kostimulátor B7-1(CD80) és B7-2(CD86) molekulák expressziója (49). Ez megteremti annak lehetőségét, hogy a sejtek antigén prezentáló funkciót lássanak el.

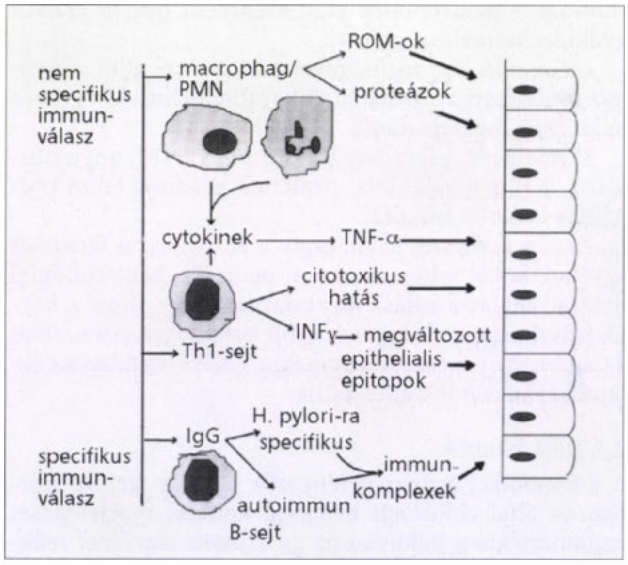
A H. pylori infekcióra specifikus IgA csak részben rendelkezik szekretoros komponenssel (4), így a szekretoros IgA védelem csökkent. A mucosalis IgA nem képes teljesen megszüntetni a H. pylori infekciót, de képes gátolni a baktérium funkcióit, semlegesíti a baktérium ártalmas produktumait, szerepe lehet a bakteriális adhézió megakadályozásában, továbbá csökkenti az epithelium antigén felvételét. Azt, hogy ez a tevékenység nem eredménytelen, mutatja, hogy hypogammaglobulinaemiás egyénekben igen gyorsan atrophia alakul ki, és ötvenszer nagyobb a gyomorcarcinoma kialakulásának az esélye. Az IgG segíti a H. pylori komplement függő phagocytosisát a PMN-ek által. Hatékonyságát nagymértékben csökkenti a baktérium által termelt kataláz és SOD.

Általánosan elfogadott, hogy krónikus gyulladás esetén az immunválasz down-regulációja figyelhető meg, a szupresszor T-lymphocyták (Th2) számának relatív növekedésével. Ezzel szemben a megfigyelések azt mutatják, hogy a PMN aktivitás krónikus H. pylori infekcióban nem csökken, bizonyos fokú aktivitás a krónikus gyulladás folyamatos velejárója (39).

Felmerül autoimmun folyamatok lehetősége is. A H. pylori LPS O antigén régiója hasonlóságot mutat a sejtfelszíni fukozilált N-acetillaktóz-aminoglikán glikokonjugátum Le^x és Le^y láncával, újabb vizsgálatok szerint a Lewis-A és H1 antigénekkel is (26). Valószínűleg nagyobb jelentőségű, hogy kimutatták autoantitest jelenlétét a gyomor H^+/K^+ ATP-áz a és b alegységével szemben (9). Az anticanalicularis antitestek döntő többsége ezzel a fehérjével mutatott reakciót.

Valószínűleg fontos szerepet töltenek be a gyomornyálkahártya károsodásában a különböző immunkompetens sejtek által fokozottan termelt proteázok és reaktív oxigén metabolitok, továbbá közvetett módon a gyulladás fenntartásáért felelős tényezők (cytokinek, interleukinok stb.).

A H. pylori fertőzés jelentősen csökkenti a gyomornedv antioxidáns – aszkorbinsav tartalmát (18), amit kívülről bevitt C-vitaminnal nem lehet korrigálni. CagA+ fertőzés esetén a gyomor C-vitamin-szintje alacsonyabb, mint CagA– esetekben, utóbbiakban alacsonyabb, mint H. pylori negatívakban. A gastritis súlyossága és a gyomornedv C-vitamin-tartalma között inverz összefüggést figyeltek meg. A C-vitamin védő hatású gyomorrákkal szemben. Önmagában persze az alacsony C-vitamin-szint nem magyarázza a fokozott rák kockázatot, már csak azért sem mert a DU-os betegben is alacsonyabb a C-vitamin szint, akik az átlag populációnál lényegesen kevésbé veszélyeztetettek *(3. ábra)*.



3. ábra: Immunmediálta gyomormucosa-károsodás H. pylori fertőzésben. Az események lezajlásának lehetséges módja a következő: a baktérium a gyomorba kerülése után enzimei segítségével beágyazza magát a nyákba, majd a kórokozók egy része az epithelhez kötődik specifikus adhezinek által. A gyulladás elsősorban a baktérium egyes alkotóelemeivel és produktumaival szemben kialakuló immunválasz útján jön létre, a reakció kialakításában jelentős szerepe van a prezentáló epithelsejteknek. A baktérium és az epithel együttesen hozza létre a specifikus immunsejtek aktivációját. Az epithel-károsodás létrehozásában a direkt bakteriális hatás (pl. toxinok, ureáz, proteáz, lipáz) mellett fontos szerepet játszik a nem specifikus immunválasz és a bakteriális és epithelialis epitopok hasonlósága miatt (autoimmun folyamatok lehetősége) a specifikus immunitás is

3. A H. pylori fertőzés funkcionális következményei (a fertőzés hatása a gyomorsav termelésére)

A) A fertőzés kezdeti szakaszában a savszekréció hetekig, hónapokig való eltűnését figyelték meg. Ennek feltételezett magyarázatai: 1. Kísérletekben igazolták, hogy a H. pylori gátolja a humán parietalis sejtek savtermelését. A hatást két zsírsavnak tulajdonítják, melyek részei a H. pylori LPS-jának. A H. pylori egyes termékei gátolják a parietalis sejtek aminopyrin felvételét: az aminopyrin a savszekréció mértékének egy fontos markere. 2. A H. pylori a leukocytákból gyulladásos mediátorokat szabadít fel, ezek közül az IL-1β és a TNF-α gátolja a savszekréciót (7).

B) Savszekréció a fertőzés késői szakaszában

B.1. H. pylorival fertőzött nyombélfekélyes betegek

A savszekréció fiziológiás kontrollja mind a bazális, mind a postprandialis fázisban károsodott. Duodenalis fekélyben szenvedő betegeknél emelkedett bazális savszekréciót (BAO), hisztaminnal vagy pentagastrinnal stimulálva emelkedett maximálisan stimulált savszekréciót (MAO) tapasztalhatunk a nem fertőzött egyénekhez képest. A táplálék által stimulált savszekréció (MSAO) azonban nem vagy csak kismértékben emelkedik. Ennek szabályozása kevésbé függ a gyomor pH-tól, alacsony pH-értékek kisebb gátló hatással vannak a szekrécióra, mint egészséges egyéneknél, így elhúzódó savszekrécióval kell számolni étkezés után. Kimutatták a bulbus pH-jának a csökkenését is.

Gillen és mtsai (21) kimutatták, hogy a H. pylorival fertőzött tünetmentesekben gastrin stimulusra csökkent a savtermelés, míg DU-s betegeknek a gastrinra adott válasza normális volt.

A fokozott savszekréció lehetséges okai:

1. Nyombélfekélyes betegek parietalis sejttömege mintegy kétszerese az egészségesekének. Ennek magyarázataúl korábban genetikus okokat tételeztek fel, ma részben a H. pylori fertőzéssel összefüggő hypergastrinaemia trofikus hatásával magyarázzuk a jelenséget.

2. Hypergastrinaemia és ezzel kapcsolatosan a somatostatin csökkent szintje, illetve a folyamatosan fennálló gastrin stimulusra bekövetkező enterochromaffinszerű sejtek (ECL) hyperplasiája.

3. Az ECL-ekből és a hízósejtekből felszabaduló hisztamin.

A savszekréció magas szintje a duodenum gastricus metaplasiájának alapfeltétele. Összefüggés mutatható ki a gastricus metaplasia jelenléte, nagysága és a MAO között. Így azt is gondolhatjuk, hogy ez a változás tulajdonképpen védekezés a nagy savterhelés ellen, de nem specifikus jelenség, mert ugyancsak gyakori pl. Crohn-betegségben és NSAID szerek szedése esetén.

B.2. A gyomorsav-szekréció változása atrophia esetén

A Helicobacterrel fertőzött egyének egy kis csoportjában a savtermelés markánsan csökkent. Oka pontosan nem ismert, bakteriális, „host" faktorokat, illetve környezeti, főként étrendi tényezőket feltételeznek. A hiposzekretoros válasz aránya földrajzi területekként eltérő, és összefügg a gyomorrák prevalenciájával. Fontos, hogy a hiposzekréció az esetek nagyobb részében eradikáció után rendeződhet. Hypo-, achlohydria azokban az egyénekben alakul ki, akiknél a gyulladás a corpusra is kiterjed (pangastritis), az atrophia kifejlődésével a parietalis sejtek számának jelentős csökkenését tapasztaljuk.

B.3. A fertőzöttek legnagyobb hányada, akiknél csupán enyhe, mérsékelten antrum domináns pangastritis alakul ki, normoszekréciós marad.

3.1. A H. pylori fertőzésben megfigyelhető hypergastrinaemia magyarázata

Az antralis G sejtekben termelődő gastrin elsősorban az ECL sejtekből történő fokozott hisztamin release útján fokozza a savszekréciót, másrészt közvetlen hatással van a parietalis sejtekre, a gastrinreceptorokhoz kötődve stimulálja a gyomor sav- és pepszinszekrécióját. A gastrin trofikus hatású az epithelialis sejtekre. A H. pylori sikeres eradikációjával a gastrinszint jelentősen csökkenthető (6).

De miért emelkedik a gastrintermelés?

– Korábbi elképzelés szerint a bakteriális ureáz az ammóniatermelés révén alkalizálja a nyákréteget és ez válthatja ki a fokozott gastrinszekréciót (6). A H. pylori hatására valóban bekövetkezik egy kis pH-emelkedés, de ennek mértéke nem magyarázhatja a gastrinszint ilyen fokú változását. Magyarázatként felmerült még G-sejt hiperfunkció, a gyulladásos mediátoroknak (IL-1β, IL-2, TNFα és γINF) és leukotriéneknek (C4 és D4) (46), a baktérium egyes produktumainak, így a H_3 hisztamin-receptoron stimuláló N-α-metilhisztaminnak a szerepe.

– Mai ismereteink szerint a hypergastrinaemia legvalószínűbb oka az antralis D-sejtek által termelt somatostatin szintjének csökkenése. H. pylori eradikációja az mRNS szintjének jelentős emelkedését vonta maga után az antrumban és a duodenumban. A D-sejtek válaszkészsége valószínűleg megtartott, ez azonban jelentősen elmarad a nem fertőzött személyekben mérhető szinttől (20).

4. A H. pylori fertőzés histopathologiai következményei (akut és krónikus gastritis, atrophia és intestinalis metaplasia)

A H. pylori fertőzés akut gastritisszel kezdődik. Kevés adattal rendelkezünk erről az állapotról, enyhe dyspepsiás klinikai tünetekkel jár. Az akut fázis 7–10 napig tart. A fertőzöttek egy részénél spontán gyógyulás következik be, nagyobb részben azonban krónikus gyulladás alakul ki.

A krónikus gastritis évtizedeken keresztül rejtélyes kórképnek számított, etiológiája, klinikai jelentősége sok vonatkozásban bizonytalan volt. Ez többek között a klasszifikációban is mutatkozott. *Strickland és Mackay* 1973-ban két nagy csoportra osztotta a krónikus gastritiseket: 1. A típusú krónikus gastritis: autoimmun típus, mely főleg a corpusra terjed ki. 2. B típusú krónikus gastritis: antralis típus. 3. Később ezt kiegészítették az AB típussal (*Glass és Pitchumoni*, 1975), ahol mind az antrum, mind a corpus érintettsége kimutatható volt („pangastritis"). A H. pylori felfedezése óta az antralis gastritis (B típusú, diffúz antralis gastritis stb.) fő okának ezt a kór-

okozót tartják. *Correa* (1988), a krónikus gastritisek új osztályozását dolgozta ki (10): a) diffúz corpus gastritis, b) diffúz antralis gastritis, c) multifocalis atrophiás gastritis. Ez a beosztás különösen nagy jelentőségű a H. pylorivel asszociált gastritisek klinikai megítélése, prognózisa vonatkozásában.

Az 1990-es, majd 1994-ben revideált legújabb osztályozás (16) az ún. Sydney System a folyamat topográfiai elhelyezkedését és morfológiai jellegzetességeit is figyelembe veszi. Öt szövettani eltérést értékel, és minősít súlyossági fok szerint a beosztás, ezek az idült gyulladás, a neutrophil aktivitás, a mirigyatrophia, az intestinalis metaplasia és a H. pylori sűrűség.

A H. pylori fertőzés szerepe az autoimmun gastritis kialakulásában kérdéses. Korábbi vizsgálatok a H. pylori alacsony előfordulását mutatták antiparietalis antitesttel rendelkező perniciosás betegekben. Későbbi szerológiai tanulmányokban ugyanakkor a H. pylori ellenes antitest jelenlétét perniciosás betegek kb. $^4/_5$-ében sikerült kimutatni (29). Az antitestek titere korrelált az antiparietalis antitestek titerével, ugyanakkor a felismert epitopok különbözőek voltak. Figyelemre méltó egy 85 személyre kiterjedő prospektív tanulmány eredménye (44): öt H. pylori fertőzött személyben fejlődött ki preniciosa típusú anaemia a vizsgált periódus alatt, míg a H. pylori negatív kontrollok között csak egy esetben. Az is ismert, hogy hasonlóság áll fenn egyes H. pylori antigének, illetve a parietalis sejteken is megfigyelhető Le^x és Le^y epitop és a gyomor H^+/K^+ ATP-áz a és b alegysége között. Mindezek felvetik a lehetőségét, hogy a H. pylori fertőzés elősegíti az autoimmun gastritis kialakulását.

A diffúz antralis gastritis (DAG) kialakulásában a kapcsolat egyértelműen meghatározott. A H. pylori fertőzésnek kóroki szerepe van a gastritis létrejöttében. A H. pylori jelenléte csaknem 100%-ban kimutatható, a corpusban nincs gyulladás vagy csupán nagyon enyhe, a parietalis sejtek számának megnövekedése figyelhető meg. A hypersecretio következtében DU kialakulása jellemző.

A harmadik és talán legérdekesebb csoport a H. pylorival szintén egyértelműen asszociált multifocalis atrophiás gastritis (MAG, AB vagy „környezeti, pangastritis"típus) kérdése. *Rubin* (35) tovább osztotta a *Correa* által javasolt csoportot nonulcer pangastritis (NUP), illetve progresszív intestinalizálódó pangastritis (PIP) alcsoportokra. Az akut H. pylori gastritis lezajlása után a tünetmentes, krónikus H. pylori fertőzöttek döntő többségében NUP kialakulása jellemző. Éppen ezért kevés ismerettel rendelkezünk a folyamatról. *Genta és mtsai* (19) H. pylori pozitív tünetmentes önkéntes személyeket vizsgálták. Megállapították, hogy a NUP tulajdonképpen a pangastritis enyhe formája, többnyire atrophia és intestinalis metaplasia nélkül.

A PIP kifejezés súlyos pangastritist takar, a gyomorfekélyes és gyomorrákos betegekben a gastritis e formája fordul elő leggyakrabban. Az ismétlődő nyálkahártyakárosodás miatt atrophia következik be. *Kuipers* ismert tanulmányában (27) H. pylori fertőzöttség mellett krónikus gastritis esetén évente átlagosan 1,8%, H. pylori fertőzés hiányában csupán 0,3% az atrophiás gastritis kialakulásának az esélye. Egy japán (24) vizsgálatban H. pylori fertőzés hiányában – függetlenül a korosztálytól – gyakorlatilag nem találtak jelentős atrophiás elváltozásokat, míg a 30 év alatti fertőzöttek több mint felében, illetve az 50 év felettiek közel 100%-ában az atrophia jelei kimutathatók voltak. Idősebb korban a hypochlorhydria, és az elváltozások súlyossága fokozódik, de ez nem a „normális öregedéssel" járó jelenség, hanem a gyulladás tartós fennállásának és súlyosságának következménye. Egy érdekes japán cikk (25) a közelmúltban számolt be arról, hogy Japánban, illetve az iparilag gyorsan fejlődő országokban az elmúlt 20 évben mind a bazális (BAO), mind a maximális (MAO) savszekréció növekedett a különböző korosztályokban (a H. pylori pozitív és negatív csoportokban is), valószínűleg környezeti tényezőknek köszönhetően. A megfigyelésnek a betegségek (DU, intestinalis típusú gyomorrák) incidenciájának változása szempontjából komoly szerepe lehet. A H. pylori agresszívebb típusai (VacA+, CagA+) ehhez a folyamathoz jelentősen hozzájárulhatnak (40). *Kuipers* tanulmányában a kizárólagosan savszekréció gátlásán alapuló terápia (pl.: GERD esetén) a H. pylori fertőzés eradikációja nélkül jelentősen növelte az atrophia kialakulásának valószínűségét. Ötéves, folyamatos omeprazol terápia 31%-ban, ugyanaz H. pylori fertőzés nélkül csupán a betegek 4%-ában okozott atrophiás gastritist. A megfigyelés komoly vita tárgyát képezi, azóta többen vizsgálták, egyértelműen megcáfolni azonban eddig nem sikerült.

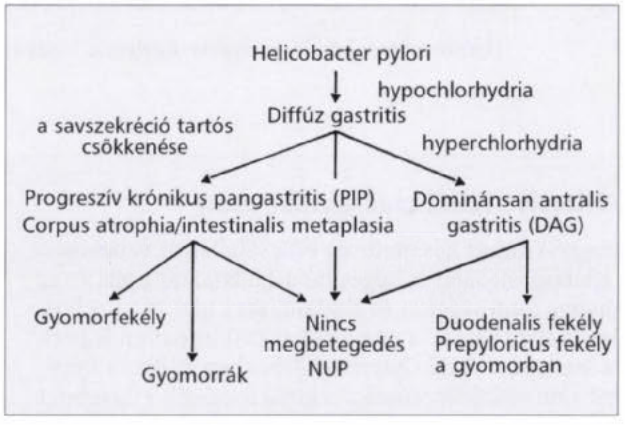
Azt, hogy mi határozza meg a betegség lokalizációját és a következményeket, ma még pontosan nem tudjuk. Egy hipotézis (17) szerint a host premorbid savszekréciós státusza lenne a döntő tényező. Magas premorbid savszekréciós képesség (ők a H. pylori fertőzést valószínűleg gyermekkoruk után kapták) a gastritis kialakulását az antrumra korlátozná, magas savszekrécióval, ez a duodenalis ulcusra prediszponáló konstelláció. Premorbid alacsony savszekréció (kisgyermekkori H. pylori fertőzés) pangastritis és MAG (illetve PIP) kialakulásához vezetne, későbbi gyomorfekély és gyomorrák fokozott kockázatával. Mások (11, 35) a környezeti tényezőkre fektetik a hangsúlyt.

Az atrophia súlyosabbá válásával a H. pylori gyakorisága csökken, sőt súlyos atrophiában úgynevezett spontán eradikáció következhet be. Ennek oka, hogy a H. pylori csak gyomor típusú nyálkahártyán képes megtelepedni. Az atrophiás gyomor a baktérium számára nem megfelelő környezet, mert: 1. az atrophiás gyomor mindig tartalmaz intestinalis metaplasiát, 2. a magas pH nem teszi lehetővé a baktérium által termelt NH_3 semlegesítését, ami így a H. pylori számára is mérgezővé válik, 3. a metaplasiás nyálkahártya által szekretált savanyú glikoproteinek (szemben a normális gyomornyálkahártya által termelt semleges glikoproteinekkel) a baktérium számára idegen környezetet jelentenek. Az atrophia tehát a közvetlen bakteriális hatás és a gyulladásos reakció (mint host faktor) miatt alakul ki. Más tényezőknek is lehet szerepe: a duodenalis refluxnak (epesavak) súlyosbító, az antioxidánsoknak protektív hatásuk van a folyamatra.

Krónikus gastritisben gyakori végállapot az intestinalis metaplasia. Az intestinalis metaplasia kialakulásának az oka nem tisztázott. Korábbi elmélet szerint a tartós ártalom hatásával szemben kialakuló adaptív vá-

laszról lenne szó. Elképzelhető, hogy az epithelialis ősszejt a tartós környezeti ártalomra eltérő, de normális irányban differenciálódik. CagA+ esetén az antrumban nagyobb valószínűséggel következik be atrophiás gastritis és intestinalis metaplasia. Egyes adatok (22) szerint a H. pylori fertőzés jelentős szerepet tölt be nemcsak a gyomor, hanem a cardia területén bekövetkező intestinalis metaplasia kialakulásában is.

Alapvetően fontos kérdés, hogy H. pylori eradikáció után visszafejlődnek-e a histopathologiai elváltozások, az atrophia és az intestinalizáció. A kérdés ma még nem dönthető el. Bár vannak adatok, amelyek a folyamat reverzibilitására utalnak az eradikáció után (43), a legtöbb szerző szerint a valódi atrophiás gastritis és intestinalis metaplasia irreverzíbilis (17, 35). A kérdés megválaszolása függ attól is, hogy az atrophia fogalmát hogyan definiáljuk: ha csupán az antrum és fundus mirigyeinek megfogyatkozását és a mucosa krónikus gyulladásos sejtekkel való infiltrációját – tehát valójában egy sokkal inkább gyulladásos, mint valódi atrophiás folyamatot – definiáljuk atrophiaként, a válasz igen. H. pylori eradikációja után a gyulladásos sejtek lassan eltűnnek, a mirigyek száma növekszik. Aktív gyulladás esetén azonban nehéz megbecsülni, hogy jelen van-e fibrózis is az elváltozásban. Elfogadhatjuk azt a meghatározást is, hogy a gyomornyálkahártya eltűnését, a gyomor mirigyeinek intestinalizációját, illetve fibrózis megjelenését az atrophia obligát elemeinek tekintjük. Ekkor a folyamat biztosan nem tekinthető reverzíbilisnek, hiszen az intestinalis metaplasia, de a fibrózis mindenképpen egy végleges irreverzíbilis állapotot jelöl.



4. ábra: A H. pylori fertőzés során jelentkező elváltozások kialakulásának lehetséges modellje

Összefoglalva: az akut H. pylori gastritis az antrumot és a corpust egyaránt megbetegíti, pangastritist okoz, kifejezett hypo-, illetve achlorhydriával. Később a savtermelés visszatér, sőt 1. egyes egyéneknél a normális fölé emelkedik (DAG), ezeknél az egyéneknél dominálóan antrum gastritis alakul ki és duodenalis fekélyre lesznek hajlamosak. 2. Másoknál a savtermelés továbbra is alacsony marad, a gyulladás az egész gyomorra kiterjed (pangastritis, PIP), későbbi életkorban fokozott az atrophia, intestinalizáció, gyomorfekély és a gyomorrák kockázata. 3. A harmadik, talán legnagyobb, intermedier csoportban a savtermelés átlagos szinten marad, az idült gyulladás kevésbé „antrum domináns", sem a duodenalis fekély, sem a ventricularis fekély, sem a rák kockázata nem magas (NUP), lásd *4. ábra.*

IRODALOM: 1. *Aihara, M., Tsuchimoto, D., Takizawa, H. és mtsai:* Mechanisms involved in Helicobacter pylori-induced interleukin-8 production by a gastric cancer cell line, MKN95. Infect. Immun., 1997, *65,* 3218–3224. – 2. *Azuma, T., Konishi, J., Tanaka, Y. és mtsai:* Contribution of HLA-DQA gene to host's response against Helicobacter pylori. Lancet, 1994, *343,* 542–543. – 3. *Bamford, K. B., Fan, X., Crowe, S. E. és mtsai:* Lymphocytes in the human gastric mucosa during Helicobacter pylori have a T helper cell 1 phenotype. Gastroenterology, 1998, *114,* 482–492. – 4. *Birkholz, S., Scneider, T., Knipp, U. és mtsai:* Decreased Helicobacter pylori-specific gastric secretory IgA antibodies in infected patients. Digestion, 1998, *59,* 638–645. – 5. *Boren, T., Falk, P., Roth, K. A. és mtsai:* Attachment of Helicobacter pylori to human gastric epithelium mediated by blood group antigenes. Science, 1993, *262,* 1892–1995. – 6. *Breadshall, K., Moss, S., Gill, J. és mtsai:* Suppression of Helicobacter pylori reduces gastrin-releasing peptide stimulated gastrin release in duodenal ulcer patients. Gut, 1992, *33,* 601–603. – 7. *Calam, J., Gibbons, A., Healey, Z. V. és mtsai:* How does Helicobacter pylori cause mucosal damage? Its effect on acid and gastrin physiology. Gastroenterology, 1997, *113 (Suppl. 6),* S43–49. – 8. *Chow, W., Blaser, M. J., Blot, W. J. és mtsai:* An inverse relation between cagA+ strains of Helicobacter pylori infection and risk of esophageal and gastric carcinoma. Cancer. Res., 1998, *58,* 588–590. – 9. *Claeys, D., Faller, G., Appelmelk, B. és mtsai:* The gastric H, K ATPase is a major autoantigen in chronic Helicobacter pylori gastritis with body mucosa atrophy. Gastroenterology, 1998, *115,* 340–342. – 10. *Correa, P.:* Chronic gastritis: a clinicopathological classification. Am. J. Gastroenterol., 1988, *83,* 504–509. – 11. *Correa, P.:* Human gastric carcinogenesis: a multistep multifactorial process. Cancer. Res., 1992, *52,* 67335–67340. – 12. *Covacci, A., Falkow, S., Berg, D. E. és mtsa:* Did the inheritance of pathogenicity island modify the virulence of Helicobacter pylori. Trends Microbiol., 1997, *5,* 205–208. – 13. *Cover, T. L., Hanson, P. I., Heuser, J. E.:* Acid-induced dissociation of VacA, the Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin, reveals its pattern of assembly. J. Cell. Biol., 1997, *138,* 759–769. – 14. *Crabtree, J. E.:* The host inflammatory response to Helicobacter pylori. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1998, *10 (Suppl. 1),* S9–13. – 15. *Desai, M. A., Vadgama, P. M.:* Enhanced H+ diffusion by NH4+ / HCO3–: implications for Helicobacter pylori-associated peptic ulceration. Digestion, 1993, *53,* 32–39. – 16. *Dixon, M. F., Genta, R. M., Yardley, J. H. és mtsa:* Houston, 1994. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. Am. J. Surg. Pathol., 1996, *20,* 1161–1181. – 17. *El-Omar, E. M., Oien, K., el Numjumi, A. és mtsai:* Helicobacter pylori infection and chronic gastric acid hyposecretion. Gastroenterology, 1997, *113,* 15–24. – 18. *Farinati, F., Libera, G. D., Cardin, R. és mtsa:* Gastric antioxidant, nitrites and mucosal lipoperoxidation in chronic gastritis and Helicobacter pylori infection. J. Clin. Gastroenterol., 1996, *22,* 275–281. – 19. *Genta, R. M., Robason, G. O., Graham, D. Y.:* Inflammatory responses and intensity of Helicobacter pylori infection in patients with duodenal and gastric ulcer: histopathologic analysis with a new strain. Acta Histochem. Cytochem., 1995, *28,* 67–72. – 20. *Gibbons, A. H., Legon, S., Walker, M. és mtsai:* Effect of gastrin releasing peptide on gastrin and somatostatin messenger RNAs in human infected with Helicobacter pylori. Gastroenterology, 1997, *112,* 1940–1947. – 21. *Gillen, D., El-Omar, E. M., Wirz, A. A. és mtsai:* The acid response to gastrin distinguishes duodenal ulcer patients from Helicobacter pylori infected healthy subjects. Gastroenterology, 1998, *114,* 50–57. – 22. *Goldblum, J. R., Vicari, J. J., Falk, G. W. és mtsai:* Inflammation and intestinal metaplasia of the cardia: the role of gastroesophageal reflux and Helicobacter pylori infection. Gastroenterology, 1998, *114,* 633–639. – 23. *Ilver, D., Arnquvist, A., Orgen, J. és mtsai:* Helicobacter pylori adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. Science, 1998, *279,* 373–377. –

24. *Kawaguchi, H., Haruma, K., Komoto, K. és mtsai:* Helicobacter pylori infection is the major risk factor for atrophic gastritis. Am. J. Gastroenterol., 1996, *91,* 959–962. – 25. *Kinoshita, Y., Kawanami, C., Kishi, K. és mtsai:* Helicobacter pylori independent chronological change in gastric acid secretion in the Japanese. Gut, 1997, *41,* 452–458. – 26. *Kircher, T., Faller, G., Price, A. és mtsai:* Pathology and autoimmunity. Current Opinion in Gastroenterology, 1998, *14 (Suppl. 1),* S35–39. – 27. *Kuipers, E. J., Lundell, L., Klinkenberg-Knoll, E. C. és mtsai:* Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N. Eng. J. Med., 1996, *334,* 1018–1022. – 28. *Leying, H., Suerbaum, S., Geis, G.:* Cloning and genetic characterisation of Helicobacter pylori flagellin gene. Mol. Microbiol., 1992, *6,* 863–874. – 29. *Ma, J. Y., Broch, K., Sjöstrand, S. E. és mtsai:* Positive correlation between H, K-adenosine triphosphatase autoantibodies and Helicobacter pylori antibodies in patients with pernicious anaemia. Scand. J. Gastroenterol., 1994, *29,* 961–965. – 30. *Mégraud, F., Neman, S., V., Brugmann, D.:* Further evidence of the toxic effect of ammonia produced by Helicobacter pylori urease on human epithelial cells. Infect. Immun., 1992, *60,* 1858–1863. – 31. *Namavar, F., Sparrius, M., Veerman, E. C. I. és mtsai:* Neutrophil-activating protein mediates adhesion of Helicobacter pylori to sulfated carbohydrates on high-molecular-weight salivary mucin. Infect. Immun., 1998, *66,* 444–447. – 32. *Piotrowski, J., Piotrowski, E., Skrodzka, D. és mtsai:* Induction of acute gastritis and epithelial apoptosis by Helicobacter pylori lyposaccharide. Scand. J. Gastroenterol., 1997, *32,* 203–211. – 33. *Rácz I.:* A Helicobacter pylori és a fekélybetegség. Orv. Hetil., 1996, *137,* 1459–1467. – 34. *Rollán, A., Figueroa, C., Giancastero, R. és mtsai:* Host and bacterial determinants of the consequences of Helicobacter pylori infection. Gastroenterology, 1997, 112, A271 (absztrakt). – 35. *Rubin, C. E.:* Are there three types of Helicobacter pylori gastritis? Gastroenterology, 1997, *112,* 2108–2110. – 36. *Sakagami, T., Vella, J., Dixon, M. F. és mtsai:* The endotoxin of Helicobacter pylori is a modulator of host-dependent gastritis. Infect Immun 1997, *65,* 3462–3464. – 37. *Scott, D. R., Weeks, D., Hong, C. és mtsai:* Role of internal urease in acid resistance of Helicobacter pylori. Gastroenterology, 1998, *114,* 58–70. – 38. *Smith, A. W., Chahal, B., French, G. L.:* The human gastric pathogen Helicobacter pylori has a gene encoding an enzyme first classified as a mucinase in Vibrio cholerae. Mol. Microbiol., 1994, *13,* 153–160. – 39. *Sobala, G. M., Axon, A. T. R., Dixon, M. F.:* Morphology of chronic gastritis: relationship to age, Helicobacter pylori status and peptic ulceration. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1992, *4,* 825–829. – 40. *Sozzi, M., Valentini, M., Figura, N. és mtsai:* Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Helicobacter pylori infection: the role of cagA status. Am. J. Gastroenterol., 1998, *93,* 375–379. – 41. *Spiegelhalder, C., Grenstenecker, B., Kersten, A.:* Purification of Helicobacter pylori superoxide dismutase and cloning and sequencing of the gene. Infect. Immun., 1993, *61,* 5315–5325. – 42. *Tomb, J. F., White, O., Kerlavage, A. R. és mtsai:* The complete genome sequence of the gastric pathogen Helicobacter pylori. Nature, 1997, *388,* 539–547. – 43. *Tucci, A., Biasco, G., Paparo, G. F.:* Effect of eradication of Helicobacter pylori in patients with fundic atrophic gastritis. N. Eng. J. Med., 1997, *336,* 957–958. – 44. *Valle, J., Kekki, M., Sipponen, P. és mtsai:* Longterm course and consequence of Helicobacter pylori gastritis. Scand. J. Gastroenterol., 1996, *31,* 546–550. – 45. *Van Doorn, L. J., Figueiredo, C., Sanna, R. és mtsai:* Clinical revalence of the cagA, vacA and iceA status of Helicobacter pylori. Gastroenterology, 1998, *115,* 558–566. – 46. *Weigert, N., Schaffer, K., Schusdziara, V. és mtsai:* Gastrin secretion from primary cultures of rabbit antral G cells: stimulation by inflammatory cytokines. Gastroenterology, 1996, *110,* 147–154. – 47. *Yamaguchi, H., Osaki, T., Kurihara, N. és mtsai:* Heat-shock protein 60 homologue of Helicobacter pylori is associated with the adhesion of Helicobacter pylori to human gastric epithelial cells. J. Med. Microbiol., 1997, *46,* 825–831. – 48. *Yamaoka, Y., Kita, M., Kodama, T. és mtsai:* Induction of various cytokines and development of severe mucosal inflammation by cagA gene positive Helicobacter pylori strains. Gut., 1997, *41,* 442–451. – 49. *Ye, G., Barrera, C., Fan, X. és mtsai:* Expression of B-71 and B-72 costimulatory molecules by human gastric epithelial cells; potential role in CD4+ T-cell activation during Helicobacter pylori infection. J. Clin. Invest., 1997, *99,* 1628–1636. – 50. *Yokota, S. I., Amano, K. I., Hayashi, S. és mtsa:* Low antigenicity of the polisaccharide region of Helicobacter pylori lyposaccharides derived from tumors of patients with gastric cancer. Infect. Immun., 1997, *65,* 3509–3512. (a részletes irodalomjegyzék a szerzőknél érhető el.)

(Lakatos Péter László, *Veszprém,* Kórház u. 1. 8200)

Szántó Imre–Kemény János–Fekete Ferenc (szerk.): **Hirtelen halál csecsemőkorban**

A szerzők – a pediátriai gyakorlatot szem előtt tartva – összefoglaló művet készítettek a bölcsőhalálról, valamint a csecsemő- és kisdedkori egyéb életveszélyes helyzetek első ellátásáról. Saját bőséges tapasztalataikat írják le, az elméleti hátteret és a gyakorlatot egyaránt bemutatva. A probléma fontosságára és aktualitására utal, hogy a bölcsőhalál számos országban a posztneonatalis csecsemőhalálozás élére került, a nemzetközi szakirodalom is évek óta kiemelt helyen foglalkozik vele. A szerzők felhasználták a Madarász Utcai Gyermekkórházban évek óta folyó, ún. Bölcsőhalál Prevenciós Program tapasztalatait. A szakszerű akut ellátás fontosságán kívül felhívják a figyelmet a megelőzés jelentőségére és szempontjaira. A könyvet gyermekorvosok, családorvosok és védőnők figyelmébe ajánljuk, de hasznos lehet szülészek, oxiológusok számára is.

Ára: 1690,– Ft

A kötet kapható és megrendelhető a **kiadó megújult boltjában, a Springer Böngészdében, a Múzeum utca 9.** szám alatt, továbbá a Springer-hálózat további árusítóhelyein (**Budapesten a Springer Kuckóban, a Kapás utca 22-ben és a Springer Pavilonban, a Kútvölgyi út 4-ben, Kecskeméten, a Könyv Shopban, a Kőhíd utca 17-ben.**)

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

Fludarabin monoterápiával kezelt krónikus lymphoid leukaemiás betegeink hosszú távú követése során szerzett megfigyeléseink

Varga Fatima dr., Lehoczky Dezső dr. és Demeter Judit dr.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, I. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: de Châtel Rudolf dr.)

A szerzők fludarabinnal kezelt betegeik hosszú távú követése során szerzett megfigyeléseikről számolnak be. 1993–1997 között 9 krónikus lymphoid leukaemiás beteget kezeltek fludarabinnal, összesen 61 ciklusban. Az átlagos követési idő 28 hónap volt. Nyolc beteg került részleges remisszióba, teljes remissziót nem észleltek. A fludarabin citoreduktív hatása mind a 9 esetben kiváló volt. A 9 beteg közül 7 kapott megelőzően kezelést krónikus lymphoid leukaemiája miatt. A progresszióig eltelt átlagos idő 13,5 hónap volt, az átlagos túlélési idő a fludarabin kezelés kezdetétől 27,9 hónap volt. A betegek a fludarabint igen jól tolerálták. Hét beteg relapsus miatt ismét citosztatikus kezelést kapott. A kezelés 6 hónapja alatt az infekciók száma csökkent a kezelés előtti 12 hónaphoz képest. A kezelés utáni 1 évben az infekciók száma ismét nőtt. Két betegen észleltek WHO 4. fokozatú haematologiai toxicitást. A 9 fludarabinnal kezelt betegen 3 esetben észlelték nagy malignitású lymphoma kialakulását. A szerzők szerint a fludarabin monoterápia hatékonynak bizonyult előzőleg mono- vagy polikemoterápiára rezisztens lymphoid leukaemiás betegekben is.

Kulcsszavak: krónikus lymphoid leukaemia, fludarabin, hosszú távú követés, progresszióig eltelt idő, átlagos túlélési idő, toxicitás, tolerancia

Long-term results with fludarabine monotherapy in chronic lymphocytic leukemia. Fludarabine has widely been studied in chronic lymphocytic leukemia (CLL), with impressive remission rates in refractory, relapsed or untreated disease. In our study the clinical response and survival of 9 patients with a mean follow-up time of 28 months after treatment with fludarabine as a single agent for CLL has been evaluated. Seven patients were previously treated. Partial remission was achived in 8 patients. No complete remission was seen. The cytoreductive activity of fludarabine was excellent in all the 9 patients. The median time to progression was 13.5 months. The median survival time from entering the trial was 27.9 months. Our patients tolerated the fludarabine treatment extremely well. Although fludarabine has been established as the most active single agent in CLL, most patients will have recurrent disease. 7/9 patients relapsed in our study, and they were given further chemotherapy. Grade 4 hematologic toxicity was observed in 2 patients. During the fludarabine treatment the frequency of infections decreased, but in the following 12 months increased again. Three fludarabine-treated patients developed high-grade non-Hodgkin lymphoma. It is concluded that fludarabine is a highly useful agent in CLL.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, fludarabine, long-term follow up, time to progression, survival time, toxicity, tolerance

A mérsékelt malignitású lymphoproliferativ betegségek kezelését 3 purinnukleozid-analóg vegyület: a fludarabin (flu), a 2-dezoxikoformicin, és a 2-klorodezoxiadenozin (2-CdA) forradalmasította az utóbbi években. A purinanalógokat az teszi különösen hatékonnyá a mérsékelt malignitású lymphoproliferativ betegségek kezelésében, hogy e szerek mind az oszló, mind a nyugalomban lévő lymphocytákat károsítják (39). A purinanalógok közül a flu és a 2-CdA különösen hatékonyak krónikus lymphoid leukaemiában (CLL). E betegségben a flu kezelésével gyűlt össze a legtöbb tapasztalat. A flu aktív metabolitja – a 2-F-ara-ATP – mint alternatív szubsztrát, különböző alapvető metabolikus folyamatokat gátol (31, 38). Zavart szenved a DNS-replikáció és -repair (32), csökken az RNS- és fehérjeszintézis (16), és aktiválódik az apoptózis (11, 37).

A fludarabin monoterápiát tartják jelenleg a leghatásosabb terápiás lehetőségnek CLL-ben, melynek hatékonyságáról és toxicitásáról sok, részben ellentmondó tapasztalat gyűlt össze (17, 19, 40). Munkánkban fludarabinnal kezelt betegeink hosszú távú követése során szerzett megfigyeléseinkről számolunk be.

Betegek és módszerek

1993–1997 között 9 CLL-es beteget kezeltünk fludarabinnal (Fludara, Schering, Németország), a kezelési ciklusok száma összesen 61 volt. A betegek klinikai adatait az *1. táblázatban* foglaltuk össze. A 9 beteg közül 2 haematologiai alapbetegsége

Rövidítések: abs. eo. = abszolút eosinophilszám; abs. ly. = abszolút lymphocytaszám; CAP = cyclophosphamid, adriamycin, prednison; 2-CdA = 2-chlorodezoxiadenozin; CHOP = cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednison; CLL = krónikus lymphoid leukaemia; CR = komplett remisszió; fvs = fehérvérsejt; flu = fludarabin; Leu = chlorambucil; MDACC = M. D. Anderson Cancer Center; NCI = National Cancer Institute; NCR = noduláris komplett remisszió; NHL = Non-Hodgkin lymphoma; Pred = Prednisolon; rIFNα = rekombináns alfa-interferon; SWOG = Southwest Oncology Group

1. táblázat: CLL miatt fludarabin kezelésen részesült betegeink klinikai adatai I.

Betegek	A diagnózis időpontja	Életkor+	Stádium (Rai)+	Korábbi kezelés	Flu-kezelés időpontja	Flu-ciklus száma
1.	1987	58	II.	rIFNα, Leu + Pred	1994. 09.–1995. 03	6
2.	1988	55	II.	Leu + Pred, rIFNα, CHOP	1994. 02.–1994. 07.	6
3.	1989	43	II.	CHOP	1993. 12.–1994. 05.	7
4.	1990	64	II.	0	1994. 05.–1994. 09.	6
5.	1990	61	IV.	Leu + Pred	1994. 03.–1995. 06.	5
6.**	1991	50	IV.	0	1994. 07.–1995. 02.	6
		53	IV.	flu	1997. 08.–1997. 12.	4
7.**	1991	47	II.	Leu	1994. 02.–1994. 07.	7
		48	II.	Leu, flu, Leu + Pred	1995. 10.–1996. 05.	6
8.	1993	60	III.	Leu + Pred	1996. 01.–1996. 02.	2
9.	1995	56	IV.	Leu	1996. 04.–1996. 08.	6

Leu = chlorambucil, Pred = Prednisolon, CHOP = Cyclophosphamid, Adriblastina, Vincristin, Prednisolon (az Adriblastina dózisa max. 30 mg/alkalom volt); rIFNα = rekombináns alfa-interferon; flu = fludarabin
\+ a fludarabin kezelés megkezdésekor
** a 6. és 7. sorszámmal jelölt betegek két ciklusban kaptak fludarabint

2. táblázat: CLL miatt fludarabin kezelésben részesült betegeink klinikai adatai II.

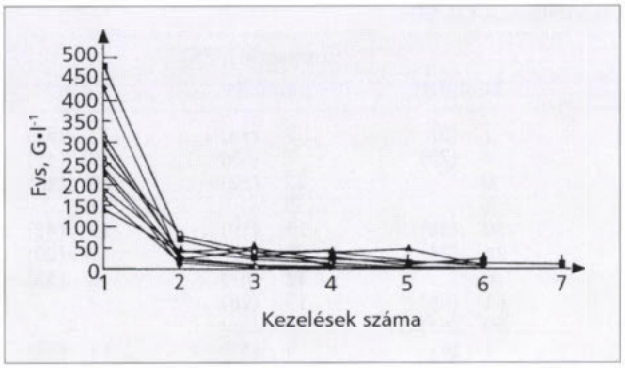
Betegek	Progresszióig eltelt idő (hó)	Túlélés (hó)*	További citosztatikus kezelés	Kimenetel, szövődmény
1.	9	16	nagydózisú Cy, VP-16	† nagy mal. NHL**
2.	3	14	1 ciklus Pentostatin, lépirradiáció	† kapillárisok generalizáltan fokozott áteresztőképessége miatt
3.	5	14	1 ciklus Pentostatin	† Immunoblastoma
4.	39	42	–	† tüdőrák
5.	20	41	Cy, 1 ciklus 2-CdA	† szívelégtelenség
6.	21 + 4++	49‡	flu	tartós részleges remisszió
7.	3 + 8++	46‡	Leu + szteroid; flu; Leu + szteroid	† CLL
8.	0	2	–	† immunoblastoma
9.	13	28		szteroid + Cy ITP miatt

* a flu-kezelés megkezdésétől
Leu = chlorambucil, Cy = cyclophosphamid, VP-16. etopozid; flu = fludarabin
** nagy malignitású, anaplasticus, nagysejtes, Hodgkin-szerű non-Hodgkin lymphoma
++ a 6-os és 7-es sorszámú betegek kétszer kaptak fludarabin kezelési sorozatot
‡ az első fludarabin kezelés kezdetétől

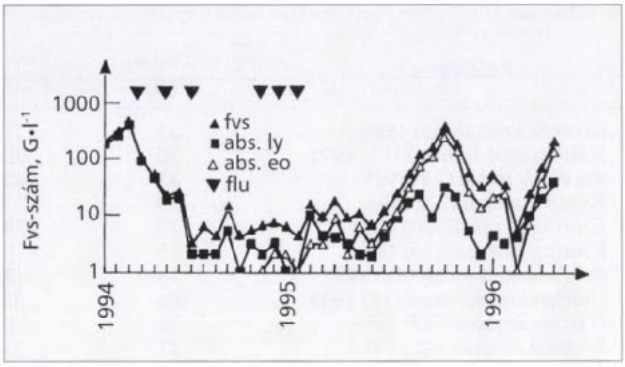
miatt korábban nem részesült kezelésben. A további 7 beteg esetében a következő kezelési formákat alkalmaztuk: intermittáló chlorambucil + prednisolon kezelést kapott 5 beteg, intermittáló chlorambucil monoterápiát 2 beteg, rekombináns alfa-interferont 2 beteg, iv. kombinált citosztatikus kezelést 2 beteg. A flu dózisa 25 mg/m^2 volt naponta, öt egymást követő napon át. A gyógyszert félórás rövid infúzióban adtuk be. Antiemetikum adására egy esetben sem volt szükség. A betegek 28 naponként, általában 6 ciklus fludarabin kezelést kaptak. A kezelési ciklusokat 2 beteg esetében ismételtük meg. Az egyik esetben 1 év, a másikban 2 év telt el a fludarabin kezelés újrakezdéséig. A vérkép ellenőrzésére a kezelést megelőzően, majd a kezelést követő 7. 14. és 28. napon került sor. Granulocytopenia miatt 3 betegen, összesen 8 ciklusban nem tudtuk tartani a ciklusidőt. Növekedési faktort egy betegnek sem adtunk. A klinikai stádium beosztásakor a módosított Rai-féle stádiumbeosztást vettük alapul (35). A remissziót a National Cancer Institute (NCI) kritériumai szerint ítéltük meg (4). A progresszióig eltelt időt a haematologiai válasz kezdetétől – a fehérvérsejtszám megfeleződésétől – számítottuk. Progressziónak tartottuk az alábbiakat: B tünetek megjelenése, szteroid kezelésre nem reagáló immunthrombocytopenia, a nyirokcsomók és/vagy a máj, lép újbóli megnagyobbodása, 6 hónapnál rövidebb lymphocyta kettőződési idő. Az átlagos túlélési időt a fludarabin kezelés megkezdésétől az 1998. szeptemberi utolsó klinikai vizsgálatig, ill. a betegek haláláig számítottuk. A haematologiai toxicitást a WHO besorolása szerint adtuk meg (43).

Eredmények

A kezelés megkezdésétől számított 4. héten már értékelhető volt a haematologiai válasz. Az első kezelést követően megszűntek vagy jelentősen mérséklődtek a B tünetek, a nyirokcsomók megkisebbedtek, csökkent a hepato- és splenomegalia mértéke. Az egyetlen nem reagáló beteg kivételével a többi 8 esetben a CLL progressziójáig eltelt idő átlagosan 13,5 (3–39) hónap volt. Az átlagos túlélési idő betegeinken 27,9 (2–49) hónap volt *(2. táblázat)*. Szembetűnő volt a fehérvérsejtszám gyors csökkenése *(1. ábra)*. Három beteg esetében a perifériás fehérvérsejtarány is normálissá vált. Nyolc betegünk került részleges remisszióba, teljes remissziót nem észleltünk. A 9 beteg klinikai adatait a fludarabin kezeléstől 1998. szeptemberig, vagy halálukig, a *2. táblázat* tartalmazza. Az egyes betegek kórtörténetének néhány említésre méltó részletét az eredmények rész végén írjuk le. Progresszió miatt 6 beteg szorult ismételten kezelésre. Figyelemre méltó, hogy a flu kezelés időtartama alatt egy betegen sem észleltünk súlyos infekciót, sőt két betegen a kezelés előtti és alatti infekciós szövődmények számának összehasonlí-



1. ábra: A fvs-szám alakulása CLL miatt fludarabin kezelésben részesült betegekben. A kezelések előtti fehérvérsejtszámot tüntettük fel. Az ábra 9 beteg 10 kezelési ciklusának adatát tartalmazza



2. ábra: A fehérvérsejtek, a lymphocyták és az eosinophil granulocyták számának alakulása fludarabin kezelés során, az első beteg esetében
fvs = fehérvérsejt; abs. eo. = abszolút eosinophil szám; abs. ly. = abszolút lymphocytaszám

3. táblázat: Infekciós epizódok gyakorisága fludarabin kezelésben részesült betegeinkben

	Fludarabin kezelés		
	előtt (1 év)	közben	után (1 év)
Felső légúti	>8	7	14
Alsó légúti	>11	3	7
Egyéb	>3	3	1

tásakor, a korábbi gyakori felső és alsó légúti infekciók számának csökkenését tapasztaltuk. A flu kezelést követő 12 hónapban a felső légúti infekciós epizódok száma ismét növekedett *(3. táblázat)*. Ez összefüggésbe hozható a flu tartós immunszuppressziót, ill. myeloszuppressziót okozó hatásával. Az infekciókat azokon a betegeken észleltük, akiknek betegsége gyorsan progrediált a flu kezelés után. (A CLL progressziójának immunszuppresszív hatása jól ismert tény.) Két betegen észleltünk WHO beosztás szerinti (43) 4-es fokozatú elhúzódó myelotoxicitást. Egyikük (a 6. beteg) hónapokon át lymphopeniás és granulocytopeniás volt, súlyos infekciós szövődmény nélkül. A másik betegünkön (5. beteg) először vörösvérsejt-aplasia alakult ki, nagy transzfúziós igénnyel, a 3. flu kezelés után 2 héttel, mely 4 hónap múltán szűnt meg szteroid és cyclophosphamid kezelés után. A flu kezelés befejezése után 6 hónappal súlyos neutropenia alakult ki, ezután 18 hónapon át – haláláig – granulocytaszáma 0,5 G/l alatt volt. Ez utóbbi beteg a granulocytopeniás időszakban tonsillitis follicularison esett át ismételten, illetve többször volt tüdőgyulladása is. Egy betegen WHO 2-es fokozatú leukopeniát észleltünk, emiatt 2 ciklusban nem tudtuk tartani a ciklusidőt. Egyéb toxicitást nem észleltünk. A kezelést a betegek igen jól tűrték, nem szorultak hányáscsillapító szerekre, tartós hospitalizációra, az átmenetileg vörösvérsejt-aplasiában szenvedő beteg kivételével transzfúzióra sem. Hét betegünket veszítettük el, közülük 3 beteg Richter-szindrómában halt meg.

1. beteg. A flu kezelés befejezése után 9 hónappal második lymphomaként nagy malignitású, anaplasticus, Hodgkin-szerű lymphomát diagnosztizáltunk ennél a férfinál. E betegnek már a flu kezelés alatt növekvő tendenciájú eosinophiliája volt, ezt akkor még a flu kezelésnek tulajdonítottuk *(2. ábra)*. A beteg CLL-je 9 éve volt ismert, a második lymphoma kialakulását a hosszan tartó, alkiláló szereket is tartalmazó citosztatikus kezelések sorával hoztuk összefüggésbe.

2. beteg. A férfi beteg a flu kezelés után igen hamar került relapsusba. Egy ciklus (7 mg) Pentostatin kezelés után palliatív lépirradiációt kezdtünk meg, a beteg a 3. lépirradiációt követően a kapillárisok generalizáltan fokozott áteresztőképessége miatt meghalt.

3. beteg. Ez a nőbeteg progresszió miatt Pentostatint kapott, 1 ciklus után halt meg, a boncolás immunoblastomát igazolt. Anamnéziséből említésre méltó, hogy 22 évvel a CLL diagnózisának felállítása előtt baleset miatt splenectomia történt (6).

4. beteg. A férfi beteg részleges remisszióban maradt további kezelés nélkül 39 hónapon át, az ekkor bekövetkezett exitus letalis oka a követés során felfedezett inoperábilis malignus tüdőtumor volt.

5. beteg. A chlorambucil-allergiában szenvedő nőbeteg a CLL progressziója miatt a flu kezelés befejezése után 30 hónappal szorult ismét kezelésre: cyclophosphamidot, majd 1 ciklus 2-CdA-t kapott, ez utóbbit 0,1 g/tskg dózisban 5 napon át. A 2-CdA kezelés után 5 hónapon keresztül ismét részleges remisszióban volt, ekkor befolyásolhatatlan szívelégtelenség, szívritmuszavar okozta halálát.

6. beteg. Az első flu kezelés után másfél évig igen jó részleges remisszióban volt, ezért mikor progresszió miatt ismét kezelésre szorult, második ciklusban is fludarabint kapott. A második flu kezelési ciklus befejezése után 11 hónappal részleges remisszióban volt, igen jó általános állapotban.

7. beteg. Ez a férfi beteg is 2 sorozatban kapta a fludarabint. Később újabb progresszió miatt intermittáló chlorambucil + szteroid kezelésekben is részesült. Az első flu kezelés után 46 hónappal halt meg IV/B stádiumú CLL miatt.

8. beteg. E férfi betegünk a 2. fludarabin kezelés után exitált. Ezen beteg a flu kezelés megkezdésekor Rai IV-es stádiumú CLL-ben szenvedett, a lymphocyta kettőződési idő jelentősen rövidült volt, a lázas állapotot kezdettől az alapbetegségnek tulajdonítottuk. A 2. flu kezelés után a fehérvérsejtszám és a lymphocytaszám a normális tartományba csökkent, de a szeptikus lázmenet továbbra is megmaradt, a splenomegalia és a retroperitonealis lymphadenomegalia mértéke nem változott. A szeptikus lázmenet hátterében infekció nem igazolódott. Richter-szindróma lehetőségét vetettük fel, melyet a boncolás igazolt.

9. Ezen nőbetegen a flu kezelés befejezése után 11 hónappal a csontvelőben fokozott thrombopoesissel, a savóban thrombocyta-ellenes antitestekkel jellemzett immunmechanizmusú thrombocytopenia alakult ki. A szekunder ITP nagy dózisú szteroid terápiával szemben is refrakternek bizonyult, emiatt tartós orális cyclophosphamid kezelésben részesült, a thrombocytaszám ez utóbbi kezelés során 11 hét alatt normalizálódott, a beteg a flu kezelés befejezése után 28 hónappal jó általános állapotban, részleges remisszióban volt.

4. táblázat: Fludarabin monoterápia hatékonyságára vonatkozó klinikai tanulmányok CLL-ben

Referencia	Betegek száma	Előzően kezeltek	Remisszió n (%)		
			komplett	parcialis	n. r. +
Grever és mtsai (12) 1988	21	21	1 (5)	3 (14)	17 (81)
Hiddemann és mtsai (13) 1991	20	20	4 (20)	7 (35)	9 (45)
Puccio és mtsai (34) 1991	42	42	0	22 (52)	20 (48)
Knauf és mtsai (22) 1992	9	9	1	5	3
Keating és mtsai (20) 1994	78	78	30 (38)	15 (19)	33 (42)
Keating és mtsai (20) 1994	35	0	26 (74)	2 (6)	7 (20)
Bergmann és mtsai (3) 1993	18	18	0	12 (67)	6 (33)
Hiddemann és mtsai (14) 1993	106	53	61 (58)	19 (18)	–
O'Brien és mtsai (27) 1994	95	0	60 (63)	15 (16)	–
Spriano és mtsai (41) 1994	27	23	1 (6)	9 (39)	13 (57)
Gillis és mtsai (9) 1994	14	14	1 (7)	3 (21)	–
Montillo és mtsai (25) 1995	13	13	4 (31)	5 (38)	4 (31)
Angelopoulou és mtsai (1) 1996	20	20	7 (33)	5 (25)	–
Gjedde és mtsai (10) 1996	30	30	1 (3)	6 (20)	8 (27)
Montserrat és mtsai (26) 1996	68	68	3 (4)	19 (28)	46 (68)
Pillay és mtsai (30) 1996	7	7	2	4	1
Johnson és mtsai (17) 1996	126	126	6 (5)	25 (20)	72 (57)
Sorensen és mtsai (40) 1997	703	703	2 (3)	225 (32)	316 (45)

+ nem reagáló

Megbeszélés

A flu kezelés széles körben elfogadott indikációja a standard chlorambucil, vagy chlorambucil + steroid kezelésre nem reagáló, vagy a kezelés ellenére progrediáló B-CLL (2, 14, 20, 21, 28, 33). Más szerekkel előkezelt betegeken alkalmazva a flu-t, a kezelésre reagálók aránya 30–60%, míg kezeletlen esetekben ez az arány lényegesen nagyobb, 70% feletti (2, 21, 33, 42). A flu első fázis II. vizsgálata 1982-ben indult (21). A 80-as évek végétől kezdve számos klinikai vizsgálat eredményéről olvashattunk (14, 17, 19, 22, 25–27, 30, 34, 41). A legfontosabb vizsgálatok főbb adatait a *4. táblázatban* tüntettük fel. Külön kiemelendő az MDACC és a SWOG 1–1 nagy esetszámon alapuló vizsgálata (12, 19), melyeket egységes szempontok alapján a 90-es évek elején újraértékeltek, és így referenciaként szolgáltak a 90-es évek elején-közepén megjelent több kisebb-nagyobb vizsgálathoz (1, 3, 9, 10, 22, 25–27, 30, 34, 41). Az első prospektív, randomizált multicentrikus vizsgálatban *Johnson* (17) és *Hiddemann* (14) a flu hatékonyságát hasonlították össze kezelt és kezeletlen CLL-es betegeken egy kombinált citosztatikus kezelés, a CAP (cyclophosphamid, adriamycin, prednison) hatékonyságával. Eredményeik szerint flu kezeléssel a teljes és részleges remissziót elérők aránya nagyobb volt mindkét betegcsoportban. *O'Brien és mtsai* 95 kezeletlen CLL-es betegen igen magas (63%-os) teljes remissziós rátát értek el flu monoterápia alkalmazásával és nagyon jó eredményekről számoltak be 264 betegen, flu + prednisolon kezelést követően (27). Vitatható, hogy az O'Brien és mtsai által teljes remisszióként definiált esetekben valódi teljes remisszió (CR) jött-e létre vagy csak nodularis teljes remisszió (NCR). Ez utóbbi fogalmat *Keating*, ill. az MDACC vezette be (18), és *Rai* fel is hívta a figyelmet a valódi CR és a NCR fogalmak „egybemosásának" veszélyére (36). *Sorensen és mtsai* 703 előrehaladott klinikai stádiumú CLL-es beteg ötéves követéses vizsgálatáról számolt be 1997-ben. Az eddigi legnagyobb esetszámot feldolgozó vizsgálat eredményei – 32%-os részleges remissziós és 3%-os teljes remissziós arány – kevésbé reményt keltőek mint a régebbi vizsgálatok eredményei. Figyelembe kell azonban venni, hogy ebben az elemzésben többszörösen előkezelt, Rai III-as, IV-es stádiumú betegek szerepeltek (40). A flu hatékonyságát leíró saját adataink közül a kezelésre reagálók aránya és a progresszióig eltelt idő a kis esetszám ellenére egyezett a nagy beteganyagon végzett hosszú távú követéses vizsgálatok hasonló hatékonysági mutatójával (14, 17, 19, 40). Az átlagos túlélési idő betegeinken 27,9 hónap volt. Nagyobb számú beteg követésekor az átlagos túlélési idő ennél rövidebbnek bizonyult (14, 17, 19, 40). A fludarabint kiemelten hatásosnak találtuk hyperleukocytosissal járó betegség esetén, és ha a lymphocyták kettőződési ideje lerövidült (7). A fludarabinnal kezelt 9 betegből háromban észleltük nagy malignitású lymphoma kialakulását. Két beteget immunoblastomában, egy beteget nagy malignitású, anaplasticus, nagysejtes, Hodgkin-szerű lymphomában veszítettünk el. A CLL transzformációja immunoblastomává a CLL „természetes" kórlefolyásának része az esetek 1–10%-ban (5, 24). Az anaplasticus, nagysejtes, Hodgkin-szerű lymphoma és CLL együttes előfordulásakor felvetődhet, hogy e két lymphoid neoplasia biclonalis eredetű lenne. A 3 beteg közül 2 betegen sajnos nem történt meg a nyirokcsomók histologiai vizsgálata a CLL diagnózisának felállításakor, így a klinikailag CLL-nek tartott alapbetegség és a terminálisan észlelt nagy malignitású lymphoma klonalitásának azonossága vagy különbözősége nem volt vizsgálható. Munkánk során az irodalomban leírtaknál lényegesen kevesebb mellékhatást észleltünk. A kezelésre reagáló betegek klinikai állapota kiváló volt a flu kezelés alatt, mert a citosztatikus kezelések szokványos mellékhatásai teljesen hiányoztak, és az infekciós epizódok aránya csökkent a kezelés előtti periódushoz képest. Előrehaladott stádiumú betegeinken a hospitalizáció leggyakoribb oka a gyakori sinopulmonalis fertőzés volt. Véleményünk szerint a fludarabin tumorellenes (CLL-ellenes) hatása jobban érvényesült, mint az immunszuppresszió okozta negatív hatás. A flu okozta immun-, ill. myeloszuppresszió azonban elhúzódó és kumulatív jellegű, a kezelés befejezése után 1 évvel még mindig fennállhat (8). Tapasztalatunk is megerősíti azt a széles körben elfogadott

tényt, hogy a flu nem növeli meg a túlélést, és előkezelt, Rai III–IV. stádiumú betegeken a flu kezeléssel elért remisszió nem tart hosszú ideig (2, 15, 20, 33). Az elhúzódó immunszuppresszió és/vagy a betegség progressziója magyarázhatja, hogy a flu kezelés befejezése utáni 12. hónapban az infekciós epizódok száma újból növekedett. A fludarabin kezelést követő relapsusban igazán hatékony kezelés még nem áll rendelkezésünkre (2, 15, 19, 20, 33). Sajnos mi is, szinte minden purinanalóggal kezelt előrehaladott Rai-stádiumú, de igen jó általános állapotú és aktív életmódot folytató CLL-s betegünknél szembesültünk azzal a problémával, hogy a fludarabinnal elért gyors és jelentős remisszió után a betegség ismét progrediált. A CLL kemoterápiával jelenlegi ismereteink szerint nem gyógyítható meg, így azt a kezelést tarthatjuk ideálisnak, mely leghosszabb időn át a legjobb életminőséget biztosítja, a legkevesebb mellékhatással (23). Tartsuk szem előtt Euripidész bölcs mondását: „Az orvos is csak akkor tud gyógyítani, a kórt ha látja, és nem osztja gyógyszerét meggondolatlanul."

IRODALOM: 1. *Angelopoulou, M. A., Poziopoulos, C., Boussiotis, V. A. és mtsai:* Fludarabine monophosphate in refractory B-chronic lymphocytic leukemia: maintenance may be significant to sustain response. Leuk. Lymphoma, 1996, *21,* 321–324. – 2. *Bergmann, L.:* Present status of purine analogs in the therapy of chronic lymphocytic leukemias. Leukemia, 1997, *11,* S2, S29–S34. – 3. *Bergmann, L., Fenchel, K., Jahn, B. és mtsai:* Immunosuppressive effects and clinical response of fludarabine in refractory chronic lymphocytic leukemia. Ann. Oncol., 1993, *4,* 371–375. – 4. *Cheson, B. D., Bennett, J. M., Grever, M. és mtsai:* National Cancer Institute-sponsored working group guidelines for diagnosis and treatment. Blood, 1996, *87,* 4990–4997. – 5. *Cuneo, A., De Angeli, C., Roberti, M. G. és mtsai:* Richter's syndrome in case of atypical chronic lymphocytic leukaemia with the t(11;14) (q13; q32): role for a p53 exon 7 gen mutation. Br. J. Haematol., 1995, *92,* 375–379. – 6. *Demeter, J., Pálóczi, K., Vargha, P. és mtsai:* Development of chronic lymphocytic leukaemia after posttraumatic splenectomy. Blut, 1990, *60,* 331–334. – 7. *Demeter J.:* Újabb eredmények a mérsékelt malignitású non-Hodgkin lymphomák kezelésében. Pálóczi–Kelényi (szerk.): Non-Hodgkin lymphoma. Springer, Budapest, 1998, 188–191. old. – 8. *Dighiero, G.:* Adverse and beneficial immunological effects of purine nucleoside analogs. Hematol. Cell. Ther., 1996, *38,* S2, S75–S81. – 9. *Gillis, S., Dann, E. J., Cass, Y. és mtsai:* Activity of fludarabine in refractory chronic lymphocytic leukemia and low grade non-Hodgkin's lymphome-the Jerusalem experience. Leuk. Lymphoma, 1994, *15,* 173–175. – 10. *Gjedde, S. B., Hansen, M. M.:* Salvage therapy with fludarabine in patients with progressive B-chronic lymphocytic leukemia. Leuk. Lymphoma, 1996, *21,* 317–320. – 11. *Gottard, D., De Leo, A. M., Alfarano, K. és mtsai:* Fludarabine ability to down regulate Bcl-2 gene product in CD5+ leukemic B cells: in vitro/in vivo correlations. Br. J. Haematol., 1997, *99,* 147–151. – 12. *Grever, M. R., Kopecky, K. J., Colman, C. A. és mtsai:* Fludarabine monophosphate: A potentially useful agent in chronic lymphocytic leukemia. Nouv. Rev. Fr. Hematol., 1988, *30,* 457–459. – 13. *Hiddemann, W., Rottmann, R., Warmann, B. és mtsai:* Treatment of advanced chronic lymphocytic leukemia by fludarabine: Results of a clinical phase II study. Ann. Hematol., 1991, *63,* 1–4. – 14. *Hiddemann, W., Unterhalt, M., Pott, C. és mtsai:* Fludarabine single-agent therapy for relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma: a phase II study of the German Low-grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. Sem. Oncol., 1993, *20,* S7, S28–S31. – 15. *Hiddemann, W., Pott-Hoeck, C.:* Fludarabine in the management of malignant lymphomas. Drugs, 1994, *47,* S6, S50–S56. – 16. *Huang, P., Plunkett, W.:* Action of 9-β-D arabinofuranosyl-2-fluoroadenine on RNA metabolism. Mol. Pharmacol., 1991, *39,* 449–455. – 17. *Johnson, S., Smith, A. G., Laffler, H. és mtsai:* Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukemia. The French Cooperative Group on CLL. Lancet, 1996, *347,* 1432–1438. – 18. *Keating, M. L., Kantarjian, H., O'Brien, S. és mtsai:* Fludarabine: A new agent with marked cytoreductive activity in untreated chronic lymphocytic leukemia. J. Clin. Oncol., 1991, *9,* 44–49. – 19. *Keating, M. J., O'Brien, S., Kantarijan, H. és mtsai:* Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine as a single agent. Blood, 1993, *81,* 2878–2884. – 20. *Keating, M. J., McLaughlin, P., Plunkett, W. és mtsai:* Fludarabine: present status and future developments in chronic lymphocytic leukemia and lymphoma. Ann. Oncol., 1994, *5,* S2, S79–S83. – 21. *Keating, M. J., O'Brien, S., Mclaughlin, P. és mtsai:* Clinical experience with fludarabine in hemato-oncology. Hematol. Cell. Ther., 1996, *38,* S2, S83–S91. – 22. *Knauf, W. U., Kreuser, E. D., Thiel, E.:* In vitro and in vivo effectiveness of fludarabine in B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). Ann. Hematol., 1992, *65,* S, A 80 (abstract 203). – 23. *Losonczy H.:* A B-sejtes krónikus lymphocytás leukaemia diagnosztikájának és kezelésének modern elvei. Orv. Hetil., 1998, *139,* 611–614. – 24. *Matolcsy, A., Chadburn, A., Knowles, D. M.:* Molecular genetic demonstration of the diverse evolution of Richter's syndrome (chronic lymphocytic leukemia and subsequent large cell lymphoma). Blood, 1994, *83,* 1363–1369. – 25. *Montillo, M., Tedeschi, A., Delfini, C. és mtsai:* Effectiveness of fludarabine in advanced B-cell chronic lymphocytic leukemia. Tumori, 1995, *81,* 419–423. – 26. *Montserrat, E., Lopez, Lorenzo, J. L., Manso, F. és mtsai:* Fludarabine in resistant or relapsing B-cell chronic lymphocytic leukemia: the Spanish Group experience. Leuk. Lymphoma, 1996, *21,* 467–472. – 27. *O'Brien, S., Kantarjian, H., Beran, M. és mtsai:* Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysis derived prognostic model for response to treatment. Blood, 1993, *82,* 1695–1700. – 28. *O'Brien, S., del Giglio, A., Keating, M. J.:* Advances in the biology and treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood, 1995, *85,* 35–38. – 29. *O'Brien, S., Kantarjian, H., Keating, M. J.:* Purine analogs in chronic lymphocytic leukemia and Waldenström's macroglobulinemia. Ann. Oncol., 1996, *7,* S6, S27–S33. – 30. *Pillay, G. S., Wood, L., Jacobs, P.:* Fludarabine monophosphate as salvage for refractory chronic lymphocytic leukemia. S. Afr. Med. J., 1996, *86,* 949–951. – 31. *Plunkett, W., Gandhi, V., Huang, P. és mtsai:* Fludarabine: pharmacokinetics, mechanism of action, and rationales for combination therapies. Sem. Oncol., 1993, *20,* S7, S2–S12. – 32. *Plunkett, W., Gandhi, W.:* Cellular metabolism of nucleoside analogs in CLL: Implications for drug development. In: Chronic lymphocytic leukemia. Szerk.:Cheson, B. D. Marcel Dekker, Inc.; New York, Basel, Hongkong, 1993. – 33. *Pott, C., Hiddemann, W.:* Purine analogs in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Leukemia, 1997, *11,* S2, S25–S28. – 34. *Puccio, C. A., Mittlemann, C., Lichtman, S. M. és mtsai:* A loading dose/continuous infusion schedule of fludarabine phosphate in chronic lymphocytic leukemia. J. Clin. Oncol., 1991, *9,* 1562–1569. – 35. *Rai, K. R.:* A critical analysis of staging on CLL. In: Chronic Lymphocytic Leukemia. Szerk.: Gale, R. P., Rai, K. R. Recent Progress and Future Trends. New York, 1987. – 36. *Rai, K. R.:* Response criteria with fludarabine therapy in chronic lymphocytic leukemia. Blood, 1994, *83,* 875–881. – 37. *Robertson, L. E., Chubb, S., Meyn, R. E. és mtsai:* Induction of apoptotic cell death in chronic lymphocytic leukemia by 2-chloro-2'-deoxyadenosine and 9-β-arbinosyl-2-fluoroadenine. Blood, 1983, *81,* 143–151. – 38. *Ross, S. R., Perez, E. A., McTavish, D. és mtsa:* Fludarabine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in malignancy. Drugs, 1992, *45,* 737–759. – 39. *Seto, S., Carrera, C. J., Kubota, M. és mtsai:* Mechanism of deoxyadenosine and 2-chlorodeoxy-adenosine toxicity to nondividing lymphocytes. J. Clin. Invest., 1987, *75,* 377–382. – 40. *Sorensen, J. M., Vena, D. A., Pallavollita, A. és mtsai:* Treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia with fludarabine phosphate via the group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: five year report. J. Clin. Oncol., 1997, *15,* 458–465. – 41. *Spriano, M., Clavio, M., Carrara, P. és mtsai:* Fludarabine in untreated and previously treated B-CLL patients: A report on efficacy and toxicity. Haematologica, 1994, *79,* 218–221. – 42. *Wilhelm, M., Tony, H. P., Rueckle-Lanz, H. és mtsa:* First-line therapy of advanced chronic lymphocytic leukemia. Leukemia, 1997, *11,* S2, 14–16. – 43. *World Health Organization:* WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO, Geneva, Switzerland, 1979.

(Varga Fatima dr., *Budapest,* Korányi S. u. 2/a. 1083)

UVEK Ultrahangvezérelt VESE-EPEKŐZÚZÁS

VESEKŐ EPEKŐ

LITHOTERÁPIÁS (ESWL) kezelés

„MI MEGYÜNK A BETEGHEZ”

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

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

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

A köves megbetegedések Lithoterápiás gyógyítását az OEP finanszírozza.

A berendezés várható beosztásáról információ:

UVEK Kft.

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

Autoradiográfiás neurotranszmitter-receptorvizsgálatok teljes emberi agyfélteke metszeteken

Cselényi Zsolt dr., Håkan Hall dr.[1], Csiba László dr. és Gulyás Balázs dr.[2]

Debreceni Orvostudományi Egyetem, Neurológiai Klinika (igazgató: Csiba László dr.)
Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Hospital, Karolinska Institutet, S-171 76 Stockholm (prefektus: Marie Åsberg dr.)[1]
Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, S-171 77 Stockholm (prefektus: Sten Grillner dr.)[2]

Az idegsejtek közötti információátvitelben kulcsfontosságú neurotranszmitter-receptorok megismeréséhez egyik alapvető eszközünk az autoradiográfia, melyet speciális esetben teljes emberi agyféltekéből készült metszeteken végzünk. A szerzők célja, hogy az autoradiográfiának ezt a formáját mutassák be. Ezen in vitro módszer olyan nagyfelbontású, részletgazdag felvételeket eredményez, melyek lehetővé teszik a vizsgált receptorok regionális eloszlásának kvalitatív és kvantitatív jellemzését pontos anatómiai kontextusban. Ezek segítségével egyrészt a receptorrendszereket elemezhetjük egészséges és kóros körülmények között, másrészt a vizsgálathoz használt radioligand viselkedését tanulmányozhatjuk. Az autoradiográfia eredményei tehát alkalmazhatók az agykutatásban, a gyógyszerfejlesztésben és -kipróbálásban, illetve a mindennapi orvosi tevékenységben (diagnosztikában, differenciáldiagnosztikában, terápiában). Az autoradiográfiás módszer fontos a receptorokra irányuló in vivo módszerek (pl. pozitron emissziós tomográfia, single photon emissziós tomográfia) megfigyeléseinek igazolására is, mivel az agy neurokémiai feltérképezésében a legmegbízhatóbb eredményeket az in vitro és in vivo módszerek összekapcsolása adja.

Kulcsszavak: autoradiográfia, agykutatás, cryo-macrocut, gyógyszerkutatás, neurológia, neurotranszmitter, pszichiátria, receptor, radioligand

Neurotransmitter-receptor studies with whole human hemisphere autoradiography in brain research and medicine. Autoradiography is one of our most important tools to gain knowledge about neurotransmitter-receptors playing a key-role in information transmission between neurons. Autoradiography, in its most sophisticated form, is performed on whole human hemispheric sections. The main objective of the authors is to present this application of autoradiography. This in vitro method produces images with high spatial resolution that enable us to qualitatively and quantitatively characterize the regional distribution of the receptors under study. With this technique both the different receptor systems in various physiological and pathological conditions of the brain and the pharmacological parameters of the radioligand, itself, used for a given investigation can be analysed. As a consequence, the results of autoradiography can be successfully used in drug development and trial, brain research and, indirectly, in the every day practice of physicians (diagnosis, differentialdiagnosis, therapy). Autoradiography plays an important role in the validation of in vivo techniques (positron emission tomography, single photon emission tomography) and results in a more complex (in vivo and in vitro) insight into the neurochemical organisation of the brain.

Key words: autoradiography, brain research, cryo-macrocut, drug research, neurology, neurotransmitter, psychiatry, receptor, radioligand

A központi idegrendszer, ill. azon belül a különböző központok morfológiai és funkcionális térképezésében fontos a jeltranszmisszióban kulcsszerepet játszó receptorok különböző típusainak azonosítása, valamint az egyes típusok eloszlásának kvalitatív és kvantitatív jellemzése *(1. ábra, 1. táblázat)* (26). A kognitív agyi funkciók hátterében meghúzódó alapjelenségek kutatásában is egyre fontosabb a különböző receptorrendszerek vizsgálata. Ezen receptorvizsgálatokkal az idegrendszer fiziológiás és patológiás állapotaiban nemcsak az agykutatás, hanem a klinikai orvostudomány számára is igen fontos eredmények birtokába juthatunk.

A receptorok eloszlásának és relatív koncentrációjának megállapítására leggyakrabban használt in vitro technikák és jellemzőik:

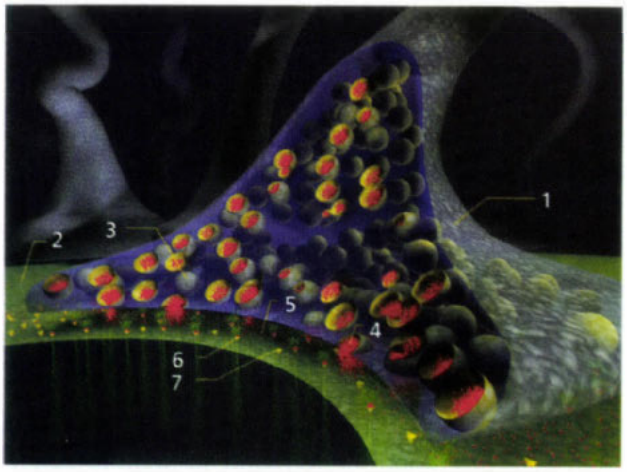
- szövethomogenizátumon végzett receptorkötési assay (pontos farmakológiai jellemzés, durva receptoreloszlás-analízis),
- mRNS in situ hibridizáció, immunhisztokémiai és radioimmunológiai technika (celluláris, szubcelluláris receptor és receptor-mRNS lokalizálás, nehézkes kivitelezés nagy szövetmintákon),
- autoradiográfiás vizsgálómódszerek (jó anatómiai felbontás és érzékenység akár teljes félteke metszeteken is) (2, 19, 31).

In vivo technikák:

- magmágneses rezonancia spektroszkópia (MRS, a módszer alkalmazása még kísérleti stádiumban van) (1, 9),
- single photon emissziós tomográfia (SPECT) (4, 20, 22, 25, 30),
- a pozitron emissziós tomográfia (PET) (7, 8, 11, 29).

Az in vitro módszerek nagyobb felbontással és/vagy finomabb kvantitatív érzékenységgel rendelkeznek, mint az élőben alkalmazható in vivo módszerek, de nem alkalmasak a betegség során kialakuló receptordenzitásváltozások nyomonkövetésére.

A szerzők célja, hogy az egész agyfélteke vizsgálatára alkalmas autoradiográfia módszerét ismertessék.



1. ábra: Szinapszis sematikus képe, a környező támasztósejtek és hajszálerek elhagyásával. Az idegsejteken végigterjedő elektromos impulzusok áttevődése más idegsejtekre a szinapszisok segítségével történik. Ezek képzésében leggyakrabban az információt átadó idegsejt nyúlványai (az axonok, ill. végződéseik, **1**) és az információt fogadó neuronok sejttestjének membránja (posztszinaptikus membrán, **2**) vesznek részt. Az axonon a végződésbe jutó akciós potenciál a végződésben (szinaptikus végbunkóban) lévő vezikulumokat **(3)** arra készteti, hogy bennéküket (az ingerületátvivő anyagot, **4**) a szinaptikus résbe **(5)** ürítsék. Az ingerületátvivő anyag (neurotranszmitter) molekulák a posztszinaptikus membránhoz diffundálva reverzíbilisen kötődnek a neurotranszmitter receptorokhoz **(6, 7)**. Legegyszerűbb esetben a receptor molekulák voltaképp ioncsatornák, melyek a ligand kötődésekor megnyílnak, s depolarizálják a posztszinaptikus membránt [a vörös „tetejű" receptor molekulák **(6)** nyitott, a teljesen sárgák **(7)** zárt állapotban vannak]. Ha megfelelő számú ligand-receptor kötődés történt, akkor posztszinaptikusan akciós potenciál jön létre, vagyis az ingerület az újabb neuronra áttevődött és ismét elektromos impulzusként terjedhet tova

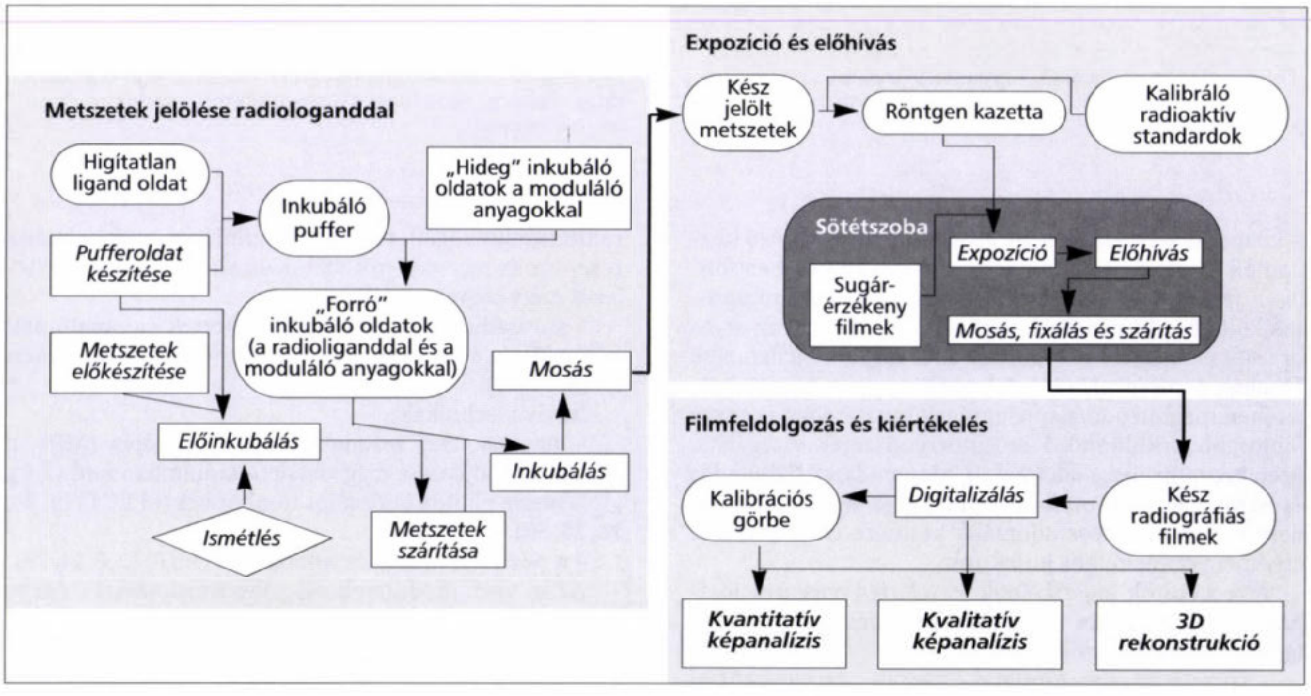
1. táblázat: Főbb agyi neurotranszmitter-receptor típusok

5-HT, szerotonin receptor
Dopamin receptor
Noradrenerg receptor
Adenosin receptor
Muszkarin receptor (kolinerg)
Nikotin receptor (kolinerg)
GABA-A receptor
GABA-B receptor
Glutamát receptor
Glicin receptor
Hisztamin receptor
Opioid receptor
Szigma receptor

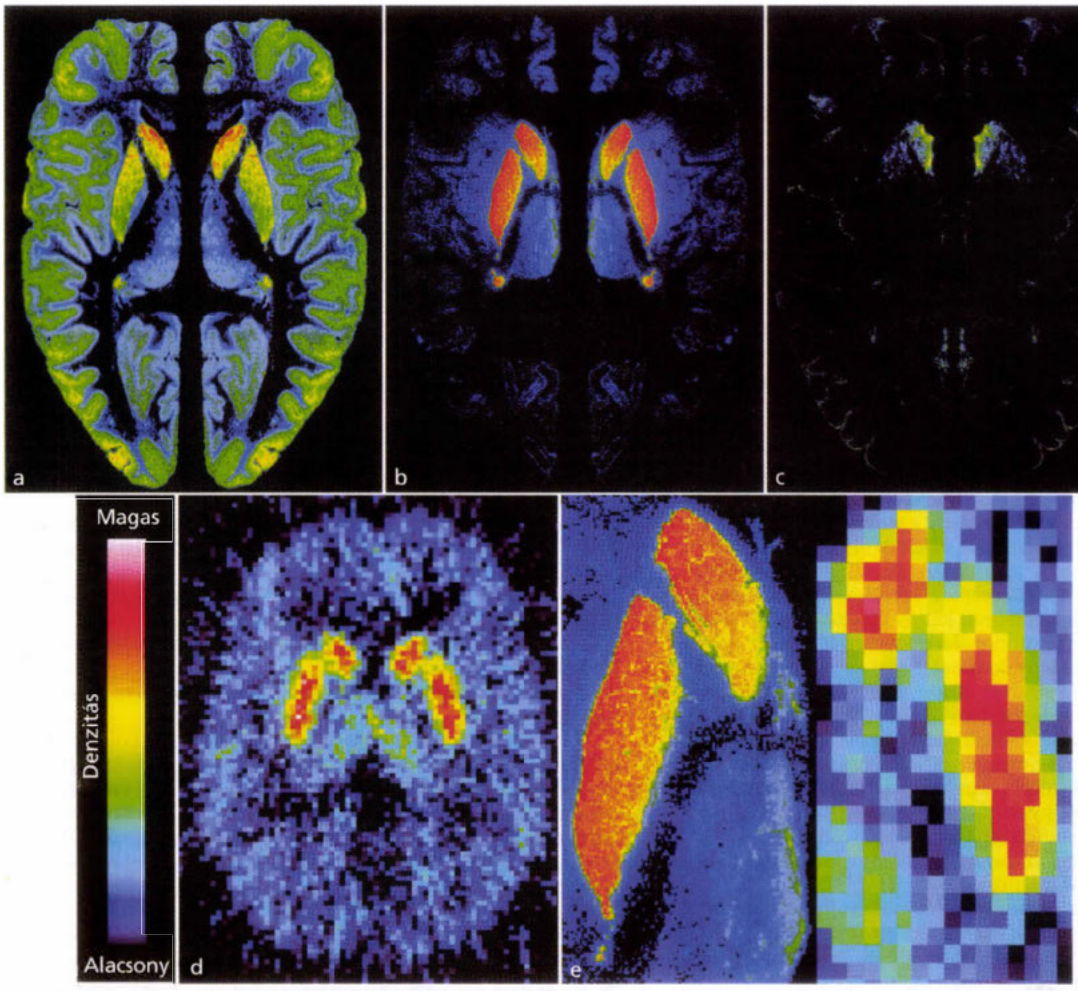
A módszer alapjai

Az autoradiográfia lényege, hogy a szövetmintához kötődött radioizotópot sugárérzékeny fotoemulziós réteg (detektor anyag) segítségével lokalizáljuk *(2. ábra)*. A minta többnyire valamilyen sejtépítőelem (pl. sejtmembránban elhelyezkedő receptorfehérje). A módszer lényeges része az inkubáció, mely során a metszetet a radioligandot tartalmazó oldatba merítjük, s bizonyos idő elteltével egyensúlyi állapot jön létre a szabad és a kötött ligandállomány között. A nem kötődött ligandmolekulákat mosással eltávolítjuk, majd a metszetet sugárzás érzékeny filmmel fedjük. Az izotóp radioaktív sugárzása (β, γ) a film ezüstbromidját fémes ezüstté alakítja, ami az előhívás és fixálás után látható képet eredményez (2, 31, 32). Újabban lehetőség van arra, hogy speciális készülék (Beta Imager) segítségével már néhány óra után előzetes képet kapjunk a vizsgált metszetről. A rövid expozíciós idő miatt a kép minősége, felbontása sokkal gyengébb, mint a végleges filmé *(4. ábra)*.

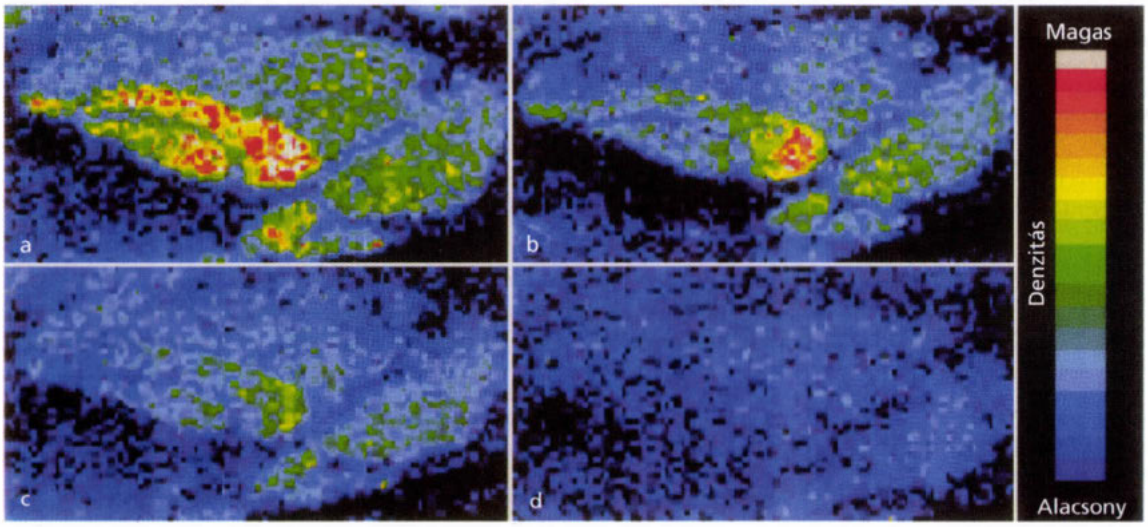
Létezik fény- és elektronmikroszkópos, in vivo és szervmetszeteken – ill. állatok esetén akár teljestest-metszeteken – végzett in vitro autoradiográfia is (31, 35). Az in vivo autoradiográfia fontos a toxikológiában a radioaktív farmakonok és



2. ábra: Az autoradiográfia főbb lépései



3. ábra: Különböző dopamin-receptor altípusokra specifikus radioligandokkal készült, színkódolt autoradiográfiás (AR) és pozitron emissziós tomographiás (PET) képek, melyek az emberi agyat az agy vertexétől mintegy 6,5 cm-re kaudálisan lévő horizontális síkban ábrázolják. **a:** [^{3}H]NNC-112 nevű, Dopamin-D_1 receptor specifikus radioligand kötődése a különböző agyi struktúrákhoz. **b:** Dopamin-D_2 receptor specifikus radioligand ([^{125}I]epidepride) kötődése. **c:** Dopamin-D_3 receptor specifikus radioligand ([^{3}H]PD 128907) kötődése. **d:** Dopamin-D_2 receptor eloszlás PET képe (ligand: [^{11}C]FLB 457). **e:** A kép bal fele a 3. b, jobb fele a 3. d ábra nagyított részlete, melyek az AR és PET technikák felbontóképessége közötti különbséget demonstrálják. A részleteken a domapin-D_2 receptorokban bővelkedő agyalapi magvak (nuclus caudatus és putamen) láthatók



4. ábra: [^{3}H]GR125743 radioliganddal jelölt szerotonin-1B/D (5-hydroxi-triptamin, 5-HT) receptorok eloszlása emberi agyban. Színkódolt, Beta Imagerrel készült képek, melyek a nucleus caudatust és lentiformist az agy vertexétől kb. 6,5 cm-re kaudálisan lévő horizontális síkban ábrázolják. **a:** Teljes kötődés (kontroll). **b:** Az 5-HT_{1D}-receptor kötődést blokkoló ketanserin együttes inkubációja során készült felvétel ($5HT_{1B}$ + nem specifikus kötődés marad). **c:** 5-HT_{1B} blokkolás SB224289-cel ($5HT_{1B}$ + nem specifikus kötődés marad). **d:** A specifikus 5-HT-receptor kötődés teljes blokádja szerotoninnal (5-HT), csak nem specifikus kötődés marad

metabolitjaik eloszlásának vizsgálatában. A leggyakrabban használt forma az in vitro fénymikroszkópos autoradiográfia, mely viszonylag egyszerű, reprodukálható és kvantitatív.

Az agyi receptor-autoradiográfiához szükséges metszeteket az erre specializálódott központokban teljes agyfélteke metszésére képes kriomikrotomok (macro-cut) segítségével nyerik (13, 17). Ilyen nagy kapacitású macro-cut hazánkban az egyetemek közül a Debreceni Orvostudományi Egyetemen található. A metszetek rétegvastagsága a jelenlegi technikákkal legkevesebb 100 mikrométer – ami egy félteke esetében 1400–1500 metszetet jelent –, vagyis a teljes agyi receptor-disztribúció szinte fénymikroszkópos felbontással elemezhető. Az izotópos jelölés mellett egyes metszetek hagyományos szövettani festésre (pl. Nissl-festés) is használhatók, pontosabb anatómiai lokalizálás céljából (16).

Kezdetben a receptorok endogén ligandjait, az egyes neurotranszmittereket használták a vizsgálatokra, de a pontos analízist ezek esetében megnehezíti, hogy affinitásuk alacsony és receptor-specificitási spektrumuk széles. Ezért terjedt el a szintetikus úton előállított ligandmolekulák alkalmazása, melyek affinitása igen nagy és kötődésük az adott receptor populációhoz nagymértékben specifikus (18). A vizsgálni kívánt receptoron kívüli ligandkötődés a nem specifikus kötődés, mely a szabad ligandkoncentráció növelésével egyenes arányban változik (19). A nem specifikus kötődés más receptor típusokhoz, ill. altípushoz történő kötődésből vagy nem ligand-receptor kölcsönhatáson alapuló akkumulációból (pl. a sejtmembrán kettős lipidrétegében) származhat. A nem specifikus kötődés alapos vizsgálatával új receptor-altípusok létezésére is fény derülhet (33). A receptor altípusok eloszlásának tanulmányozásában altípus-specifikus radioligandokra van szükség. A kifejlesztésben segítséget jelenthet az altípus-mRNS eloszlás in situ hibridizációs analízise. Ez ugyanis várhatóan összevethető eredményt szül az altípus specifikus autoradiográfiával, jóllehet mRNS transzkripció ott is elképzelhető, ahol receptor-expresszió gyakorlatilag nincs, hiszen a hosszú nyúlványokkal bíró neuronokban a fehérjeszintézis folyhat a felhasználás helyétől (például az axonterminálistól) igen nagy távolságra is, egészen más agyi lokalizációban (3, 5, 23).

Az autoradiográfia szempontjából fontos, hogy a radioaktív izotóp sugárzása ne legyen túl nagy, mert veszélyes lehet, de túl kicsi se, mert a szükséges expozíciós idő extrém mértékben megnövekedne. Lényeges tényező az izotóp specifikus aktivitása (Ci/mmol), a kibocsátott sugárzás minősége, áthatolóképessége is. Ezek a tényezők a módszer biztonságosságát, ill. a létrejövő kép felbontását befolyásolják. Nem elhanyagolandó az sem, hogy az adott izotóp a biológiai mikrokörnyezetben (receptor makromolekulák, extra-, intracelluláris kompartmentek) felhasználható ligandmolekulákba beépíthető legyen, mely erősen leszűkíti a szóbajöhető izotópok körét. E szempontok alapján a radioligandok szintézisében leggyakrabban alkalmazott izotóp – a szerzők intézeteiben – a ^{3}H (tritium) és a ^{125}I (31).

A ^{3}H β-sugárzást bocsát ki, előnyös tulajdonságai:

– kicsi áthatolóképességű (agyszövetben 10 mikrométer körül), ezért jó felbontás érhető el,

– levegőbe nem penetrál, ezért biztonságos,

– 12 éves felezési ideje miatt a szintetizált ligandkészítmény sokáig felhasználható, tárolható, tehát gazdaságos,

– szerves molekulákban gyakran előfordul, ezért ligandmolekulákba való beépítése általában nem jelent problémát.

A ^{3}H hátrányos tulajdonságai:

– a hosszú felezési idő következménye a hosszú expozíciós idő (4–12 hét),

– viszonylag alacsony specifikus aktivitás,

– a sugárzást kibocsátó molekulák továbbra is aktív (de immár „hideg") ligandok maradhatnak (csökkenő specifikus aktivitás), csökkentve az aktív ligandok számára szabad receptorok mennyiségét.

Ezek miatt a receptormolekulák nagy hányadát telíteni kell, hogy megfelelő számú aktív kötött ligand adjon le sugárzást. Ilyenkor a nem specifikus kötődés is fokozódik, ezért fontos a nagy receptor-specificitással kötődő ligandok kifejlesztése.

A ^{125}I gammasugárzó, előnyös tulajdonságai:

– magas specifikus aktivitás, a bomló izotópok az anyamolekulát szétrombolják, vagyis a „hideg" utódmolekulák elvesztik kötődési képességüket (a specifikus aktivitás változatlan). Ezért kevés ligandmolekula is elég – hiszen mindegyikük radioaktív – és ráadásul a rövid felezési idő (60 nap) miatt hamar el is bomlanak, azaz rövid expozíciós idő (4 nap) is elegendő.

– a kis koncentráció alacsony nem specifikus kötődéssel jár,

– a rövid felezési idő miatt a sugárszennyeződés elhanyagolható (bár az izotóp a pajzsmirigyben akkumulálódhat!),

A ^{125}I hátrányos tulajdonságai:

– a gamma sugárzás nagyobb áthatolóképessége miatt a ^{125}I képek felbontása gyengébb,

– a rövid felezési idő miatt a szintetizált molekulák nem használhatók hosszú ideig,

– a farmakológiailag aktív molekulák ritkábban tartalmaznak jód atomot.

Ritkábban használt izotóp a PET-vizsgálatokból ismert ^{11}C és ^{18}F, melyekkel a másik két izotóphoz képest rosszabb felbontás érhető el és rövid felezési idejük miatt (20, ill. 110 perc) alkalmazásuk nehézkes (ciklotron, gyors szintézis és felhasználás) (7, 8). Megemlítésük mégis fontos, mert velük vizsgálhatók a PET-ben, in vivo használt ligandmolekulák kötődési tulajdonságai (12, 15).

A módszer alkalmazásai

A módszer fejlődésében mérföldkövet jelentett, amikor a '80-as évek elején megjelentek az első számítógépes képanalizátor rendszerek, mivel megfelelő kalibrálás esetén lehetővé vált az autoradiográfiás képek kvantitatív értékelése (2, 27, 31, 32).

A képanalízis segítségével a kötőhelyek maximális száma (B_{max}) és a ligand-receptor kölcsönhatást jellemző disszociációs állandó (K_d) jól meghatározható (19, 27). Ezen paraméterek agymetszeteken belüli eloszlása jó feloldással elemezhető és megjeleníthető *(3. a, b, c ábra)* (10, 12, 16, 17, 26, 31). A legfejlettebb képanalizáló rendszerekkel, sorozatmeszetek segítségével, háromdimenziós rekonstrukció végezhető (34).

2. táblázat: Néhány autoradiográfiás ligandként használt gyógyszer

	Hatóanyag neve	Klinikai hatás	Receptorhatás
Klinikai alkalmazásban lévő gyógyszerek, melyek autoradiográfiás radioligandként használhatók	Cipramil	antidepresszívum	5HT-transzporter
	Racloprid	antipszichotikum	D_2-receptor-blokkoló
	Flumazenil	szedatívum	$GABA_A$-benzodiazepin antagonista
	Clozapin	antipszichotikum	D_4 antagonista
Kísérleti stádiumban lévő (fejlesztés alatt álló) gyógyszerek, melyek autoradiográfiás ligandként használhatók	RO154513	antialkohol hatású szer	$GABA_A$-benzodiazepin antagonista
	SCH 39155	antipszichotikum	D_1 antagonista

A metszeteket különböző modulátor anyagokkal, agonista, antagonista ágensekkel inkubáljuk *(4. ábra)* és vizsgáljuk a radioligand:

- farmakokinetikáját,
- a különböző receptor típusokhoz és szubtípusokhoz való affinitás spektrumát,
- kölcsönhatását más farmakonokkal (pl. az ún. receptor telítettségi index segítségével) (3, 14, 18, 19, 27).

Ezek révén az autoradiográfia hasznos az ismert receptorkötődésen keresztül hatékony gyógyszerek tesztelésében és az új, eltérő hatásspektrummal rendelkező gyógyszerek kifejlesztésében (8, 14, 18) *(2. táblázat)*.

Ugyanazon receptorrendszer jellemzőit különböző fiziológiás (pl. eltérő korú) és neuro-, ill. pszichopatológiás agyakban elemezve értékes információkat nyerhetünk a receptorrendszerek anatómiájáról, farmakológiájáról és patofiziológiájáról *(3. táblázat)* (21, 24, 28, 29). Az autoradiográfiával kapott adatok elsősorban a betegségek postmortem diagnosztikájában hasznosak, de átmenetileg az in vivo diagnosztika, differenciáldiagnosztika és terápia szempontjából is fontosak.

A humán autoradiográfia az in vivo receptorvizsgálatokra alkalmas PET és SPECT-hez képest kb. két nagyságrenddel jobb felbontással rendelkezik *(3. d, e ábra, 4. táblázat)* (4, 17, 20, 25, 30, 31). Ezért az in vivo módszerek anatómiai viszonyítási alapjaként is fontos az agykutatásban és a gyógyító munkában. Példa erre az antipszichotikumok adagolásának beállítása, ahol a gyógyszerszintet úgy lehet SPECT vagy PET segítségével optimalizálni az adott beteg esetében, hogy a lehető legkevesebb mellékhatás, legalacsonyabb gyógyszerszint mellett biztosítsa a legnagyobb hatást (receptor-telítettséget), és ehhez a pontos háttér-információkat a receptor-architektúráról és ligand-receptor kölcsönhatásról az autoradiográfia adja (8, 11, 14, 22, 28).

3. táblázat: Néhány gyakoribb központi idegrendszeri megbetegedésben károsodott neurotranszmitter-receptor típusok

Betegség	Legfontosabb károsodott neurotranszmitterek
Szkizofrénia	Dopamin, szerotonin, noradrenalin, (GABA), (opioid)
Depresszió	Szerotonin, noradrenalin, dopamin, acetil-kolin
Fóbiák	Adrenalin
Szorongásos kórképek	Katekolaminok, CCK, GABA-A
Öngyilkosság, agresszivitás	Szerotonin, adrenalin
Alkoholizmus	Dopamin, noradrenalin, szerotonin
Epilepszia	GABA-A
Parkinson-szindróma	Dopamin
Huntington-chorea	Dopamin, GABA
Alzheimer-szindróma	Acetil-kolin (muszkarinerg), szerotonin, noradrenalin, dopamin, GABA, glutamát
Tourette-szindróma	Dopamin

A jelen és a jövő

Az autoradiográfia alkalmazásai napjainkban:

1. Alapkutatás:
   - receptorok lokalizálása, kvantifikálása normális és kóros agyban (neurológiai, pszichiátriai betegségek) jó feloldással,
   - részletes regionális farmakológiai jellemzés normális és kóros agyban,
2. Gyógyszer- és radioligand-fejlesztés;
   - szintézis, a szelektivitás tesztelése,
   - ugyanazon ligand jelölése több izotóppal (a disztribúció összehasonlítása).

Az autoradiográfia alkalmazásai a jövőben:

1. új ligandok kifejlesztése, melyben a receptormolekulák mellett mindinkább előtérbe kerülnek az egyéb sejtalkotókra – intracelluláris transzporterekre, másodlagos hírvivő rendszerekre, enzimekre stb. – irányuló vizsgálatok (6, 31),
2. a módszer kiterjesztése számos neurológiai és pszichiátriai betegségre,
3. számítógépes háromdimenziós rekonstrukció és agyatlaszok alkalmazása, majd ezek révén,
4. az in vivo módszerek eredményeivel való összehasonlítás.

4. táblázat: Autoradiográfia és PET, ill. SPECT összehasonlító táblázata

	Autoradiográfia	PET, SPECT
Előnyök	nagy felbontás kvalitatív és kvantitatív analízis könnyű a farmakológiai elemzés jó receptor diszkrimináció	in vivo korreláció a betegség tünetei és a receptorkötődés között nyomon követhető
Hátrányok	postmortem/in vitro a kötődést ante- és postmortem hatások módosíthatják rendszerint gyógyszerrel kezelt esetek (receptoreloszlást, kötődést befolyásolhatja) relatíve alacsony elérhetőség	alacsonyabb felbontás ligandok lebomlása, elszállítódása a vérárammal nehezebb a farmakológiai analízis meglehetősen bonyolult receptor-diszkrimináció

IRODALOM: 1. *Bakken, I. J., White, L. R., Aasly, J. és mtsai:* [U-^{13}C] aspartate metabolism in cultured cortical astrocytes and cerebellar granule neurons studied by NMR spectroscopy. Glia., 1998, *23,* 271–277. – 2. *Beandet, A., Szigethy, E.:* In: Sharif, N. A. és Lewis, M. E. (eds.): Brain Imaging: Techniques and Applications. Ellis Horwood Ltd., Chicester, 1989, 186–208. old. – 3. *Boess, F. G., Martin, I. L.:* Review: molecular biology of 5-HT receptors. Neuropharmacology, 1994, *33,* 275–317. – 4. *Borasio, G. D., Linke, R., Schwarz, J. és mtsai:* Dopaminergic deficit in amyotrophic lateral sclerosis assessed with [^{123}I] IPT single photon emission computed tomography. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1998, *65,* 263–265. – 5. *Burnet, P. W. J., Eastwood, S. L., Lacey, K. és mtsa:* The distribution of 5-HT$_{1A}$ an 5-HT$_{2A}$ receptor mRNA in human brain. Brain Res., 1995, *676,* 157–168. – 6. *Dupuis, D. S., Palmier, C., Colpaert, F. C. és mtsa:* Autoradiography of serotonin 5-HT$_{1A}$ receptor-activated G-proteins in guinea pig brain sections by agonist-stimulated (^{35}S)GTPγS binding. J. Neurochem., 1998, *70,* 1258–1268. – 7. *Farde, L., Ginovart, N., Ito, H. és mtsai:* PET-characterisation of (carbonyl-^{11}C)WAY-100635 binding to 5-HT$_{1A}$ receptors in the primate brain. Psychopharmacology, 1997, *133,* 196–202. – 8. *Farde, L., Hall, H., Ehrin, E. és mtsa:* Quantitative analysis of D$_2$ dopamine receptor binding in the living human brain by PET. Science, 1986, *231,* 258–261. – 9. *Fernandez, I., Ubach, J., Dulubova, I. és mtsai:* Three-dimensional structure of an evolutionarily conserved N-terminal domain of syntaxin-1$_A$. Cell., 1998, *94,* 841–849. – 10. *Gerfen, C. R.:* The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. Trends Neurosci., 1992, *15,* 133–139. – 11. *Gulyás B.:* A pozitron emissziós tomográfia alkalmazása a humán farmakológiában. In: Klinikai farmakológia. Szerk.: Vizi, E. S. Budapest, 1998, 1295–1306. old. – 12. *Hall, H., Halldin, C., Dijkstra, D. és mtsai:* Autoradiographic localisation of D$_3$-dopamine receptors in the human brain using the selective D$_3$-dopamine receptor agonist (+)-(^{3}H)PD 128907. Psychopharmacology, 1996, *128,* 240–247. – 13. *Hall, H., Halldin, C., Farde, L. és mtsai:* Whole hemishpere autoradiography of the postmortem human brain. Nucl. Med. Biol., 1998, *25,* 715–719. – 14. *Hall, H., Halldin, C., Nyberg, S. és mtsai:* Effect of clozapine and risperidone on 5-HT$_2$ and D$_2$-dopamine receptor binding in the post-mortem human brain. An autoradiographic study. European Neuropsychopharmacology, 1995, *5,* 19–25. – 15. *Hall, H., Hogberg, T., Halldin, C. és mtsai:* Synthesis and binding properties of the fluorinated substituted benzamide (^{3}H)NCQ 115, a new selective dopamine D$_2$ receptor ligand. Eur. J. Pharmacol., 1991, *201,* 1–10. – 16. *Hall, H., Lundkvist, C., Halldin, C. és mtsai:* Autoradiographic localization of 5-HT$_{1A}$ receptors in the postmortem human brain using (^{3}H)WAY-100635 and (^{11}C)WAY-100635. Brain Res., 1997, *745,* 96-108. – 17. *Hall, H., Sedvall, G., Magnusson, O. és mtsai:* Distribution of D$_1$- and D$_2$-dopamine receptors, and dopamine and its metabolites in the human brain. Neuropsychopharmacology, 1994, *11,* 245–256. – 18. *Hall, H.:* In: Dopamin Receptors and Transporters. Szerk.: Niznik, H. B. Pharmacology, Structure and Function. Marcel Dekker, Inc., New York, 1994, 3–35. old. – 19. *Hulme, E. C.* (szerk.): Receptor-ligand interactions, a practical approach. IRL Press, Oxford, 1990. – 20. *Jeon, B. S., Jeong, J. M., Park, S. S. és mtsai:* Dopamine transporte density measured by [^{123}I]β-CIT single-photon emission computed tomography is normal in dopa-responsive dystonia. Ann. Neurol., 1998, *43,* 792–800. – 21. *Joyce, J. N.:* The dopamine hypothesis of schizophrenia: limbic interactions with serotonin and norepinephrine. Psychopharmacology, 1993, *112,* S16–S34. – 22. *Kornhuber, J., Brucke, T., Angelberger, P. és mtsai:* SPECT imaging of dopamine receptors with (^{123}I)epidepride: Characterization of uptake in the human brain. J. Neurol. Trasm., 1995, *101,* 95–103. – 23. *Landwehrmeyer, B., Mengod, G., Palacios, J. M.:* Dopamin-D$_3$ receptor mRNA and binding sites in human brain. Mol. Brain. Res., 1993, *18,* 187–192. – 24. *Lewis, D. A., Hayes, T. L., Lund, J. S. és mtsa:* Dopamine and the neural circuitry of primate prefrontal cortex: Implications for schizophrenia research. Neuropsychopharmacology, 1992, *6,* 127–134. – 25. *Malison, R. T., Best, S. E., van Dyck, C. H. és mtsai:* Elevated striatal dopamine transporters during acute cocaine abstinence as measured by [^{123}I] β-CIT SPECT. Am. J. Psychiatry, 1998, *155,* 832–834. – 26. *Mendelsohn, F. A. O., Paxinos, G.* (szerk.): Receptors in the human nervous system. Academic Press, Inc., San Diego, 1991. – 27. *Munson, P. J., Rodbard, D.:* A versatile computerized approach for characterization of ligand-binding systems. Anal. Biochem., 1980, *107,* 220–238. – 28. *Scherer, J., Tatsch, K., Schwarz, J. és mtsai:* D$_2$ receptor occupancy differs between patients with and without extrapyramidal side effects. Acta Psychiatr. Scand., 1994, *90,* 266–268. – 29. *Sedwall, G.:* PET imaging of dopamine receptors in human basal ganglia: relevance to mental illness. Trends. Neurosci., 1990, *7,* 302–308. – 30. *Seibyl, J. P., Marek, K., Sheff, K. és mtsai:* Iodine-123-β-CIT and iodine-123-FPCIT SPECT measurement of dopamine transporters in healthy subjects and Parkinson's patients. J. Nucl. Med., 1998, *39,* 1500–1508. – 31. *Sharif, N. A., Eglen, R. M.:* Quantitative autoradiography: a tool to visualize and quantify receptors, enzyemes, transporters, and second messenger systems. In: Molecular imaging in neuroscience. Szerk.: Sharif, N. A. a practical approach. IRL Press, Oxford, 1993, 71–138. old. – 32. *Sokoloff, L.:* In: Brain Imaging Techniques and Applications. Szerk.: Ellis Sharif, N. A. és Lewis, M. E. Horwood Ltd., Chicester, 1989, 230–261. old. – 33. *Sunahara, R. K., Guan, H. C., O'Dowd, B. F. és mtsai:* Cloning of the gene for a human dopamine D$_5$ receptor with higher affinity for dopamine than D$_1$. Nature, 1991, *350,* 614–619. – 34. *Toga, A. W.* (szerk.): Three-dimensional neuroimaging. Raven Press, New York, 1990. – 35. *Ulberg, S.:* The technique of whole body autoradiography, Science Tools (special issue). LKB-Produkter AB, Stockholm, 1977.

(Cselényi Zsolt dr., *Debrecen*, Nagyerdei út 98. 4012)

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.

RITKA KÓRKÉPEK

Neuromuscularis choristoma

Vajtai István dr.[1], **Varga Zsuzsanna dr.**[2], **Hackel Joseph dr.**[3]

Neuro-Oncology Research Laboratory, Barrow Neurological Institute, Phoenix, Arizona (igazgató: Joan R. Shapiro PhD.)[1]
Institut für Klinische Pathologie, Universitätsspital Zürich (igazgató: Philip U. Heitz dr.)[2]
Laboratory of Neuropathology, Barrow Neurological Institute, Phoenix, Arizona (laborvezető: Stephen W. Coons dr.)[3]

A neuromuscularis choristoma harántcsíkolt izomsejtekből és perifériás idegekből felépült daganatszerű fejlődési rendellenesség. E ritka elváltozás csaknem kizárólag csecsemők és gyermekek nagy perifériás idegtörzseit érinti és változó súlyosságú funkcióveszteséget okozhat. A szerzők négy hónapos fiú lumbosacralis lipomájában észlelt neuromuscularis choristoma esetét ismertetik. A léziót az izom- és idegelemek organoid neuromuscularis egységek szerkezetére emlékeztető elrendeződése jellemezte. Myosin immunfenotipizálással I-es és II-es típusú, extrafuzális jellegű izomrostok szabálytalan csoportosulása igazolódott. Simaizom-specifikus α-actin immunreaktivitás nem mutatkozott. Az idegrostok többsége velőshüvellyel rendelkező axonnak felelt meg. A neuromuscularis choristomák keletkezésében a fejlődő perifériás idegrendszer migrációs zavara, az izomorsók körülírt dysgenesise, valamint a primitív idegszövet mesenchymalis differenciációja egyaránt szerepet játszhatnak. A kongenitális lipomákkal összefüggésben kialakult choristomák forrásául a velőcső kaudális részének össejtjeit érintő dysembryogeneticus folyamatok szolgálhatnak.

Kulcsszavak: neuromuscularis choristoma, lipoma, dysembryogenesis, velőcső záródási zavar

Neuromuscular choristoma. Neuromuscular choristomas are malformative pseudotumoral masses composed of striated muscle and peripheral nerves. This rare condition almost exclusively affects large nerve trunks of infants and young children, and may cause neurologic deficits of variable severity. We report a case of neuromuscular choristoma identified in the lumbosacral lipoma of a 4-month-old boy. The lesion was characterized by an organoid association of myogenic and neurogenic elements reminiscent of neuromuscular units. Myosin immunophenotyping revealed disordered groups of type-I and type-II extrafusal myofibers. There was no immunoreactivity for smooth muscle specific alpha actin. Most participating axons were of the large myelinated type. Pathogenetic theories of neuromuscular choristoma involve aberrant migration of developing peripheral nerves, dysgenesis of muscle spindles, as well as mesenchymal differentiation of the primitive neuroectoderm. Neuromuscular choristomas arising in connection with congenital lipomas may derive from a dysembryogenic process of stem cells of the caudal neural tube.

Key words: neuromuscular choristoma, lipoma, dysembryogenesis, neural tube defect

Harántcsíkolt izomsejtek megjelenése neuroectodermalis szövetekben ritka, és csaknem minden esetben rosszindulatú daganatok keretében előforduló jelenség. A legközismertebb példákat a kisagyi medullomyoblastoma, a perifériás idegek rhabdomyoblastos differenciációt mutató malignus ideghüvely daganata (Triton tumor), illetve az ún. ectomesenchymoma képviselik (8, 15, 26).

A mozgatórendszer neuromuscularis szerveződését utánzó neuromuscularis choristoma a miogén és neuroectodermalis szövetek nem neoplasticus természetű rendellenes keveredésének egyedülálló példája. *Orlandi* 1895-ből származó első leírása óta (21) mindössze tizennégy esetismertetés lelhető fel az irodalomban (3, 6, 7, 9, 10, 17–20, 23, 29). E főként csecsemők és kisgyermekek nagy idegtörzseivel kapcsolatban előforduló daganatszerű elváltozást harántcsíkolt izomrostok és perifériás idegek organoid csoportosulása jellemzi.

A neuromuscularis choristomák keletkezése tisztázatlan. Epidemiológiai egyneműségük és sztereotíp szövettani képük ellenére, e léziók elhelyezkedése – idegtörzsek- és fonatok mentén, a dermisben, koponyaüregben, továbbá mind ideg-, mind izomelemeket látszólag nélkülöző szövetekben is – olyan különbségekre utal feltételezhető forrásukat illetően, amely nem tesz lehetővé egységes hisztogenetikai értelmezést. A neuromuscularis choristomák esetleges kapcsolata – és szövettani hasonlósága – néhány valódi izom- és ideghüvelydaganattal, differenciáldiagnosztikai szempontból is indokolja e különleges entitás ismeretét (4, 6, 14, 19).

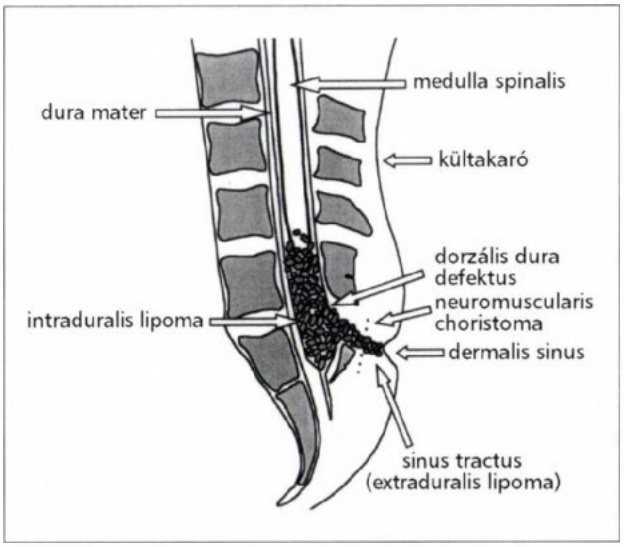
Esetismertetés

Klinikai adatok

A jelen felvétele időpontjában négy és fél hónapos, mexikói származású fiúcsecsemő eseménytelen terhességet követően, érett (3700 grammos) újszülöttként jött világra. Családi kórelőzményében nincs adat fejlődési rendellenességek vagy örökletes kórképek – elsősorban dysontogen-daganatos szindrómák – előfordulására.

Az újszülött fizikális vizsgálata a gerinc lumbosacralis átmenete feletti bőrön ujjbegynyi mélyedést, ennek szomszédságában pedig kicsiny hiperpigmentált területet tárt fel. Az elváltozást nem kísérte hypertrichosis. Mágneses magrezonanciás képalkotással (MRI) a lumbosacralis durazsákot elfoglaló, illetve annak defektusán keresztül a dermalis sinusig terjedő, zsírintenzitású szövetszaporulat ábrázolódott *(1. ábra)*.

A dermalis sinus és a folytatását képező lipoma (ún. sinus tractus) sebészi kimetszését követően a zsírszövet intrathecalis



1. ábra: A gerinccsatorna alsó szakasza anatómiai viszonyainak vázlatos rekonstrukciója a nyílirányú MRI-felvétel alapján. A lipoma a conus medullarist a durazsákba horgonyozza és ún. „tethered cord" szindrómát okoz. A pontozott vonal a neuromuscularis choristoma megközelítő helyzetét jelöli

részlete laminectomiás feltárással került eltávolításra. A műtét az érintett gerincvelői hátsó ideggyökök és a filum terminale felszabadításával („detethering"), majd a dura mater dorzális folytonossághiányának korrekciójával zárult.

Kórszövettani elváltozások

A megközelítőleg 2,5 × 2 × 1 cm-es, zsírszövetnek imponáló és részben bőrrel fedett műtéti készítményt formalinos rögzítést követően paraffinba ágyaztuk és 4 μm vastag metszetekké dolgoztuk fel. A következő festési és immunhisztokémiai reakciókat alkalmaztuk: haematoxylin-eosin (H. E.), Luxol-Nissl, Mallory-trikróm; S100 protein (monoklonális, 1 : 500, DAKO®), neurofilament protein (monoklonális, 1 : 20, BioScience®), epithelialis membrán antigén (EMA; monoklonális, 1 : 10, DAKO®), myosin „slow" (monoklonális, 1 : 50, Novocastra®) és „fast" (monoklonális, 1 : 100, Novocastra®) nehéz lánc, simaizom-specifikus α-actin (monoklonális, 1 : 20 000, Sigma®).

Mikroszkópos vizsgálattal a legfeltűnőbb lelet a sinus tractusból származó, tokkal határolt zsírszövetben mutatkozott. A fibrózus lipomának megfelelő, kötőszöveti sövényekkel tagolt adipocyta szaporulatba ágyazottan körülírt, harántcsíkolt izomrostokból és perifériás idegfasciculusokból felépült komplex elváltozás foglalt helyet *(2. ábra)*. Az idegi- és izomelemek körül helyenként feltűnő fibrózus tok alakult ki. Az izomrostok változó (9–25 μm) átmérőjük ellenére, differenciált vázizomzat jellegzetességeit mutatták, jól felismehető haráncsíkolattal és subsarcolemmalis elhelyezkedésű magokkal. Az idegek, melyek többsége velőshüvellyel rendelkezett, részben kötegekbe rendezetten, részben soliter rostokként keveredtek a myogen elemekkel *(3. ábra)*. Gócosan a Schwann-sejtek hagymalevélszerű proliferációját figyeltük meg. A lézió aktív növekedését jelző megoszlásokat, setjatípiát nem láttunk; nem voltak jelen teratoid eredetre utaló endodermalis szövetszármazékok sem.

Az izomrostok myosin tipizálása I-es („lassú") és II-es („gyors") típusú rostok elkülönítését tette lehetővé; a két rosttípus többnyire nagymezős csoportokba szerveződött. Az idegekben a Schwann-sejtekre jellemző S100 protein expresszió és axonalis neurofilament protein pozitivitás igazolódott. Simaizom-specifikus immunreaktivitás nem volt jelen. Nem észleltünk perineurialis sejtekre utaló epithelialis membrán antigén pozitivitást sem a kötőszövetes tokkal övezett izomcsoportok körül. A dermalis sinusból vett kimetszésekben organoid szerveződést nem mutató, izolált harántcsíkolt izomrostok és idegfasciculusok társulása mutatkozott.

Megbeszélés

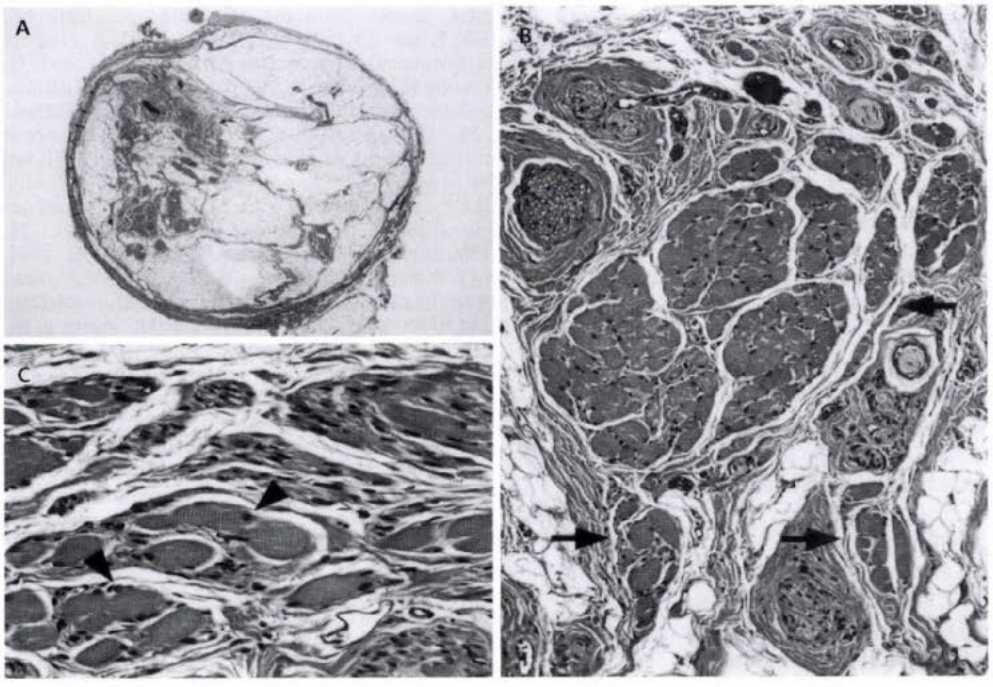
Szerves kapcsolatuk ellenére, a vázizomzat és a perifériás idegek – valójában az azokat behüvelyező Schwann-sejtek – daganatai igen különböző biológiai sajátságokkal bírnak, különös tekintettel e tumorok eltérő topográfiai eloszlására (12). Neurilemmalis sejtek és harántcsíkolt izomelemek – rhabdomyoblastok – együttes előfordulása leggyakrabban a perifériás idegek ritka, rhabdomyosarcomatosus differenciációt mutató ún. malignus Triton tumorában valósul meg (11, 26). Differenciált harántcsíkolt izomsejtekkel kevert jóindulatú neurofibroma (ún. benignus Triton tumor) egyetlen esete ismert (4). Különösen érdekes a foetalis típusú rhabdomyoma *Hardisson és mtsai* által leírt ún. neuralis variánsa, melyben rhabdomyoblastok axonokkal is bíró Schwann-sejt kötegeket fogtak közre (14).

A fentiekkel ellentétben, a neuromuscularis choristomában nem neoplasticus ideg- és izomelemek fejlődési rendellenességre emlékeztető keveredéséről van szó, mely hisztogenetikailag „csíratévedésként" értelmezhető anatómiai helyzetet teremt – innen a „choristoma" megjelölés (27).

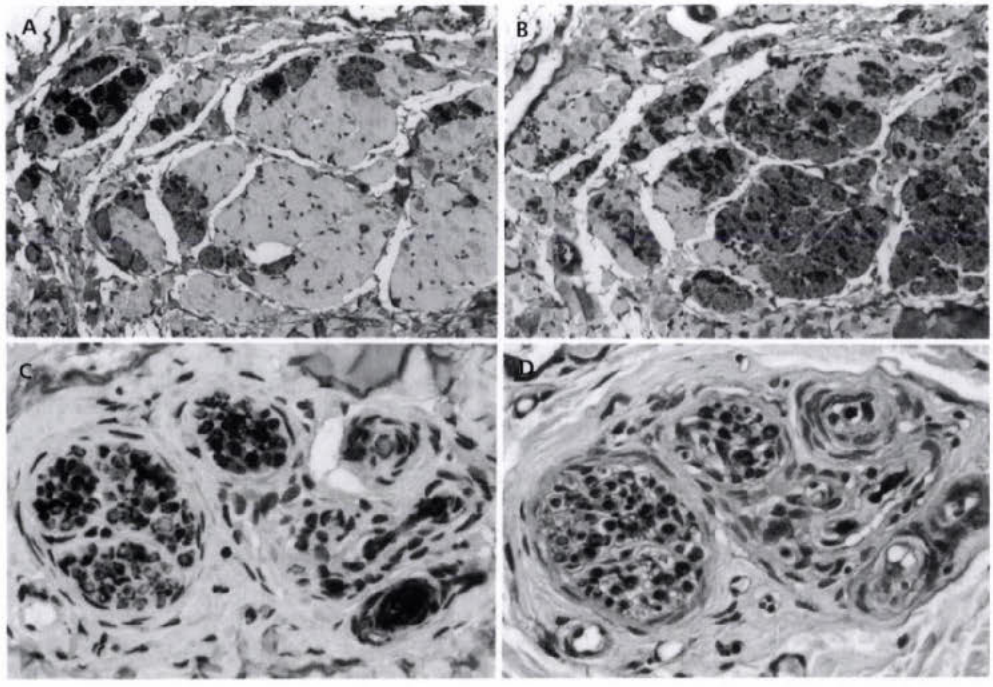
Bemutatott esetünk a neuromuscularis choristomák előzetesen dokumentált szövettani szerkezetét illusztrálja, mely lényegében szabálytalan neuromuscularis egységekre emlékeztető daganatszerű fejlődési rendellenesség.

Markel és mtsa a lézió kötőszöveti sövények okozta nodularis szerkezetét az izomorsókkal való rokonság jeleként értelmezte (18). Az analógiát támogatja egy a karfonaton elhelyezkedő choristoma kontrakciója elektromos ingerlés hatására *Mitchell és mtsai* által (19). A szokványostól eltérő jelleg miatt említést érdemel a *Van Dorpe és mtsai* által észlelt elváltozás, mely főként simaizomsejtekből épült fel (23). Érdekes nozológiai kérdést vet fel a *Zwick és mtsai* által vizsgált intracranialis rhabdomyoma is, melyet a szerzők az izomszövet ectopiás elhelyezkedése és az V. agyideggel való összefüggése alapján tekintettek neuromuscularis choristomának – jóllehet az elváltozásból hiányzott az organoid neurogén alkotórész (29).

A neuromuscularis choristoma jellegzetesen a csecsemő- és gyermekkor elváltozása: az *Orlandi* által észlelt, panaszokkal húsz éves korában jelentkező nőbeteget is figyelembe véve, az átlagos életkor a sebészi beavatkozást követő kórisme időpontjában 3 év – bár négy esetben, beleértve az általunk észleltet is, a choristoma nyilvánvalóan jelen volt születéskor. A betegek nemek szerinti megoszlása egyenlő. Leggyakrabban a plexus brachialis (3, 7, 10, 18, 19, 23) és a nervus ischiadicus (6, 17, 18, 21) érintett; egy-egy esetismertetés történt a nervus trigeminus intracranialis szakaszával összefüggő (29), a fej-nyak tájék bőrében kialakult (20), illetve intraduralis lipomába ágyazott (9) neuromuscularis choristomákról. A klinikai megjelenést és a kórjóslatot elsősorban a choristoma elhelyezkedése, valamint az esetleges társult alapfolyamat határozza meg: az idegtörzsekből kiinduló choristomák általában változó súlyosságú funkcióveszteséghez vezetnek (3, 6, 18, 19, 29). Előfordulnak a plexus brachialist és a nervus ischiadicust érintő tünetmentes esetek is (7, 10, 18). *Chapon és mtsai* betegének a sebészi beavatkozást követően is fennálló sphincterzavara a



2. ábra: **(A)** A dermális sinust az intraduralis lipomával összekötő sinus tractus tokkal határolt és kötőszöveti sövényekkel tagolt ún. fibrózus lipoma szerkezetét mutatja. A zsírszövetbe ágyazottan érett harántcsíkolt izom- és idegrostok foglalnak helyet; H. E., eredeti nagyítás: 13,5 ×. **(B)** Az izom- és idegrostok fibrózus tokkal körülvett csoportjai szabálytalan izomorsókra emlékeztetnek (nyilak); H. E., eredeti nagyítás: 125 ×. **(C)** Az izomrostok hosszmetszetén feltűnő azok nagyfokú kaliberingadozása. Figyelemre méltó a rostok harántcsíkolata és a magok subsarcolemmalis elhelyezkedése (nyílhegyek); H.E., eredeti nagyítás: 250×



3. ábra: **(A)** Az I-es („lassú") és **(B)** II-es („gyors") típusú izomrostok tükörképszerű csoportokat alkotnak; myosin nehéz lánc immunhisztokémia, eredeti nagyítás: 200 ×. **(C)** Az S100 protein immunreaktív Schwann-sejtek és **(D)** neurofilament protein pozitív axonok velőshüvelyű idegrostoknak felelnek meg; immunhisztokémia, eredeti nagyítás: 480 ×

lumbosacralis lipomára vezethető vissza (9). Ritkán a choristoma aktív növekedésére utaló recidíva fordulhat elő (3, 7). Három esetben agresszív fibromatózis kialakulását figyelték meg neuromuscularis choristoma eltávolítását követően (6, 7, 19).

A neuromuscularis choristomák etiopatogenezise tisztázatlan. *Louhimo és mtsa* a magzati fejlődés során a végtagokba növő perifériás idegek és a kialakuló vázizomzat myocytáinak kollízióját feltételezte (2, 17, 28). E mechanisztikus megközelítést támogatják a nagy idegtörzsek állományába ágyazott choristomák (3, 6, 19, 21, 23). *Markel és mtsa* a neuromuscularis choristoma izomorsót utánzó szerkezetét hangsúlyozta, és az elváltozást intrafuzális myocyták és idegrostok hamartomájaként értelmezte (18). Esetünk mikroszkópos vizsgálatával nem találtunk az intrafuzális rostokra jellemző sarcoplasmaticus maghalmazokat („nuclear bags") vagy magfűzéreket („nuclear rows"). Az izomcsoportokat övező kötőszövetben nem mutatkozott az izomorsók perineurialis elemeire jellemző EMA pozitivitás sem (5, 19, 23). A myosin nehéz lánc tipizálás – melyet az irodalomban elsőként ismertetünk – a rostok differenciált, jóllehet szabálytalan, innervációjára utalt. *Zwick és mtsai* a perifériás idegeknek a differenciálatlan kötőszövetre gyako-

rolt induktív hatásával magyarázzák harántcsíkolt izmok megjelenését myogen elemekkel nem rendelkező területeken (22, 29).

A legátfogóbb – jóllehet általánosító – értelmezés a primitív vagy daganatos idegszövet differenciálódási, illetve metaplasztikus képességére támaszkodik (1, 16, 19). A központi, illetve a perifériás idegrendszerből származó daganatsejtek myogen differenciálódását tanúsítja a medullomyoblastoma, a Triton tumor és a szerteágazó sejtvonalakat tartalmazó ectomesenchymoma (8, 11, 15, 26). A *Chapon és mtsai* által kongenitális lipomában talált neuromuscularis choristoma, csakúgy mint bemutatott esetünk, leginkább a neuroectodermalis precursor sejtek ez utóbbi képességére vezethető vissza. A gerinccsatorna alsó szakaszának lipomái a velőcső pluripotens őssejtjei visszafejlődésének zavara nyomán alakulnak ki (9, 13). Kongenitális intraduralis lipomákban véletlen leletként – többek között – harántcsíkolt izomrostok és perifériás idegek is előfordulhatnak (7, 24).

Differenciáldiagnosztikailag elsősorban a neuromuscularis choristoma prominens kötőszöveti sövényeinek megkülönböztetése fontos az izomzatot másodlagosan beszüremítő mesenchymalis daganattól vagy agresszív fibromatózistól (6, 7, 19). A neuromuscularis choristomákhoz hasonló klinikai és szövettani képpel járhat az ún. fokális myositis (25). Lényeges lehet az izomrostokat rendszertelenül behálózó idegfasciculusok nem neoplasztikus jellegének felismerése is. A neuromuscularis choristoma izomelemei felszínesen hasonlíthatnak felnőtt típusú rhabdomyoma sejtjeire, jóllehet az utóbbiakban ritkán találhatók subsarcolemmalis magsorok. Nevezéktani, s annak esetleges terápiás következményei szempontjából indokolt továbbá a néha szinonímaként használt „benignus Triton tumor" elnevezés kerülése (3, 4, 7, 18, 27).

Köszönetnyilvánítás: Köszönettel tartozunk *Robert F. Spetzler dr.*-nak (BNI Idegsebészeti Intézet, Phoenix, AZ) a klinikai adatok és *Stephen W. Coons dr.*-nak (BNI Neurpathologiai Laboratórium) a pathológiai anyag rendelkezésre bocsátásáért. A szövettani és képi dokumentáció elkészítésében *Beatrice Pfister és Norbert Wey* (Zürich) működtek közre.

IRODALOM: 1. *Ambler, M. W.:* Striated muscle cells in the leptomeninges in cerebral dysplasia. Acta Neuropathol., 1977, *40,* 269–271. – 2. *Anzil, A. P., Wernig, A.:* Muscle cells in a nerve trunk of a frog muscle. Cell Tisue Res., 1981, *219,* 433–436. – 3. *Awasthi, D., Kline, D. G., Beckman, E. N.:* Neuromuscular hamartoma (benign „triton" tumor) of the brachial plexus. Case report. J. Neurosurg., 1991, *75,* 795–797. – 4. *Azzopardi, J. G., Eusebi, V., Tison, V. és mtsa:* Neurofibroma with rhabdomyomatous differentiation: benign „Triton" tumour of the vagina. Histopathology, 1983, *7,* 561–572. – 5. *Berry, M., Bannister, L. H., Standring, S. M.:* Nervous system. Neuromuscular spindles. In Gray's Anatomy. Szerk.: Williams PL. 38th. ed. Churchill Livingstone, 1995, *8,* 969–971. old. – 6. *Boman, F., Palau, C., Floquet, A. és mtsai:* Neuromuscular hamartoma. Ann. Pathol., 1991, *11,* 36–41. –7. *Bonneau, R., Brochu, P.:* Neuromuscular choristoma. A clinicopathologic study of two cases. Am. J. Surg. Pathol., 1983, *7,* 521–528. – 8. *Burger, P. C., Scheithauer, B. W.:* Tumors of the central nervous system. Atlas of tumor pathology. AFIP, 3rd series, 1994, *10,* 218–219. – 9. *Chapon, F., Hubert, P., Mandard, J: C. és mtsai:* Lipome spinal associé a un hamartome neuromusculaire. A propos d'un cas. Ann. Pathol., 1991, *11,* 345–348. – 10. *Chen, K. T. K.:* Neuromuscular hamartoma. J. Surg. Oncol., 1984, *26,* 158–160. – 11. *Ducatman, B. S., Scheithauer, B. W.:* Malignant peripheral nerve sheath tumors with divergent differentiation. Cancer, 1984, *54,* 1049–1057. – 12. *Enzinger, F. M., Weiss, S. W.:* Soft tissue tumors. 3rd. ed. C. V. Mosby Company, 1995, 523–577. és 821–928. – 13. *Harding, B., Copp, A. J.:* Malformations. Neural tube defects – dysraphic disorders. In Greenfield's Neuropathology. Szerk.: Graham, D. I., Lantos, P. L. 6th. ed. Arnold, 1997, *I.,* 410–417. old. – 14. *Hardisson, D., Jimenez-Heffernan, J. A., Nistal, M. és mtsai:* Neural variant of fetal rhabdomyoma and naevoid basal cell carcinoma syndrome. Histopathology, 1996, *29,* 247–252. – 15. *Kawamoto, E. H., Weidner, N., Agostini, R. M. és mtsa:* Malignant ectomesenchymoma of soft tissue. Report of two cases and review of the literature. Cancer, 1987, *59,* 1791–1802. – 16. *Koen, J. L., McLendon, R. E., George, T. M.:* Intradural spinal teratomas: evidence for a dysemryogenic origin. Report of four cases. J. Neurosurg., 1998, *89,* 844–851. – 17. *Louhimo, I., Rapola, J.:* Intraneural muscular hamartoma. A report of two cases in small children. J. Pediatr. Surg., 1972, *7,* 696–699. – 18. *Markel, S. F., Enzinger, F. M.:* Neuromuscular hamartoma – a benign "Triton tumor" composed of mature neural and striated muscle elements. Cancer, 1982, *49,* 140–144. – 19. *Mitchell, A., Scheithauer, B. W., Ostertag, H. és mtsai:* Neuromuscular choristoma. Am. J. Clin. Pathol., 1995, *103,* 460–465. – 20. *O'Conell, J. X., Rosenberg, A. E.:* Multiple cutaneous neuomuscular choristomas. Report of a case and a review of the literature. Am. J. Surg. Pathol., 1990, *14,* 93–96. – 21. *Orlandi, E.:* Sopra un caso di rhabdomioma del nervo isciatico. Arch. Sci. Med., 1895, *19,* 113–137. – 22. *Sohal, G. S., Holt, R. K.:* Role of innervation of on the embryonic development of skeletal muscle. Cell Tissue Res., 1980, *210,* 383–393. – 23. *Van Dorpe, J., Sciot, R., De Vos, R. és mtsai:* Neuromuscular choristoma (hamartoma) with smooth and striated muscle component. Case report with immunohistochemical and ultrastuctural analysis. Am. J. Surg. Pathol., 1997, *2,* 1090–1095. – 24. *Walsh, J. W., Markesbery, W. R.:* Histological features of congenital lipomas of the lower spinal canal. J. Neurosurg., 1980, *52,* 564–569. – 25. *Weller, R. O., Comming, W. J K., Mahon, M.:* Diseases of muscle. Inflammatory myopathies. In Greenfield's Neuropathology. Szerk.: Graham, D. I., Lantos, P. L. 6th. ed. Arnold, 1997, *II:* 538–545. – 26. *Woodruff, J. M., Chernik, N. L., Smith, M. C. és mtsai:* Peripheral nerve tumors with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant "Triton" tumors). Cancer, 1973, *32,* 426–439. – 27. *Woodruff, J.:* Origin of Triton tumor. Am. J. Dermatopathol., 1993, *15,* 411–412. – 28. *Zak, F. G., Lawson, W.:* An anatomic curiosity: intraneural striated muscle fibers in the human larynx. J. Laryngol. Otol., 1975, *89,* 199–201. – 29. *Zwick, D. L., Livingston, K., Clapp, L. és mtsai:* Intracranial trigeminal nerve rhabdomyoma/choristoma in a child: a case report and discussion of possible histogenesis. Hum. Pathol., 1989, *20,* 390–392.

(Vajtai István dr., *Szeged,* Kossuth L. sgt. 40. 6724)

intermedicina

Nemzetközi egészségügyi és orvostechnikai szakvásár

1999. szeptember 8-10.

Naponta 10.00—18.00 óráig

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, 1085 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Belépés díjtalan!

Szív- és keringési betegségek

Nemi különbözőségek az acut myocardialis infarctus okozta halálozás vonatkozásában. Marrugat, J., Sala, J., Masiá, R. és mtsai (Unitat de Lipids i Epidemiologia Cardiovascular, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Dr. Aiguader 8D, E-08003 Barcelona, Spanyolország): JAMA, 1998, *280,* 1405–1409.

A MILIS (Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size) tanulmány (*Tofler, G. H és mtsai,* J. Am. Coll. Cardiol., 1987, *9,* 473–482.) 1987-es megjelenése óta folyamatos vita tárgya a szakirodalomban, hogy nők körében az acut myocardialis infarctus nagyobb valószínűséggel vezet-e halálhoz, mint férfiak körében, ha az egyéb paraméterek (kor, rizikófaktorok, előző betegségek, klinikai állapot a felvételkor, terápia stb.) vonatkozásában az infarctust elszenvedő nők és férfiak közötti különbségeket tekintetbe veszik; vagyis hogy a női nem független kockázati tényezőnek tekinthető-e az acut myocardialis infarctus túlélése szempontjából.

A témában megjelent tanulmányok összehasonlítását, és ezáltal a konklúziók levonását jelentősen nehezíti, hogy az egyes szerzők által alkalmazott módszerek általában igen különbözőek a beteganyag, a kizárás kritériumai, a vizsgált változók (kísérőbetegségek, rizikófaktorok, felvételi status, alkalmazott diagnosztikus és terápiás eljárások stb.), az alkalmazott statisztikai eljárások tekintetében, pedig az alapkérdés egyértelmű megválaszolását éppen az teszi (majd) lehetővé, ha sikerül minden olyan zavaró tényezőt megvizsgálni, amelynek hatása van mind az acut myocardialis infarctust befolyásoló paraméterekre (változókra), mind az AMI által okozott halálozásra. Az eddigi vizsgálatok többsége első myocardialis infarctuson átesett betegek körében a női összhalálozást általában szignifikánsan magasabbnak találta, mint a férfiakét. Az infarctusos nők általában idősebbek, körükben magasabb a diabetes, hypertonia és megelőző carcialis decompensatio prevalenciája; ugyanakkor alacsonyabb bizonyos diagnosztikus és terápiás eljárások alkalmazásának gyakorisága. Az ellentmondások akkor jelentkeznek, amikor az egyes szerzők a különböző változóknak (kísérőbetegségek, felvételi status, terápia stb.) a halálozásra gyakorolt hatását statisztikailag modellezik: egyes tanulmányokban az infarctusos férfiak és nők eltérő változóira való korrigálás megmagyarázza a nők magasabb halálozását, más tanulmányokban pedig nem.

A Minnesota Heart Survey (*Demirovic, J. és mtsai,* Am. J. Cardiol., 1995, *75,* 1096–1101.) szerint 1600, 30–74 éves beteg adatai alapján jelentős különbség volt a 65 éven aluliak és 65 éves vagy annál idősebbek között: csak a 65 éven aluli nők korai (28 napon belüli) halálozása volt szignifikánsan nagyobb, mint a férfiaké, a korra mint kockázati tényezőre történt kontrollálás után. További kockázati tényezőket (pl. előző AMI, cardialis decomp. súlyossága, csökkent vesefunkció, mellkasi fájdalom jelenléte stb.) figyelembe vevő statisztikai elemzés után is azt találták, hogy a női nem, mint a korai halálozás rizikófaktora csak a 65 éven aluliak körében volt kimutatható, 65 éven felül már nem. A tanulmány jelentős hiányossága, hogy nem vizsgálta az AMI kezelése során alkalmazott terápia hatását (ami pedig befolyásolja a túlélést).

Az előző tanulmányhoz hasonlóan a kor és nem összefüggését vetette föl a Myocardial Infarction Project II (MIP II) adatainak elemzése (*Vaccarino, V. és mtsai,* A. Int. Med., 1998, *158,* 2054–2062.) a szerzők a 15 Connecticut-i (USA) kórház betegeinek dokumentációját gyűjtő MIP II adatbázis 1025 betegének eseteit vizsgálták. Két korcsoportra osztották a betegeket: 75 éven aluliakra és 75 éves vagy annál idősebbekre. A kórházi halálozás csak 75 éven alul volt a nők körében szignifikánsan magasabb a férfiakhoz képest, 75 éven felül a mortalitásban nem volt különbség férfiak és nők között. A nők átlagéletkora mindkét csoportban szignifikánsan magasabb volt a férfiakénál; a 75 éven aluli csoportban azonban a nők körében férfiakhoz képest gyakoribb volt az anamnesisben a pangásos szívelégtelenség, az inzulinkezelést igénylő diabetes mellitus, a hypertonia és a stroke prevalenciája; ugyancsak szignifikánsan gyakoribb volt felvételkor a csökkent vesefunkció és anaemia előfordulása. A statisztikai elemzés során a szerzők a nő- és férfi betegek közt a kor, kísérőbetegségek, felvételi status és a felvételt követő ellátás néhány paramétere tekintetében meglévő különbségekre kontrollálva azt a következtetést vonták le, hogy a korai halálozás esélyhányadosa a női nemre vonatkozóan 75 éven alul nagyobb, mint férfiakra vonatkozóan. Ezzel éppen ellentétesen a 75 éven felüliek körében viszont a halálozás esélyhányadosa nőkre kisebb, mint férfiakra. Az esélyhányadosokra vonatkozó megbízhatósági intervallumokat megvizsgálva azonban csak az utóbbi állításuk tűnik elfogadhatónak; az előző (tehát hogy 75 éves kor alatt a női nem független kockázati tényezője lenne a korai halálozásnak) legalábbis kétségeket ébresztett a referensben.

A MONICA-Bremen AMI Regiszter 2273, 25–69 éves betegének adatait elemezve (*Herman, B. és mtsai,* E. Heart J., 1997, *18,* 963–970.) egy másik csoport, másokhoz hasonlóan azt találta, hogy az AMI-t szenvedett nők 28 napos halálozása szignifikánsan magasabb volt a férfiakéhoz képest. A nőbetegnek azonban szignifikánsan magasabb volt az átlagéletkoruk a férfi betegekhez képest. Ugyancsak szignifikánsan gyakrabban szerepelt az anamnesisükben diuretikummal, antihypertensivummal és inotrop szerekkel történt kezelés (jelezve a nőbetegek körében az AMI-t megelőző szívbetegség gyakoribb előfordulását); az acut ellátás során viszont szignifikánsan ritkábban kaptak thrombocytaaggregatio-gátló szert, illetve thrombolysist. Ha mindezen tényezőket figyelembe vették, akkor a női nem szerepe eltűnt a mortalitás kockázati tényezői közül; vagyis a nők körében gyakoribb AMI-halálozást részben a nők magasabb átlagéletkora, részben súlyosabb anamnesise és statusa, részben pedig az ellátás során a férfiakhoz képest kevésbé agresszív kezelés teljes mértékben megmagyarázta.

A legfrissebb tanulmányok közül a négy oktatókórházban kezelt AMI-

betegek adatait gyűjtő RESCATE populációs regiszter 1460, 80 évnél fiatalabb betegének adatait elemezve katalán szerzők (*Marrugat, J. és mtsai,* JAMA, 1998, *280,* 1405–1409.) azt találták, hogy az első AMI-t elszenvedettek körében a nőknél mind a korai (28 napos), mint a 6 hónapos halálozás szignifikánsan magasabb volt, mint a férfiaknál; valamint a nők között magasabb volt a 6 hónapon belüli kórházi újrafelvétel aránya is (cardialis ok: reinfarctus, kamrai ritmuszavar, pangásos szívelégtelenség vagy instabil angina miatt). Más tanulmányokhoz hasonlóan, a nők között itt is szignifikánsan magasabb volt az átlagéletkor, gyakoribb volt a kísérőbetegségek (hypertonia, diabetes, angina pectoris) előfordulása, kedvezőtlenebb volt a felvételi status (pulmonalis oedema vagy cardiogen shock szignifikánsan gyakoribb előfordulása) a férfiakhoz képest; az ellátás során viszont ritkábban került sor thrombolysis alkalmazására nők között, illetve ritkábban került sor terheléses teszt kivitelezésére is (egyéb invazív diagnosztikus, ill. terápiás eljárások – angiographia, PTCA, CABG – alkalmazásában nem volt különbség férfiak és nők között, ha életkor szerint rétegezve elemezték a kohorszot). A statisztikai analízis során a 28 napos és 6 hónapos magasabb női halálozást magyarázta a nők súlyosabb cardialis állapota. A 6 hónapos halálozás vagy újrafelvétel tekintetében azonban sem a kísérőbetegségekben, sem a felvételi statusban, sem a kezelésben férfiak és nők között meglévő különbségek tekintetbe vétele nem tüntette el a nőkre vonatkozó magasabb halálozási esélyhányadost, vagyis ezen tanulmány azt erősítette meg, hogy a női nem független rizikófaktora az acut myocardialis infarctust 6 hónapon belül követő halálozásnak vagy a kórházi újrafelvételnek.

Egy újabb tanulmány érdekes adalékkal szolgál az acut myocardialis infarctus nemi különbségei tárgyában, bár nem tartozik szorosan a fenti témakörbe. Egy Worcester megyei (USA) coronaria a betegségeket követő surveillance rendszer acut myocardialis infarctust szenvedett 810 férfi és 550 nőbetegének orvosi dokumentációját elemezve (*Goldberg, R. és mtsai,* Am. Heart J., 1998, 136, 189–195.) arra az eredményre jutottak, hogy a bizonyított myocardialis infarctusban szenvedők között a tünetek megjelenése határozott nemi különbözőségeket mutat. A dokumentumok alapján 13 tünetet különítettek el, amelyeket kombinációik alapján 4 csoportos és 3 egyedi változóba soroltak be. Csoportosak: 1 mellkasi, bal vagy jobb karfájdalom: 2. bal vagy jobb vállfájdalom; 3. émelygés vagy fokozott verejtékezés: 4. nyaki vagy állkapocsfájdalom; egyediek: syncope, epigastrialis fájdalom, hátfájás. A leggyakrabban jelentkező tünet mindkét nemben ugyan a típusos mellkasi fájdalom, a fokozott verejtékezés, illetve a légszomj voltak (gyakoriság szerint csökkenő sorrendben), de a nők között szignifikánsan gyakrabban fordult elő nyaki vagy állkapocsfájdalom, illetve hátfájás az infarctus vezető vagy egyetlen tünetként.

Kósa Karolina dr.

Diabetológia

Diabetes és a szívbetegségek mortalitásának csökkenő tendenciája az USA felnőttjeiben. Gu. K., Cowie, C. C., Harris, M. I. (Nat. Inst. of Diabetes and Digest, and Kidney Dis., Nat. Inst. of Health, Natcher Bldg, Room 5AN24, 45 Center Dr., MSC 6600 Bethesda, MD 20892, USA): JAMA, 1999, *281,* 1291–1297.

Az USA-ban az elmúlt 30 évben a fokozott egészségügyi propaganda hatására jelentős mértékben csökkent a koszorúér-betegségek okozta halálozás. Várható lenne, hogy tehát ugyanilyen csökkenés tapasztalható azokban az esetekben is, amelyekben a koszorúér-betegség diabeteshez társul.

A szerzők vizsgálódásaikhoz két nagyobb populáció adatait használták fel. Az egyik reprezentatív csoport a NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 10 649 egyénéből került ki 1971–1975 közötti időszakból, a másik az *NHEFS* (NHANES Epidemiologic Follow-up Survey) csoport 1982–1984 között vizsgált 9233 egyénéből került ki. Mindkét csoportból a 35–74 évesek adatait használták fel elemzésre. A közel 20 000 egyén mortalitási adatainak nyomonkövetése átlagosan 8–9 éven át tartott. A mortalitási arányok változását a két csoportban 1000 egyén/évre számították összmortalitás, szívbetegség és ischaemiás szívbetegség bontásban és korcsoportok, valamint nemek szerinti elkülönítésben.

A NHANES-csoportban 670 diabeteses volt (285 férfi és 385 nő), a NHEFS vizsgáltjai közül 637 diabetesest találtak (233 férfi és 404 nő). Az eredmények nem igazolták a bevezetőben feltüntetett várakozást, ugyanis a diabetes nélküli mortalitás csökkenése valóban megfigyelhető volt mindkét vizsgált periódusban férfiakra és nőkre is lebontva, de míg pl. *a nem diabeteses férfiak halálozása szívbetegség következtében 36,4%-kal csökkent, addig ugyanez a csökkenés csak 13,1%-os volt hasonló korú diabeteses férfiakra vonatkoztatva.* A különbség még kifejezettebb volt nők esetében. Ugyanis míg *a nem diabeteses nők* szívbetegég eredetű *mortalitása 27%-os csökkenést mutatott ugyanebben az időszakban, a diabeteses nők hasonló okú mortalitása 23%-kal növekedett!*

A magyarázat csakis az lehet a talált különbségekre, hogy amíg a cardiovascularis kockázati tényezők felismerése és csökkentése, valamint a gyógykezelés a szívbetegségeket illetően jelentős mértékben pozitívan változott, diabetes esetében ilyen kedvező változások még nem figyelhetők meg az USA lakosságában.

Iványi János dr.

I. típusú felnőtt diabeteses betegek klinikai remisszióját megjósló tényezők. Schölin, A. és mtsai (Dept. of Med., Univ. Hosp., S-751 85 Uppsala, Sweden): J. Intern. Med., 1999, *245,* 155–162.

Frissen felfedezett I. típusú felnőtt diabetesesek klinikai remissziójának megítélése nem egységes az irodalomban. A jelen közleményben szereplő 10 irodalmi adat a remisszió klinikai jellemzőit egymástól eltérően ítéli meg, legtöbben az insulin teljes elhagyását tekintik rövidebb-hosszabb időre remissziónak.

A svéd szerzőcsoport 62 frissen felfedezett felnőttkori diabetesesen vizsgálta meg ezt a kérdést. 43 férfi és 19 nő alkotta a vizsgálati csoportot, a diagnosis felállításának idejében átlagos életkoruk 27±8 év volt, valamennyien naponta legalább 4 alkalommal

kaptak rövid és intermedier hatású insulint kezdettől fogva. Az insulin induló adagja 0,51 U/kg/nap volt. A remisszió pontosabb megítélése céljából a következő tényezőket ellenőrizték a kezelésbevétel kezdetekor: életkor, BMI, súlyvesztés mértéke, vércukorszint, se-bikarbonát, ketonuria, éhomi és glucagon-stimulálta se-C-peptid, szigetsejtellenes antitestek. A szerzők a *remisszió feltételeként a tartósan 6,5%-nál kisebb HbA_{1c} értékét, valamint a kezdeti insulin adagjának legalább 0,4 U/kg/nap-ra való csökkentését szabták meg, minimálisan 1 hónapon át.*

61%-ban észleltek remissziót, ez kiderítetlen módon a férfiakban significansan hosszabb ideig tartott, mint a nőbetegekben (10±12 vs. 2±3 hónap). A férfiak 40%-ában a remisszió 20 hónapnál hosszabb ideig tartott, 5 beteg (6% – közülük 1 nő) az insulint változó időszakra teljesen elhagyhatta. Valamennyiüknek igen rövid, néhány hetes volt csak a kórelőzménye. *A férfi nemen kívül a kezdeti normális se-bikarbonát-szint és a klasszikus klinikai tünetek rövidsége befolyásolta és hosszabbította meg a remissziót.* A többi vizsgált faktor és a remisszió időtartama között nem volt kimutatható összefüggés.

Szerzők véleménye szerint betegeik kezdettől fogva intenzív insulin kezelése feltétlen hozzájárult ahhoz, hogy a remisszió időtartama jelentősen megnyúlt, ennek érdekében a β-sejtfunctio mielőbbi korrigálására feltétlen oda kell figyelni.

Iványi János dr.

A szigetsejt autoimmunitás genetikus determinációja I. típusú diabetesben egypetéjű, kétpetéjű ikrekben és nem iker testvérekben: prospectiv iker-tanulmány. Redondo, M. J., Rewers, L és mtsai [Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, University of Colorado Health Sciences Center, B 6X B 140, CL 80262, USA (Prof. George S. Eisenbarth)]: BMJ, 1999, *318*, 698–702.

Az elmúlt évtized folyamán szigetsejt antitestek egész sorát klónozták, így jelenleg érzékeny és specifikus autoantitestek állnak rendelkezésre. Számos tanulmány szerint I. típusú diabeteses szülők nem diabeteses monozygota ikergyermekeiben a szigetsejt autoantitestek prevalenciája 42–70%-os, ami konkordál a diabetesbe való átmenet gyakoriságával. Dizygotákban ez a konkordancia 0–13%, szemben a monozygoták 21–70%-os konkordanciájával. Újabban egy dán dyzigota iker-tanulmányban a vizsgált ikrekben a GAD65, insulin és cytoplasmaticus szigetsejtellenes autoantitestek expresszióját 77%-ban mutatták ki, aminek alapján környezeti tényezők determináló hatását tételezték fel.

A szerzők az USA-ban 2 diabetes centrumban ezt a hypothesist vizsgálták, mely szerint I. típusú diabeteses szülők nem diabeteses egy-, illetve kétpetéjű ikreiben a szigetsejtellenes autoantitestek prevalenciája hasonlóan magas, azt sugallva, hogy a szigetsejt autoimmunitást főként környezeti tényezők determinálják.

A vizsgálatban I. típusú diabeteses szülőktől származó 53 monozygota, 30 dizygota ikerpár és 149 nem iker testvér, valamint 101 kontroll személy vett részt. A diabetes kialakulásának gyakoriságát és a szigetsejtellenes antitest expresszióját vizsgálták. Az átlagos követési periódus 2 (0–4,1) év volt.

A monozygota ikrekben a diabetes kialakulásának kockázata magasabb volt, mint dizygota ikertestvérekben ($p < 0,05$). A legutóbbi nyomonkövetésig a szigetsejtellenes antitest expressziója 22 monozygota ikerben (41,5%), 6 dizygota ikerben (20%) ($p < 0,05$), 16 nem-iker testvérben (10,7%) ($p = 0,0001$), és 6 kontroll személyben (5,9%) ($p = 0,00001$) volt kimutatható. Monozygota ikrekben többszörös antitestek kifejlődésének valószínűsége nagyobb volt, mint dizygotákban (10/38 v 1/23, $p < 0,05$). Azokban az egypetéjű ikrekben, akiknek a diabeteshez kapcsolódó HLADQ8/DQ2 genotypus jelen volt, pozitív autoantitestek gyakrabban alakultak ki, mint azokban, akikben ez hiányzott.

A monozygota és dizygota ikrek különböznek egymástól mind a diabetes kialakulásának, mind a szigetsejtellenes antitestek expressziójának gyakorisága szempontjából. A dizygota ikrek hasonlóak a nem-iker testvérekhez. E két utóbbi megfigyelés arra utal, hogy a genetikai tényezők fontos szerepet játszanak a szigetsejt autoimmunitás determinációjában, így elvetendő a fenti hypothesis. Ráadásul a szigetsejt autoimmunitásnak magas penetranciája van a DQ8/DQ2 monozygota ikrekben.

Jelen tanulmány megerősíti azt az ismert felfogást, hogy az autoantitestek jelenléte és az I. típusú diabetes kialakulása között elsősorban genetikusan determinált összefüggés van.

Suba Ilona dr.

A 24 órás vérnyomás-monitorozás jelentősége diabetes mellitusban. Schernthaner, G., Ritz, E., Philipp, Th. és mtsa (1. Medizinische Abteilung Krankenanstalt Rudolfsiftung, Juchgane 25, A-1030 Wien, Ausztria): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 393.

Diabéteszes betegekben az artériás hipertenzió a micro- és macroangiopoathia jelentős rizikófaktora, s gyakorisága is mintegy duplája a nem diabéteszes páciensekben megfigyelhetőnek. A SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) vizsgálat hívta fel a figyelmet arra, hogy diabéteszes egyénekben az alacsony dózisú vízhajtó adásával a placebo csoporttal összevetve 34%-kal csökkenthető a cardiovascularis események rizikója. Cukorbetegekben a rizikócsökkenés duplája a nem diabéteszesekben észlelhetőnek. A HOT-study (Hypertension Optimal Treatment) igazolta, hogy 80 Hgmm diastolés vérnyomás alatt diabéteszesekben a cardiovascularis rizikó feleakkora, mint 90 Hgmm feletti értéknél. Végezetül a közelmúltban lezárult UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) szerint a tenzió csökkenése szignifikánsan mérsékli a diabetesszel összefüggő halálozást.

A 24 órás vérnyomás-monitorozás segítségével kiküszöbölhető a „fehér köpeny"-effektus, a tenzió cirkadián ritmusa is vizsgálható. Irodalmi adat, hogy a napi egyszeri vérnyomásméréssel kapott systolés érték 82%, a diastolés 55%-ban eltér az ABPM során kapott átlagtól. A „fehér köpeny" hipertónia ritkább micro- és macroalbuminuriás betegekben, mint normoalbuminuria esetén. Diabéteszesekben elmarad a vérnyomás esti csökkenése, s ez szorosan korrelál az albuminürítés előfordulásával. Azokban a betegekben, ahol az éjjeli vérnyomásesés elmarad, gyakrabban fordul elő

microalbuminuria, s mintegy húszszor nagyobb a hirtelen halál rizikója. Az I. típusú diabetesben gyakoribb a nephropathia, ha a betegek szülei hipertóniások. Az éjszakai vérnyomásesés elmaradása („nondipping") feltehetően már a diabetes korai stádiumában, a β-sejt diszfunkció és az inzulinrezisztenciával egy időben megjelenik, s hátterében sympathicotonia állhat.

A 24 órás vérnyomásmérés ma minden cukorbetegben elvégzendő. Értékes információkat szolgáltat a tenzió cirkadián ritmusáról, s elősegíti az antihypertensiv kezelés beállítását.

Vaslaki Lajos dr.

Nephrologia

Szeptikémia dializált betegeken: incidencia, rizikótényezők és prognosis. Powe, N. R. és munkatársai (John Hopkins University School, Baltimore, Maryland USA): Kidney International, 1999, *55*, 1081–1090.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél halálozás tekintetében a cardiovascularis megbetegedések után a második helyen állnak az infekciók és ezek között a szeptikémia a fő halálok. A szerzők cikkükben dializisre szoruló krónikus veseelégtelen betegeknél vizsgálták a szeptikémia miatti kórházi kezelés és halálozás incidenciáját az U. S. Renal Data System adatait feldolgozva. Hét éves utánkövetés során az 1986–1987-ben dializis programba bevont 18 évnél idősebb fehér és fekete betegeket dializis módszer szerint válogatták be. Emellett vizsgálták a kórházi kezelést igénylő szeptikémia független rizikófaktorait is.

A hét év alatt a 4005 hemodializált beteg (HD) 11,7%-a és a 913 peritonealis dializált (PD) beteg 9,4%-a került legalább egy alkalommal kórházba szeptikémia miatt. A szeptikémia főbb okai hemodializált betegeknél: beültetett protézisek, ill. ezekkel összefüggő szövődmények (26%), decubitus (6%), húgyúti fertőzések (5%), pneumonia (5%), gangrénák (3%), endocarditis (2%), lábak cellulitise, abscessusa (1%), peritonealis dialíziseknél peritonealis katéter infekció (12%), pneumonia (12%), peritonitis (5%), húgyúti fertőzés (8%), endocarditis (2%), a lábak cellulitisze és tályogja (2%).

A rizikófaktorok tekintetében az idős életkor és a diabetes mellitus mindkét kezelésmódnál független rizikófaktornak bizonyult. A HD esetében ezek mellett az alacsony se albumin, az idegen anyagot alkalmazó vérnyerési módok és a dilazátor membránok újrafelhasználása járt együtt fokozott veszéllyel. A vérnyerési lehetőségek közül az ideiglenes vénás katéter 50%-kal, a különféle graftok 33%-kal növelik a szeptikémia valószínűségét a saját erek felhasználásával kialakított fisztulákhoz képest.

PD esetén a fehér bőrűeknél és a dialízis megkezdésekor biztosítással nem rendelkezőknél találtak nagyobb morbiditást.

A szerzők kiemelik, hogy más vizsgálatok szerint a magasabb hematokrit védő hatással bír a szeptikémia kialakulásával szemben. A szerzők ezt nem tudták egyértelműen alátámasztani. Ennek szerintük az lehet az oka, hogy az eritropoetin használata még nem volt elterjedt módszer az anaemia rendezésére a vizsgálat kezdetén. Így a betegek az anaemia rendezésére gyakrabban kaptak transzfúziót, ill. rosszabb hematológiai státusszal indult a dialíziskezelés.

A szeptikémia miatt már kezelt betegek mortalitása duplája a nem kezelteknek. A hemodializált betegeken belül kilencszeres az arány, a PD esetén ennek csak kb. a fele.

Összefoglalva azt írják, hogy a szeptikémia előfordulásának veszélyét csökkentheti a betegek jobb táplálтsági állapota, szükség esetén az eritropoetin segítségével kellően rendezett vérkép, valamint az ideiglenes vérnyerési lehetőségek kialakítása helyett lehetőség szerint már a predialízis stádiumban kialakított sajátér fisztulák.

Móczár Csaba dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Három fiatalember meningococcussepsise. Diet, F. és mtsai (Klinik III und I für Innere Medizin der Universität Köln Medizinische Klinik II, Klinikum Remscheid): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 424.

Meningococcus megbetegedések minden korban előfordulnak, de gyakoribbak kisgyermekek és 15–19 évesek között. A szerzők három beteget ismertetnek, akik szórakozó társak voltak.

1. 17 éves fiú foghúzás után egy héttel 38,5 °C láz, hányás és hasmenés kíséretében megbetegedett. Másnap az egész testén, főleg a végtagok distális részén petechiák és sugullatiók léptek fel, a láza 40 °C-ra szökött. Légszomja volt. A vérnyomása 90/60 Hgmm, a pulzusa 160/min, a légzésszáma 25/min. Meningismust nem észleltek. A thrombocyták száma 131/nl, a Quick-érték 57%, kreatinin 3,7, karbamid 51, CRP 128 mg/dl, a PTT 68 s. A vértenyésztés meningococcust igazolt.

Fulmináns septikus shock, légzés- és veseelégtelenség, felhasználásos coagulopathia, együttesen MOF alakult ki. A beteget intubálták, antibiotikumokat adtak. A vérzéses foltok szaporodtak, később hólyagok és bőrnekrózisok is kifejlődtek. A lábujjakat amputálni kellett. A shock-okozta keringés-instabilitást volumenpótlással és katecholaminokkal kompenzálták. Az akut veseelégtelenség miatt venovenosus haemofiltratiót alkalmaztak, a coagulopathiát heparinnal kezelték. A beteg 27 napot töltött az intenzív osztályon.

2. 16 éves fiú öt nappal később került a kórházba kétnapos tagfájdalmak, 40°C láz és hidegrázás miatt. Másnapra végtagjain kiütések léptek fel. A vérnyomása 100/70 Hgmm, a pulzusa 84/min, láztalan. Főleg a végtagok distális részén petechiák és sugullatiók. Meningismusa nem volt. A fvs. 12 000, thrombopeniás (77/nl), a CRP 224 mg/dl. A vérből és a garatváladékból kórokozó nem tenyészett ki. A lépe nagyobb. Antibiotikumra a bőrtünetei és a kóros paraméterei normalizálódtak.

3. Hat nap múlva egy másik 16 éves fiú került egynapos fej- és végtagfájdalmak, 41 °C láz miatt fulmináns meningococcus sepsis gyanújával kórházba. Még otthon syncopéja volt. A somnolens betegen testszerte petechiák és sugullatiók láthatók. A lábujjak és a lábfejek elülső része hűvös, livid. A fvs. 2,7/nl, a thrombocytáké 75/nl, a Quick-érték 31%, a fibrinogén szintje igen alacsony. Kórosan magas a PTT, a kreatinin, a karbamid, a kreatinkináz és a CRP

értéke. A vértenyésztés meningococcusokat igazolt.

A beteget mesterségesen kellett lélegeztetni. Antibiotikumokat adtak. A keringést katecholaminokkal és folyadékpótlással igyekeztek stabilizálni, de rövid idő múlva drámai lefolyású MOF-ban purpura fulminans, akut veseelégtelenség és DIC alakult ki. Venovenosus haemofiltratiót kezdtek el, heparint és AT III-t adtak. A plazmatikus alvadási faktorok javulása ellenére a beteg a 6. napon intracerebralis vérzésben meghalt.

A meningococcus-sepsis nem-specifikus tünetekkel kezdődik, ami a korai felismerést megnehezíti. Nyomravezetők a bőr és nyálkahártyák petechiái, főleg a lógó testrészeken. A klinikokémiai leletek sem jellegzetesek. A glukokortikoidok és immunglobulinok therapiás eredményei bizonytalanok. A beteggel érintkezett személyeket antibiotikum prophylaxisban kell részesíteni.

[Ref.: A sejtek nem a logika, hanem a szabályozás és a vezérlés kibernetikai rendszerében élnek. A sejtszintű válságmegoldó stratégiák közül a SIRS tisztító viharát a vezérlés irányítja, amely helyreállítja a megzavart szöveti rendet és még az immunitás megszerzése előtt legyőzi a ragályos betegségeket. Ha kisiklik, végzetes autoaggresszióvá fajulhat, pl. sepsisben.

A sepsis infekció okozta és autoaggresszióvá fajult SIRS. A vezérlés suicid kényszere addig hat, míg a szöveti rendzavar fennáll. Ebből következik a sepsis kezelésének kettős alapelve: antibiotikum és „ubi pus, ibi evacua!"

Egyes fajok passzív meghátrálásban, látens életben vészelik át a válságot. A MOF dezorganizációjában egy vagy több szerv megszakítja funkcionális kapcsolatait a gazdával és látens életbe megy át. Pl. az ARDS, az akut vese-, májelégtelenség, a DIC. (Atavizmus.)]

Kollár Lajos dr.

Plasztikai sebészet

Kozmetikai sebészet. Hoeyberghs, J. L. (Wellness Kliniek, Genk, Belgium): BMJ, 1999, *318*, 512.

A klinika-igazgató szerző a hazánkban szívesebben esztétikai sebészetnek nevezett plasztikai sebészeti ág tevékenységét ismerteti. Tapasztalatait, amelyeket mint egy gyógyító és esztétikai beavatkozásokat is végző csoport vezetőjeként szerzett, kiegészítette neves szakfolyóiratok és kézikönyvek adataival (38 tételes irodalomjegyzék).

Az esztétikai műtétet igénylők rendszerint egészséges emberek, akik fokozottan érzékenyek külsejükre és ugyanolyan szakmai szinten és empátiával kell kezelni őket, mint a betegeket. Az orvosok véleménye megoszlik az esztétikai sebészetről, ezért nem szakorvosoknak szánja közleményét.

Az esztétikai beavatkozást kérők három csoportba oszthatók: 1. A normálistól eltérő külső, 2. korral járó elváltozások, 3. betegségekhez társuló elváltozások miatt szenvedők. Ezek az emberek általában egészségesek, így a sebészi rizikó minimális.

Leírja a helyi érzéstelenítés kiemelkedő szerepét, amely szedatívumokkal kiegészítve egynapos sebészeti beavatkozást tesz lehetővé. Altatást igénylő műtétekhez kórházi ápolás szükséges.

A beavatkozások tárgyalását a leggyakoribb *zsírszívással* kezdi. Ez a módszer a kontúrokat javítja: az eltávolított zsírsejtek nem regenerálódnak, ezért az eredmény tartós. A terület híg érzéstelenítő oldattal történő infiltrációja csökkenti a vérveszteséget, a szövődmények lehetőségét és jobb esztétikai eredményt ad. Megemlíti a sebészi erőkifejtés csökkentésére kidolgozott ultrahangos eljárást, ennek érdemi megítélése még folyamatban van. A leszíváskor nyert zsírt át lehet ültetni, amelyet a bizonytalan felszívódási arány miatt rendszerint ismételni kell.

Endoszkópok bevezetése javítja az eredményeket pl. emlőprotézis behelyezésekor, homlok-, arcplasztika esetén. Az *emlőimplantátumok* valamennyi fajtáját táblázatban összehasonlítva: az implantátum anyagát, felszínét, töltőanyagát, a behelyezés módját, szintjét, a szövődmények gyakoriságát tárgyalja. Nincs olyan anyag és módszer, amely valamennyi kívánatos előnnyel rendelkezne.

A *lézersebészet* szerepe korlátozott az esztétikai sebészetben: egyes naevusok, finom ráncok, szőreltávolítás esetén alkalmas, de a különböző célra más- és másfajta készülék szükséges.

A *bőr felszínének megújítására* (rejuvenatio) a hagyományos kémiai hámlasztással, dermabrázióval, vagy lézerrel végezhető. A *mély ráncok* kitöltésére subdermalisan adott kollagén injekció, vagy tartósabb hatású műanyag áll rendelkezésre. A botulinustoxin lokálisan alkalmazva izmok többhónapos bénításával glabellaris ráncok, szarkaláb korrekciójára ajánlott.

A *kopaszságot* kis hajas fejbőr szigetek átültetésével, hasas lebenyek áthelyezésével, expander segítségével megnövelt hajas fejbőr kiterítésével, vagy mikrograftokkal (többszáz, vagy 1000 darab), illetőleg protézissel lehet korrigálni.

Megállapítja, hogy az esztétikai műtétek költség/haszon hányadosa csökkenőben van, amely növeli az érdeklődést. Az esztétikai műtétet igénylők orvosoktól, egészségügyi dolgozóktól, a mediától, kozmetikusoktól és más betegektől kérnek tanácsot *[ez hazánkban is így van: ref.]*. A szerző hasznosabbnak ítéli, hogy kellően tájékozott orvoscsoport lássa el ezt a feladatot.

Ménesi László dr.

Stroke

A diagnózis, mint útmutató a stroke terápiájához. Vuadens, P., Bogousslavsky, J. (Department of Neurology, Centre Hospitalier Universtaire Vausois, 1011 Lausanne-Chuv, Switzerland): Lancet, 1998, *352*, (suppl III) 5–9.

A szerzők véleménye szerint a stroke ugyanúgy sürgősségi ellátást igénylő megbetegedés, mint a szívinfarktus. Korábbi irodalmi adatok szerint a lakosság és az orvostársadalom körében végzett felvilágosítás ellenére a TIA (transiens ischaemiás attack) ellátása az esetek felében, harmadában elégtelen. Az ischaemiás stroke terápiájának az a célja, hogy megakadályozza a neuron halálát, belépve az ischaemiás kaszkádba az artéria rekanalizációjával.

Négy nagy randomizált trial bebizonyította, hogy a stroke terápiájaként 6 órán belül elvégzett thrombolysis javítja a neurológia kimenetelt. A 3 órán belül végzett thrombolysis 30%-kal növelte ezt a kedvező tendenciát.

Az ECASS trial eredményeinek értékelése egyértelműen a gyors diagnózis felállításának szükségességét

bizonyította. Csak a pontos diagnózis felállítása után lehetséges az adequat terápia elkezdése. Ezen célok megvalósítása lehetetlen a neurológusok, a neuroradiológusok és az aneszteziológusok összehangolt munkája nélkül.

A beérkező stroke beteg légzés-, és keringés-biztosítása után legfontosabb lépés az anamnézis tisztázása. Mikor, milyen körülmények között alakult ki a betegség, milyen gyógyszeres kezelésben részesült a közelmúltban, pl. szed-e anticoncipienst. A stroke-beteg fizikális vizsgálatakor a szokásos vizsgálatokon kívül a nyaki nagy ereket, valamint a subclavia régióit is meg kell hallgatni.

A szerző fontosnak tartja a NIH stroke-skála felvételét a bejövetelkor, mert ez jó összehasonlítási alapot szolgál a kimenetel érzékelésekor. Véleménye szerint a fizikális vizsgálat egy gyakorlott szakembernek nem tarthat tovább 5–8 percnél. Az eszközös vizsgálatok CT-vizsgálattal kezdődnek, mely a vérzést hivatott kizárni. A CT-vizsgálat az intracerebralis vérzést 100% biztonsággal ki tudja zárni, a subarachnoidalis vérzést illetően csak 95%-os a specificitása. A stroke kezdetétől számítva 6 órán belül előfordul, hogy a koponya CT-negatív vagy csak a korai infarktus jelek láthatók.

A koponya MR-vizsgálat nem része a sürgősségi stroke-ellátásnak. A legújabb MR-technikák, a diffúziós és perfúziós MR-vizsgálat a későbbiekben pontosabb információt nyújthat a még menthető agyszövet kimutatásában, valamint az agyi véráramlás megváltozásáról.

A jelenlegi 3 dimenziós duplex-ultrahangtechnikákkal csaknem az angiographiával felérő pontosságú diagnózis állítható fel, mind a extra-, mind az intracranialis ereket illetően. A Doppler-ultrahangvizsgálat MR-angiographiával kombinálva az intraarteriális stenosisok diagnosztizálásának legjobb noninvazív lehetősége. Az akut fázisban a Doppler-ultrahangvizsgálat és a CT-kombinációja elegendő információt szolgáltat a stroke típusainak elkülönítésére (lacunaris, nagyér eredetű, cardioembolia).

A liquorvételnek csak akkor van indikációja, ha a CT-vizsgálat nem mutatott ki SAH-t, de a tünetek alapján a gyanú fennáll, valamint felmerül a neuroinfekció gyanúja.

A cardioembolia a stroke esetek kb. 20%-ában fordul elő. Ezért fontos az első 24 órában a cardialis monitorozás. Így bizonyítható az esetleges paroxizmusokban jelentkező arrhythmia. Az ismert szívbetegségben szenvedő stroke-betegek cardialis vizsgálatakor elégséges a transthoracalis echocardiographia (TTE). A fiatal stroke-betegek, akik korábban nem szenvedtek szívbetegségben, mindenképpen transoesophagealis echocardiographia (TEE) indokolt, mert csak így lehet biztonsággal diagnosztizálni az anteroseptalis aneurysmát, a foramen ovale apertumot. A stroke-betegek etiológiai diagnózisának felállítása után eldönthető, milyen terápia a legmegfelelőbb a beteg számára.

[Ref.: A stroke-betegek ellátásában már elindult Magyarországon a szemléletváltozás. A Nemzeti Stroke program keretében 34 stroke-központ alakult. Ebből kellő felszereltséggel és megfelelő ellátó személyzettel pusztán 6–8 rendelkezik. A legutóbbi, mentéssel foglalkozó kongresszuson (Bükfürdő, 1998. október) az Országos Mentőszolgálat elfogadta, hogy a stroke sürgősségi ellátást igénylő megbetegedés.]

Kakuk Ilona dr.

Az aspirin és egyéb non-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek és a primer intracerebrális vérzés (ICH) kapcsolata: eset-ellenőrzött tanulmány. Thrift, A. G., McNeil, J. J., Forbes, A.: J. (Department of Epidemiology and Preventive Medicie, Monash Medical School, Alfred Hospital Prahran 3181, Australia): BMJ, 1999, *318*, 759–764.

Ismert tény, hogy az aspirin a cardiovascularis megbetegedések primer és szekunder prevenciójában gyakran alkalmazott terápia. A kis dózisú aspirin, valamint a non-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek gátolják a thrombocyták thromboxan A2 képződését, így fejtik ki antiaggregatiós hatásukat.

Néhány nagy primer és szekunder prevencióval foglalkozó aspirin study alapján ismertté vált, hogy az asprin alkalmazása növeli az intracerebrális vérzések (ICH) kialakulását. A közölt adatokkal kapcsolatban felmerült azonban, hogy az ICH-szövődmények száma kicsi, a trial-ekben nem volt kötelező a CT-vizsgálat(!), nem tettek különbséget a primer vérzés és a vérzéses malformáció között.

Egyéb rizikófaktorokat, úgy, mint hypertonia, idős kor, nem vettek figyelembe, az aspirin dózisa is lényegesen különbözött.

Ebben a tanulmányban a szerzők célul tűzték ki, hogy 1990 és 1992 között Melbourne-ben és körzetében előforduló aspirint, illetve non-szteroid gyulladásgátló gyógyszert (az ictust megelőzően legalább 2 hétig) szedő ICH-eseteket dolgozták fel. A gyógyszer mennyiségét úgy határozták meg, hogy a heti 1225 mg-ot meghaladó gyógyszert szedők a nagy dózisú aspirin szedők közé sorolták. Az alacsony dózisú csoportba a napi 100–175 mg-ot szedők kerültek. A vizsgálatba 331 primer ICH-t szenvedett beteget vettek be és 331 személyt vettek fel a kontroll csoportba. A studyból kizárták a minden egyéb okból kialakult ICH-t. A kontroll csoportba az ICH-t szenvedett betegek hasonló korú és nemű szomszédait vették be.

A betegek 94,9%-ának (!) megtörtént a CT-vizsgálata, MRI-vizsgálata (4,8%), illetve a kórbonctani vizsgálata (0,3%). A vizsgálat kiterjedt a betegek egyéb adatainak feldolgozására is. Adatokat gyűjtöttek a betegek testtömeg indexéről, hypertoniájáról, a diabeteséről, a korábbi cadiovascularis rendszert érintő megbetegedéséről, a se-koleszterin szintről, az alkoholfogyasztási és dohányzási szokásaikról.

A tanulmány adataiból egyértelműen megállapítható volt, hogy 1. A kis dózisú aspirin terápia nem növeli az ICH-rizikóját. 2. A non-szteroid gyulladásgátlók sem növelik az ICH-rizikóját. 3. A magasabb dózisú aspirin növeli az ICH-rizikóját, de a kis esetszámra való tekintettel ez még további vizsgálatokat igényel. USA-ban végzett egyik tanulmány szerint 10 000 beteg preventív terápiában való részesítésével 18 szívinfarktus előzhető meg, de 2 esetben ICH alakul ki.

[Ref.: Az aspirin adása cardiovascularis megbetegedések prevenciójára kis dózisban egyértelműen ajánlatos, amennyiben alkalmazását allergia, illetve egyéb ok nem kontraindikálja. Az aspirin használatának az szab határt az újabb vizsgálatok szerint, hogy vannak olyan betegek, akik az aspirinre

nem reagálnak (non-responderek). Ez a csoport más antiaggregációs gyógyszerre szorul.]

Kakuk Ilona dr.

Hyperhomocysteinaemia. Kockázati tényező gyermekek ischaemiás stroke-jában. Van Beynum, I. M. és mtsai (Blom, H. J.: Dept. of Pediat., Univ. Hosp. Nijmegen, PO Box 9101, 6500 HB, Nijmegen, The Netherlands): Circulation, 1999, *99*, 2070–2072.

Cerebrovascularis betegség gyermekkorban relative ritkán fordul elő, az ischaemiás és haemorrhagiás stroke incidenciája 2,7/100 000 lakos/év. Az aetiologiai tényezők szerepe még ma is 20–50%-ban tisztázatlan. Jelen közlemény szerzői bevezetőjükben utalnak arra, hogy az utóbbi 2 évtizedben fordult a figyelem az egyik lehetséges okra, nevezetesen a hyperhomocysteinaemiára, melynek szerepét felnőtteken már bizonyították, a gyermekkori bizonyító adatok azonban még hiányoznak.

A nijmegeni egyetemi kórház gyermekklinikáján 1989-től rendszeresen vizsgálják a serum totál homocysteinszintjét, így a cerebrovascularis megbetegedésben szenvedő gyermekeken is. Kilenc év adatait dolgozták fel a szerzők, ezen idő alatt 45 gyermeken diagnosztizáltak ischaemiás stroke-ot (30 fiú, 15 leány). A diagnózist CT-vel vagy MRI-vel erősítették meg, lokalizáció szerint a legtöbb stroke az arteria cerebri media, illetve a basalis ganglionok területén volt kimutatható. Klinikailag dominált a hemiparesis (64%). A klasszikus kockázati tényezőket (dohányzás, diabetes, hypertonia) mind a 45 betegen kizárták.

Kontrollként 234 gyermek savóját használták fel és hasonlították össze ezek serum totál homocysteinszintjét a 45 ischaemiás stroke-ot elszenvedett beteg vérszintjével. A vizsgált beteg gyermekek életkora 0–18 év között volt, a homocystein-serumszinteket életkorra vonatkoztatva korrigálták, mivel a szint az életkorral arányosan növekszik.

A stroke-ot elszenvedett betegek teljes homocystein-serumszintjének átlaga 8,5 mmol/l volt (5,0–77 mmol/l között), a kontroll gyermekeké 9,1 mmol/l (43–20 mmol/l közötti szórással). *Hyperhomocysteinaemiát a stroke-os betegek között 8 esetben találtak (18%), míg a 234 kontroll-esetből 11-ben (5%).* Az esélyarány 4,4 (95% CI, 1,7–11,6). A vizsgálati eredmények alapján a szerzők a hyperhomocysteinaemiát elfogadják a gyermekkori stroke megbetegedés egyik kockázati tényezőjének úgy, mint felnőtt korban.

Iványi János dr.

Idegsebészet

Myelomeningokele műtéti kezelése után kialakult „kipányvázott gerinc" (tethered cord) syndroma. Jeelani, L. Jaspan, T., Punt, J. A. G. [Dept. of Paediatric Neurosurgery, University Hospital, Nottingham NG27 2UH, Anglia (Dr. Jonathan A. G. Punt)]: BMJ, 1999, *318*, 516–517.

A korszerű terhesgondozás azt eredményezte, hogy myelomeningokelével lényegesen ritkábban születnek újszülöttek, mint régebben. 1974-ben 1000 élve szülésre 3,4, míg 1994-ben 0,8 gerincvelőzáródás-zavar jutott.

A gerincvelő záródási zavarával született újszülöttek korszerű kezelési protokollja lehetővé teszi, hogy ezek a gyermekek felnőjjenek, azonban vesefunkció-zavarokra decubitusokra és shuntműködési-zavarokra mindig hajlamosak lesznek.

A szerzők egy 17 éves leány kórtörténetét ismertették, aki myelomeningokelével született, melynek sebészi megoldása a születés után 24 órával megtörtént. Lábdeformitásait több műtéttel korrigálták. Vizelet-inkontinenciáját intermittáló önkatéterezéssel uralta. Kerekesszékben önellátóvá vált és a bal alsó végtag disztális szenzomotoros kiesési tünetei ellenére fél mérföldet járni is tudott, részmunkaidőben dolgozott. Az idegrendszeri tünetek nyilvánvaló roszszabbodása előtt eltelt fél év során három alkalommal átmeneti vizelésképtelenség lépett fel, majd rövid idő alatt a jobb alsó végtagja paretikussá vált. MRI-vizsgálat azt igazolta, hogy a gerincvelő alsó pólusa a korábbi myelomengokelés defektus (L 4/5) magasságában fixált, ugyanebben a magasságban hydrosyrinx is kialakult.

A beteg a gerincvelő sebészi felszabadítása után visszanyerte eredeti kondícióját, sőt, a bal alsó végtagon korábban hiányzó hő- és fájdalomérzés is megjelent.

A myelomeningokele műtéti zárása, bár a központi idegrendszer infekcióinak megelőzése érdekében fontos, késői szövődményekkel járhat. A kipányvázott gerincvelő („tethered cord") az esetek 3–5%-ában ki szokott alakulni. Jellegzetes tünete az alsó végtagok gyengesége, vizelet-inkontinencia és hátfájdalom. Beavatkozás nélkül az idegrendszeri tünetek romlanak. Bár a patofiziológiai változások nem teljesen tisztázottak, ischaemia szerepe valószínű. Műtéttől elsősorban a bénulás és fájdalmak csökkenése várható, a sphincterfunkciók kevésbé befolyásolhatók.

A neurológiai tünetek progressziójának észleléséhez a myelomeningokelével születettek szoros követése nélkülözhetetlen. *Ezt a folyamatot a gyermekgyógyászat és felnőttgyógyászat közötti munkakapcsolat hiánya akadályozza (az Egyesült Királyságban is).*

A myelomeningokelés betegek gondozása multidiszciplináris feladat, idegsebészt, orthoped sebészt és urológust kíván.

Kertész Györgyi dr.

Fül-orr-gégebetegségek

A korai műtét és a gondos követés összehasonlítása perzisztáló serosus otitis media eseteiben, ennek hatása a beszédfejlődésre iskoláskor előtt. Randomizált vizsgálat. Maw, R., Wilks, J., Harvey, I. és mtsai (Department of Otolaryngology, Social Medicine, and Paediatrics, St. Michaels Hospital, University of Bristol, Bristol, UK): Lancet, 1999, *353*, 960.

A tartósan fennálló váladéktermelődéssel járó otitis media (otitis media with effusion, OME), vagy elterjedt nevén glue ear, a legismertebb oka a gyermekkori halláscsökkenéseknek és a leggyakoribb oka az elektív gyermekkori műtéteknek. A 3 hónapot meghaladó 25–30 dB-es halláscsökkenés indikációja a műtétnek, mely jelen vizsgálatban a ventiltubus beültetését jelenti a dobhártyán ejtett nyílásba. Adenotomiára csak kifejezett orrlégzési zavarban kerül sor. Ha a tubusbeültetés időben megtörténik, a probléma megoldódik. Elkésett eset-

ben azonban nem garantálható a jó eredmény. Az OME leggyakrabban 1–4 éves kor között fordul elő, ami egybeesik a gyors beszédfejlődés időszakával. A szerzők a betegség beszédfejlődésre gyakorolt hatását vizsgálják. Azt a közismert hipotézist kívánják bizonyítani, miszerint az OME okozta átmeneti halláscsökkenés késlelteti a beszédfejlődést.

Két csoportot alkottak, a vizsgálatba bevett 186 gyermekből. Korai, 6 héten belüli műtétet végeztek 92 esetben (átlagéletkor 2,96 év 1,17–4,62 évig). Gondos követés történt 9 hónapon át 90 esetben (átlagéletkor 2,69 év 1,31–4,69 évig), majd ez alatt (55%-ban), vagy után végezték el a kétoldali ventiltubus-beültetést, ha szükséges volt. Mindössze 11 gyermek nem részesült műtétben. A szükséges vizsgálatokat a megfigyelés elején, majd 9 és 18 hónap múlva végezték. Audiológiai vizsgálatok, elsősorban köszöbvizsgálat tiszta hanggal, és tympanometria történtek. A tisztahang audiometria kapcsán a 4000 Hz-en nyert értékekkel számoltak. Tympanometria során a vizsgálat elején B és C2 típusú görbéket kaptak. Minden esetben végeztek otoscopiát. A Reynell test segítségével a beszédértés és a beszédképzés fejlődését vizsgálták.

Eredményeik: A 9. hónapban a korán megoperált esetekben a jobbik fül hallása nem különbözött a gondosan követettek eredményeitől, míg a rosszabbiké lényegesen elmaradt a nem operáltak rovására. A korán operáltaknak legalább egyik füle ép, váladékmentes volt, míg a másik csoportban ez csupán 32%-ot ért el. Ezt a tympanometria is alátámasztotta, akárcsak az otoscopiás lelet.

A beszédértés tekintetében enyhén szignifikáns különbség volt a korán megoperáltak javára. Azaz a korosztályuknak megfelelő értéket mutatták, szemben a másik csoport elmaradásával. A beszédképzés vonatkozásában ugyanez a viszony volt. Ugyanakkor mindkét csoport elmaradt a normál populáció referencia-értékeitől. A 18. hónapra a leletek mindkét csoportban normál határok közé estek, azaz a különbségek kiegyenlítődtek. Ismételt tubusbeültetésekre is szükség volt. 18%-ban a korán operáltak és 3 esetben a követetteknél a 18 hónap alatt. Ezt követően is történtek műtétek.

A szerzők végső megállapítása a következő: A korai műtét pozitív hatással van a betegek hallására, a beszéd megértésére és a beszédfejlődésre. Ennek hiányában elmaradás tapasztalható. Ugyanakkor nem tulajdonítanak nagy jelentőséget a műtét időpontjának, utalva arra, hogy megfigyelésük alapján a lemaradás maradéktalanul behozható.

[Ref.: A bevezetőben felvetett összefüggés az OME, a hallás és a beszédfejlődés között jól ismert a hazai szakmai köztudatban. Ennek igen meggyőző bizonyítékát ismertetik a szerzők. A vizsgálat fogyatékossága a felsőlégúti diszfunkció szerepének mellőzése. A szerzők tudatosan vállalják az adenoid vegetáció kérésének elhagyását. Elmondásuk szerint csak néhány esetben végeztek adenotomiát. Tapasztalatunk, hogy az adenotomia és paracentézis a dobűri váladék leszívásával együlésben, narkózisban végezve a legtöbbször meggyógyítja a beteget. Ventiltubus beültetésére csak ritkán van szükség.]

Kisely Mihály dr.

Reumatológia

Nők és férfiak halálozása osteoporosis okozta törések után: lakossági vizsgálat alapján. Center, J. R., Nguyen, T. V., Schneider, D. és mtsai (Garvan Orvosi Kutatóintézet, Sydney, Australia): Lancet, 1999, *353*, 878–882.

Irodalmi adatok szerint a nők és még inkább a férfiak halálozása gyakoribb csípőtáji törés után. Nincs azonban adatunk arról, milyen a halálozás egyéb törések után. Nőkben a csontsűrűség csökkenése gyakoribb halálozással jár, függetlenül attól, hogy törés bekövetkezik-e. A töréssel kapcsolatos halálozás egy része tehát az egyén általános állapotával, egyéb betegségeivel is összefüggésben lehet.

E kérdések elemzésére végeztek a szerzők 5 éven keresztül zajló prospektív vizsgálatot egy ausztrál elővárosban. Megvizsgáltak és ellenőriztek minden 60 év feletti lakost, 2413 nőt és 1898 férfit. Mindenfajta osteoporosis okozta törés (csípőtáji, csigolya-, egyéb komoly, valamint kisebb törés) halálozással való kapcsolatát vizsgálták.

Eredményeik: a súlyosabb törések gyakoribb halálozással járnak együtt, főleg férfiak esetében. Ez szerintük megerősíti azt a hypothesist, hogy a törést szenvedett egyének rosszabb egészségi állapota szerepet játszik a gyakoribb halálozásban, s a halál oka nem önmagában a törés. E vizsgálatban nem volt pontos adatuk a kísérő betegségekről, ezért nem tudják megválaszolni azt a kérdést, hogy a halál oka maga a törés, vagy a kísérő betegségek egyaránt okozói a törésnek és a halálozásnak. Mindenesetre a legtöbb haláleset a törést követő egy éven belül következett be, s a komolyabb törések a halálozás kétszeres kockázatát jelentik. Végkövetkeztetésük: az osteoporosis okozta halálozást még ma is alábecsülik a nők, de még inkább a férfiak esetében.

Temesvári I. Péter dr.

Tüdőgyógyászat

Az 1977-es asztmakezelési irányelvek kiegészítése. Georgitis, J. W. (Wake Forest Univ. Sch. of Med.): Chest, 1999, *115*, 210.

Az 1997 tavaszán kiadott irányelvek hangsúlyozzák a beteg időszakos ellenőrzését, a lépcsőzetes gyógyszerbeállítást a betegség súlyossága szerint. A jelen közlemény négy kérdést tárgyal: 1.: a rendelkezésre álló gyógyszerek biztonságossága és hatékonysága, 2.: a belélegzett steroidok klinikai hatékonysága, 3.: ezek összehasonlítása, 4.: a steroid bejuttatásának módozatai.

Gyógyszerhatékonyság és a mellékhatások. A necoromil gyulladásellenes hatása hasonlít a kromolinhoz, csökkenti a hörgő-hiperreaktivitást, a béta-antagonisták használatát, javítja a légzésfunkciókat, a steroidokkal együtt adva esetleg csökkenti azok adagját. Csökkentheti a terhelés-kiváltotta és az allergiás asztma súlyosságát. Hátrány a kellemetlen íze, emiatt a tartós, rendszeres használata kérdésessé válhat.

A tartós hatású béta-2 antagonista a terhelésokozta és az éjjeli asztmás tünetek kivédésére való. Az akut tünetek esetén a téves használata haláleseteket vezetett, ezért ismételt és részletező betegfelvilágosítás elengedhetetlen a felírásukkor. Bizonyos betegek vagy állapotok esetében a használatuk esetleg veszélyes lehet, Angliában azonban nem volt gyako-

ribb a halál a salmeterolt használók körében. A steroiddal együtt adva, vagy a labilis asztmásoknak adva a steroidigény csökkenése, az akut tünetek ritkulása várható.

A leukotrién-módosítók a D_4-receptorok bénításával, a Zileuton a lipoxigenáz gátlásával hatnak. A hatás azonban mérsékelt, körülbelül fele, mint a beclomethason belégzéskor. Előny lehet a szájon át bejuttathatóság. Mellékhatás a warfarin-, a terfenadin- és a teofillin-anyagcsere fékezése és a májfunkciók romlása, a Zileutont szedőkön az első évben hatszor kell ellenőrizni a májfunkciókat. A Zafirlucast Churg Strauss-szindróma (allergiás granulomatózisos angiitis) okozásával gyanúsítható nyolc betegen.

A gyulladásellenes szerek közül a belélegzett steroidok hatnak a legszélesebben, a leghatásosabban.

A belélegzett steroidok hatékonyságát sok minden befolyásolja, a per puff vagy a mikrogram adat nem elegendő a jellemzéshez. A helyi hatékonyságot a MacKenzie-féle vazokonstrikciós próbával lehet mérni, de pl. a beclomethason a szövetben válik aktív anyaggá s ezt e próba nem érzékeli. Emiatt is ezen próba és a klinikai tapasztalat nem feltétlenül egyezik. A klinikusok egyébként valószínűleg egyetértenek abban, hogy mind az öt steroid (beclomethason, budesonid, flunisolid, fluticason, triamcinolon) hatásos. A receptorhoz kötődés és a lebomlás felezési ideje a helyi hatékonysággal korrelál, de nem annyira a klinikummal. A klinikum viszont még nem végzett meggyőző összehasonlítást az öt steroiddal. Mikrogrammra számítva a budesonid kétszer hatásosabb a triamcinolonnál, de a bejuttatás módja – spacer vagy egyéb – nagymértékben befolyásolhatja a hatást. Ez utóbbit a klinikus tudhatja csak megítélni. Az egyes anyagok zsírban oldhatósága és eloszlása is nagyon fontos, a zsírban gyorsan oldódó és eloszló szer hat a leggyorsabban – e téren a budesonid és a fluticason vezet.

A hipotalamusz-hipofízis rendszer elnyomásának veszélye tekintetében sem egyformák a steroidok: a fluticason lassabban bomlik le és így erősebben hat a hormonális rendszerre, míg a beclomethason bomlik le leggyorsabban, a tartós kezelés ezzel a szerrel nem befolyásolja a növekedést.

Elvárások a különböző steroid-bejuttatásokkal szemben. Nem foglal állást az ajánlás egyik mellett sem, de hangsúlyozza a tanítás fontosságát mindegyik használatakor. A metered dose inhaler („spray direkt a szájba") koordinációt, kellő légzésmélységet kíván, így a legalább 600 ml-es spacerek (nebuhalerek) használata kívánatos. A tüdőbe jutott anyag aránya bármely módon is juttatva be azt, 10–20% között van, a spacerekkel közelebb a 20%-hoz. A turbuhaler kisgyermekek számára nem javallható és hátrány is lehet, hogy nincs íze az anyagnak. Alapvető különbség azonban nem állítható, a technikát jól elsajátító betegnek használ az inhalált steroid.

Apor Péter dr.

Onkológia

A késedelem hatása emlőrákos betegek túlélésére: áttekintő tanulmány. Richards, M. A. és mtsai (ICRF Psychological Oncology Group, Guuy's King's and St. Thoms School of Medicine, St. Thomas Hospital, London, UK): Lancet, 1999, *353*, 1119.

Szerzők hatalmas anyagon (87 tanulmány e téma irodalmából, 101 954 beteg) vizsgálták a kérdést több vonatkozásban: az emlőrák észlelése és kezelése között eltelt időnek volt-e jelentősége a betegek túlélésére, illetve a daganatok stádiumának kialakulásában. Arra – a referens által természetesnek tartott – következtetésre jutottak, hogy a therapia megkezdésének 3–6 hónapos halasztása alacsonyabb túlélési százalékkal tásult. Vizsgálataik igen körültekintőek, statisztikailag részletesen értékeltek, megállapításaik elfogadhatók.

[Ref.: Az érdekes cikkben tárgyalt eredmények – mint fentebb jeleztem – nem vitathatók, mégis emlékeztetni kívánom az olvasót arra a tényre: vajon mennyire megbízható a betegektől felvett anamnesis az emlőrákban a beteg által történő észlelés idejét illetően. A mindennapok gyakorlatában ennek subjectivitását, megbízhatóságát sokszor észlelhetjük. Egyrészt a beteg nem vizsgálja rendszeresen önmagát, másrészt előrehaladottabb stádiumú daganat esetén – szégyellve negligentiáját – teljesen megbízhatatlan adatokat közöl a vizsgáló orvossal. A hatalmas anyagból (87 tanulmány, több, mint 100 000 beteg) levont következtetések azonban mégis bizonyító erejűeknek fogadhatók el.]

Besznyák István dr.

Antivascularis kezelés: új megközelítés a rák terápiájában. Hayes, A. J. és mtsai (Lombardi Cancer Center Georgetown University Medical Center, 3970 Reservois Road, Washington, D. C. 20007, USA): BMJ, 1999, *318*, 853–856.

A szerzők összefoglalják azon molekuláris biológiai kutatások eddigi eredményeit, melyek a tumorszövet angiogenezis befolyásolása révén gátolják a tumornövekedést.

Tannock kimutatta azt, hogy a tumorsejt-proliferáció sebességét limitálja az endothelsejtek osztódási sebessége, illetve a tumorsejtek osztódásának üteme és az ellátó ér közti távolság fordítottan arányos.

Folkman avascularis és vascularis fázist különböztetett meg a tumornövekedésben, kimutatta azt, hogy a nyúlszem csarnokvízbe helyezett tumorsejtek maximálisan 2–3 mm^3 nagyságú tumorszövetet alkotnak, „alvó" állapotban maradnak és nem osztódnak tovább, míg a jól vascularisált irisbe helyezett tumorsejtek az előbbinél 20-szoros sebességgel gyorsabban osztódnak.

Kimutatták azt is az endothelsejtekről, hogy ezek alapvetően nem proliferálódnak könnyen, de bizonyos külső stimulusokra (sérülés, tumor, diabetes stb.) képesek osztódni. Daganatok képesek az endothelsejt proliferációt egyensúlyban tartó humorális regulációt felborítani és a daganatsejteket osztódásra késztetni, ezt „angiogenic switch"-nek nevezik.

Ismert néhány protein is, mely ezt a regulációt fenntartja: serkentők – fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor, angiogenin, thrombin; gátlók – thrombospondin, angiostatin, endostatin stb.

A daganatok antivascularis terápiájában végzett kutatások közül a szerzők négy területet érintenek. Az elsőben az angiogenezist serkentő faktorok neutralizációjáról számolnak be, a vascular endothelial growth factor és fibroblast growth factor ellen termelt monoclonalis antitestek, illetve a fibroblast growth factor 2 aktiválódásához szükséges binding

protein gátlása révén. A második az angiogenezis endogen inhibitorai, melyek közül a plazminogen egyik fragmentje, az angiostatin, illetve a collagen XVIII egy fragmentje, az endostatin és a thrombospondin 140 kDa súlyú fragmentje a legjelentősebb.

Folkman nevéhez fűződik az a megfigyelés is, hogy egerekben a primer tumor gyakran gátolja a metasztázisok kifejlődését, míg a primer tumor eltávolítása után az áttétek hamar kifejlődnek. Ennek egyik lehetséges magyarázata, hogy a primer tumor véletlenszerűen a proteolitikus degradáció útján angiogen inhibitorokat állít elő. Léteznek szintetikus angiogen inhibitorok is, de az előzőek hatásfoka jobb. A harmadik lehetőség a tumorban futó erek endothelsejtjeinek specifikus károsítása, lokális coagulatiót előidézve, pl. neuroblastoma esetén az endothelsejtek felszínén specifikus II. típusú hisztokompatibilitású antigének jelennek meg, melyek az egyéb endothelsejtekről hiányoznak, ezért specifikus antitestekkel ezeket károsítani lehet. A szerzők végül megadják a National Cancer Institute internet címét, ahol a jelenlegi kutatásokról lehet bővebb információt kapni: www.cancertrials..nci.nih.gov.

ifj. Romics László dr.

Ortopédia

A térdarthrosis kezelésének új perspektívái. LaPrade, R. F., Swiontkowski, M. F. (Department of Orthopaedic Surgery, University of Minnesota, Minneapolis USA): JAMA, 1999, *281*, 876.

A közlemény elsősorban irodalmi áttekintést ad a térdarthrosis kezelésének három új módszeréről és azok közép-, illetve hosszútávú klinikai eredményeiről.

Bevezetésként a szerzők megállapítják, hogy a múltban a tüneti kezelés (non-steroid gyulladáscsökkentők, fizioterápia stb.) eredménytelensége a panaszok csökkentésben a kórkép gyakorlatilag egyetlen kezelési lehetőségeként az ízületi protetizálást hagyta meg, elsősorban a kifejezetten súlyos, előrehaladott elváltozások esetén. Mégis az utóbbi években három új intraarticularis tevékenység ígéretesnek mutatkozik az arthrosis kezelésében:

1. *Autolog porcszövet-transzplantáció:* A módszer azon betegeknél alkalmazható, akiknél körülírt porcpusztulás áll fenn, elsősorban a femur condylusán, például osteochondritis dissecans esetén. A technika lényege, hogy biopszával 200–300 mg porcszövetet vesznek le az ízfelszínről, arthroszkópos műtéttel. A mintákat laboratóriumi körülmények között enzimatikusan bontják és a chondrocytákat sejttenyésztéssel szaporítják. Egy második műtéttel ezt a szövettenyészetet ültetik vissza a defektus helyére. A műtét gyakorlatilag mikrosebészeti módszernek tekinthető, a tibiáról vett periosteum lebennyel fedik a defekt területet majd ez alá injektálják a tenyésztett porcsejteket. Az Egyesült Államokban publikált 2 éves utánkövetési vizsgálatok a térdfunkciók szignifikáns javulását mutatták, a betegek 86%-ának javult a klinikai státusza.

2. *Autolog osteochondralis graft átültetése:* Ennél a módszernél subchondralis csontot, valamint a fölötte lévő porcborítást tartalmazó, cilindrikus formájú graftokat távolítottak el a térdízület olyan részeiből, amelyek nincsenek terhelésnek kitéve, majd átültették ezeket a porcdefektus területére. Utánvizsgálatok kimutatták, hogy az átültetett porc megtartja hyalin természetét és a köralakú porcszigetek között rostos kötőszövet alakul ki. A szerzők hivatkoznak két tanulmányra, melyekben 57 beteget ellenőriztek 3 évvel a műtét után, ezek 90%-a jó, illetve kitűnő klinikai eredményt mutatott.

Mindkét eddig említett technikánál nagyon fontos, hogy gyakorlatilag normális térdízületi tengelyállás és stabilitás álljon fenn. A betegeknek speciális rehabilitációs programon kell keresztül menniük és általában csak egy évvel a műtét után térhetnek vissza a teljes aktivitáshoz.

3. *A hyaluronsav injekciók:* A kezelés elméleti háttere az, hogy az arthroticus térdízületben a synovialis folyadék viszkozitása és elaszticitása csökken, valamint, hogy ezen betegeknél a hyaluronsav alacsonyabb molekulasúlyú, mint a normál térdízület esetén. Az injekciók célja, hogy visszaállítsuk a synovialis folyadék normális viszkoelasztikus tulajdonságait.

A szerzők egy kanadai multicentrikus tanulmányra hivatkoznak, ahol 458 térdízületben alkalmazták a hyaluronsav injekciókat. A betegek 77%-ának átlagban 8,2 hónappal a kezelés befejezése után lényegesen javult a térdfunkciója, IV-es típusú, súlyos radiológiai elváltozással járó arthrosis esetén is 58%-ban találtak javulást a kezelést követően.

A szerzők konklúzióként megállapítják, hogy ezek az új módszerek jó eredményeket mutattak az arthrosis kezelésében a rövid-, illetve hosszútávú utánkövetések során. Az autolog porcszövet-átültetés, valamint az autolog osteochondralis graft behelyezése javítja a funkciót, csökkenti a fájdalmat, egy speciálisan és óvatosan szelektált beteganyagon. A hyaluronsavval végzett viscosupplementatio előrehaladottabb, súlyosabb arthrosisos térdelváltozások esetén is jó eredményeket hozott a betegek nagy részében.

[Ref.: A publikáció magyar vonatkozása, hogy az autolog osteochondralis graftátültetés, melyek másnéven mozaikplasztikának is hívunk, egyik úttörője, Hangody és munkatársai két közleményére is hivatkozás található az irodalomjegyzékben.]

Than Péter dr.

Intenzív betegellátás

Hiperbárikus oxigén szisztémás gyulladásban... A HBO többé már nem csupán egy mozicsatorna. (Szerkesztőségi közlemény). Slotman, G. J. (Cooper Hospital, Camden, NJ, USA): Crit. Care Med., 1998, *26*, 1932–1933.

Loungo és mtsai ebben a számban a hiperbárikus oxigén (HBO) hatását értékelik egereken zymosannal létrehozott gyulladásos shockban. E tárgyban ez az első közlemények egyike. A szerzők a tünetek mérséklődését, javuló túlélést, csökkent peritonealis leukocytaszámot és exsudatumot, csökkent plasma- és peritonealis NO-metabolit és plasma tumornekrózis faktor (TNF-α) koncentrációt találtak.

A HBO kedvező hatását már évtizedekkel korábban leírták, többek között légembóliában, keszonbetegségben, vérzésben, anaemiában, CO-mérgezésben, gázgangrénában, veszélyeztetett bőrlebeny esetében, os-

teo-radio-nekrózisban, akut traumás és/vagy occlusiv/emboliás ischaemiás károsodásban, sebgyógyulásban, radioaktív lágyrészsérülésben, égésben, akut ischaemiás stroke-ban, gépileg lélegeztetett gyermekeken, akut hallásvesztésben, rheumában, pancreatitisben. Ezek közül randomizált, kontrollált vizsgálatot csak a CO-mérgezés és a krónikus lábszárfekély gyógyulását, a fej-nyak sebészeti osteoradio-nekrózis megelőzését, átültetett bőr életben maradását igazolták.

A HBO ellentmondásos és sokszor suboptimalis klinikai hatékonysága a kórélettani folyamatok hiányos megértését tükrözi.

A HBO besugárzott szövetekben megindítja a capillaris angiogenesist és a fibroblastok szaporodását. Csökkent cerebralis perfusio és reperfusio esetében mérséklődik az agyi vascularis permeabilitás és az agyi véráramlás. Az izomzat ischaemiás-reperfusiós károsodása után csökkenti a gyulladásos leukocytaválaszt, a tüdőben és lépben viszont fokozza a TNF-α secretiót.

Loungo és mtsai munkája fontos lépés a HBO racionális alkalmazása felé. További vizsgálatok kell összefüggést találjanak a gyulladásos mediátorok keringő és peritonealis koncentrációja, valamint a szöveti, microanatomiai hatások és a kimenetel között, HBO hatására. Ezekre az adatokra lehet majd a klinikai alkalmazást építeni.

Incze Ferenc dr.

Hasrafordítás akut légzési elégtelenségben: Egy régi ötlet felélesztése. (Szerkesztőségi közlemény.) Trottier, S. J. (St. John's Mercy Medical Center, St. Louis, MO, USA): Crit. Care Med., 1998, *26*, 1934–1935.

Az akut légzési elégtelenség (ARDS) mortalitása minden erőfeszítés ellenére magas. Számos módszert: extracorporalis oxigenizációt, corticosteroidokat, prostaglandinokat, surfactansot, NO-t kipróbáltak, a kimenetel javulása nélkül. A kezelés alapja a támogató kezelés maradt. Újabban ennek egyik elemét, a gépi lélegeztetés módszereit is megkérdőjelezték. A *hasrafektetés* került előtérbe, mint ígéretes kiegészítő kezelés.

Már több, mint 20 éve leírák. Akkor féltek a szövődményektől és az élettani történéseket sem ismerték. Később bebizonyosodott, hogy biztonságos és az ARDS-es betegek 57–78%-ában javítja az oxigenizációt. Helyreállítja a ventilációs-perfúziós illeszkedést, mert a pleuralis nyomásgrádiens megváltozása által a dorsalis területeken javul a regionális ventiláció, a véreloszlás károsodása nélkül (a korábbi hiedelemmel szemben).

A kérdéssel foglalkozó irodalmat nehéz értékelni a heterogén beteganyag, a bizonytalan beválasztási kritériumok, a hasrafordítás változó időtartama és a vizsgálati csoportok kicsinysége miatt.

E számban *Jolliet és mtsai* 19 súlyos ARDS-es betegen ($PaO_2/F_IO_2 \leq 150$, $F_IO_2 \geq 0{,}6 \geq 24$ óra), kiket szedáltak és relaxáltak, alapos vizsgálatot végeztek. A betegcsoportot szigorúan definiálták és ragaszkodtak a protokollhoz. A betegeket 12 órán át fektették folyamatosan hason – a korábbi vizsgálók 2–6 órás periódusokat alkalmaztak, de az optimális időtartam még nem ismeretes.

Az oxigenizáció önkényesen megválasztott paraméterei alapján válaszolókat ($PaO_2 \uparrow \geq 10$ Hgmm, $PaO_2/F_IO_2 \uparrow \geq 20$): 57% és nem reagálókat: 43% különböztettek meg.

Tizenkét óra múlva a válaszolókat hanyatt fordították és 30 perc múlva ismét megmérték paramétereiket: a PaO_2/F_IO_2 nem változott a hasonfekvéshez képest. Az irodalom ellentmondásos abban, hogy az oxigenizáció hogyan viselkedik a visszafordítás után, s a talált viselkedésre nincs magyarázat.

Valamennyi beteget naponta újra hasrafordították, s a kezdetben válaszolók 71%-a, a nem reagálók 25%-a válaszolt pozitívan. Sem a kezdeti válaszból, sem egyéb paraméterekből nem lehetett következtetni a későbbire. (Egy újkeletű vizsgálat szerint a kiinduló thoracoabdominalis compliance lenne prediktív paraméter.)

A közlemény alátámasztja a hasrafordítás biztonságosságát. Nem befolyásolja sem a haemodynamicai, sem a lélegeztetési paramétereket. A hasrafektetett betegek ápolását is jól begyakorolták és megtartották az előzetesen kidolgozott protokollt.

87%-os mortalitásuk nem meglepő, figyelembe véve a sok immundeficiens, fertőzéses eredetű és vazóaktív szereket igénylő ARDS-es beteget.

A tanulmány hiányossága a kis betegminta. Nem lehet tudni, hogy adataik alkalmazhatók-e minden ARDS-es betegre? Nem tértek ki a ventiláció/perfúzió illeszkedését befolyásoló szerek hatására sem (vazóaktív és bronchodilatator drogok).

A válaszolók aránya és az oxigenizáció javulása hasonló a NO-belélegeztetés hatásához.

Az alapkérdés: a hasonfekvés élettani előnye megnyilvánul-e a kimenetel javulásában? Először ezt kellene tisztázni, mielőtt általánosan bevezetnék. Az ápolási kultúra alkalmazkodása és a pénzügyi háttér biztosítása további kihívások.

Incze Ferenc dr.

Transzfúzió

Tünetmentes donortól származó vérkészítmények transzfúzióját követő Babesiosis esetek. Dobroszycki, I. és mtsai (Departments of Pediatrics and Pathology, Bronx-Lebanon Hospital Center, Bronx, NY, USA): JAMA, 1999, *281*, 927–930.

A babesiosis kullancs (Ixodes dammnini) útján terjed, főleg állatokban fordul elő, de néha az emberben is. Kórokozója intraerythrocytaer protozoon, a Babesia microti (Észak-Amerika). Reservoirja az északi fehérfarkú szarvas. Tünetmentes is lehet a fertőzés, de súlyos (láz, hemolitikus anémia, hemoglobinuria, vesekárosodás), néha halálhoz vezető formái is előfordulhatnak, különösen splenectomizált, idős, vagy immundeficiens betegeknél. A fertőzésre a kora- és újszülöttek különösen veszélyeztetettek a lép éretlensége miatt. Fertőződés esetén kombinált gyógyszeres (p. os quinine + iv. clindamycin, sz. e. atovaquone és azithromycin) kezelés indokolt. A tünetmentes parazitémia évekig fennállhat. A babesiosis a transzfúzióval átvihető második leggyakoribb parazita-fertőzés. A kórokozó fertőzőképessége a vérbanki tárolás alatt is megmarad. A fertőzés a vörösvérsejtet (vvs) tartalmazó készítményekkel (vvs, thrombocytakoncentrátum) vihető át. Az átvitel kockázata 1/1 millió vvs-egység (USA).

A szerzők 6 beteg egyetlen donor egyszeri donációjából származó vér-

készítményekkel történt babesiosis átviteléről számolnak be. A diagnózist laboratóriumi tesztekkel: vérkenet/vastagcsepp vizsgálattal (malária kizárása), immunfluorescens antitest assay-vel (IFA), állatoltással és parazita-DNA PCR (polimerase chain reaction) módszerrel igazolták. A legelsőként fertőzött és tüneteket mutató beteg egy 44 napos, vvs-transzfúzióban részesült csecsemő volt, akinél a transzfúziót követő 22. nap múlva láz, leuko- és thrombopenia alakult ki. A laboratóriumi vizsgálataik babesiosist igazoltak, mely csak emelt dózisú kombinált gyógyszeres kezésre javult (a vérkenet 4 nap múlva, a PCR eredménye 3 hét múlva vált negatívvá). Az anya útján létrejövő fertőződése kizárható volt.

A donor babesiosis-endémiás területen lakott és véradását megelőzően 3–4 hónappal vadászaton vett részt, véradásakor tünetmentes volt. A transzmissziót követő kivizsgálásakor kullancscsípésre nem emlékezett, a vérkenete negatív, a B. microti IFA titere magas, a PCR-DNA pozitív, a Borellia burgdorferi vizsgálat negatív volt.

A donor véréből még öten kaptak transzfúziót (3 éretlen újszülött és egy 70 éves politranszfundált beteg vvs-készítményt és egy 11 éves tumoros beteg thrombocytatranszfúziót). Fertőzésük tünetmentesen zajlott, csak az első betegen észlelt tünetek után keresték meg az adott donációval összefüggő betegeket. A babesiosis fennállását a laboratóriumi eltérések igazolták, melyek a gyógyszeres kezelésre negatívvá váltak.

Transzfúziót követő lázas, hemolitikus tünetek észlelésekor, különösen az endémiás területeken, gondolni kell babesiosisra. A gyors diagnózis fontos, mert a kórokozó jól reagál az antibiotikumokra és kezelés nélkül a rizikócsoportba tartozó betegek halálához vezethet.

[Ref.: Egy donor több recipienst is veszélyeztethet, ezért fontos a donációt megelőző körültekintő anamnézis, illetve a transzfúzió indikációjának gondos mérlegelése. Fertőzésátvitel esetén elkerülhetetlen a donor visszahívása, célzott kivizsgálása és az adott donációból részesült valamennyi recipiens célzott vizsgálata.]

Tápai Katalin dr.

Terápiás kérdések

Az angiogenezisek terápiás befolyásolása. Jaeger, T. M., Knoll, M. R., Sturm, J. W. és mtsai (Chirurgische Klinik, Klinikum Mannheim gGmbH. Universitätsklinikum, Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 68135 Mannheim, NSzK): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 121–123.

Az angiogenezis fogalom az erek újraképződését jelenti. A neovascularisatiót különböző mediátorok váltják ki és irányítják, amelyeket monociták, makrofágok és tumorsejtek választanak ki. Az angiogenetikus stimulust (pl. hypoxia) követően a proliferálódó endothelsejtek migrációja és inváziója következik be, ami végül egy új kapilláris struktúra kialakulásához vezet.

A következőkben néhány aktuális és ígéretes terápiás lehetőségről számolnak be angiogenetikus és antiangiogenetikus készítményekkel. A bemutatott koncepció nagyrészt már klinikai gyakorlatban is alkalmazható.

Tumorkezelés az angiogenezis gátlásával.

A tumorangiogenezis elengedhetetlen a tumornövekedéshez, a progresszióhoz és végezetül a metasztatizáláshoz. Antiangiogenetikus anyagok a tumornövekedést gátolhatják és sokoldalú antineoplasztikus terápiás lehetőséget tartogatnak a jövőnek.

Az első angiogenezist gátló anyag a Fumagilin szintetikus analógja volt, melyet az Aspergillus fumigatus freseniusból nyertek (a továbbiakban AGM-1470, később TNP-470-nek nevezték): Az endothelsejtek sejtciklusának blokkolása a TNP-470-el az állatkísérletek során ígéretesnek bizonyult (vesesejtcarcinoma és pankreascarcinoma kezelése során). Több sejttípus által előállított fehérje (Vascular endothelia growth factor) (VEGF) ellen alkalmazott antitest szintén okot ad a reménykedésre. A két VEGF receptor [KDR (kinase insert domain receptor) és flt-1 (fms-like tyrosine kinase)] gátlása az endothelsejt-proliferációt csökkenteni tudta. Genentech cég (CA, USA) által először bemutatott antitest időközben már kereskedelmi forgalomba került.

Angiogenetikus blokád által rekombinált Angiostatinnal állatmodelleknél különböző metasztatikus daganatokat tudtak megállítani a növekedésben. Ez a dinamikus egyensúly a sejtelhalás és proliferáció között a tumormennyiség növekedése nélkül addig marad fenn, amíg az Angiostatinnal való kezelés tart.

A klinikai gyakorlatban hosszan kipróbált készítmények antiangiogenetikus hatásuk miatt újból a figyelem középpontjába kerültek. A nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) pl. coloncarcinoma sejtekből vett endothel-kultúrákban egyértelmű antiangiogenetikus hatást mutatnak, amely cyclooxygenáz gátlására vezethető vissza (22).

A tapasztalatok azt mutatják, hogy a tumornövekedés egyértelműen csökken, sőt a daganat mikroszkopikus nagyságra zsugorodik. Természetesen – és ez az eddig rendelkezésre álló készítmények korlátja – nem következik be egy komplett remisszió. A tumor tehát nem „gyógyul meg", de az angiogenezis gátlása által növekedése hatásosan csökkenthető.

Ischaemiás szövetek revascularisatiója angiogenezis által.

Az angiogenezisnek vannak olyan formái is, amelyek terápiásan a fentiekkel ellentétben kívánatosak. Ezért használják egyre inkább az angiogenezist-elősegítő készítményeket az érkárosodásoknál, ahol kollateralizáció által a krónikusan ischaemiás területek perfúziójának javulása érhető el.

Ezek a feltételezések időközben már konkretizálódtak és már a klinikai mindennapokban is alkalmazzák perifériás és myocardialis ischaemiáknál. Miután az angiogenetikus anyagok hatékonysága a kollaterális képződés területén gyorsan kimutatható volt, ezeknek a hatóanyagoknak az ischaemiás területekre való eljuttatása fontos problémává vált.

Egy lehetséges megoldás a VEGF stimulálására a Plasmid-DNS intramuscularis alkalmazása. A VEGF forszírozott expressziója által indukált angiogenezis kielégítő volt, ezáltal a kollateralizáció angiográfiával kimutathatóan nőtt és a perfúzió javult (1).

Egyetlen komplikáció az érintett végtag átmeneti oedemája volt. Ez a VEGF áteresztőképességet növelő hatásával magyarázható (vascular permability factor). Szívkoszorúérbetegségnél az angiogenetikus ágens (cDNS VEGF121) közvetlenül a szívizomba való juttatása a myocardialis

perfúzió fokozódásához vezetett, mely a terheléses EKG során is kimutatható volt.

Alternatív alkalmazási formát kínált a Collateral Therapeutics cég (CA, USA). Egy angiográfiás katéteren keresztül humán adenovírus intraarteriás alkalmazását tették lehetővé, ami az angiogenetikus növekedési faktort FGF-5 (Fibroblast Growth Factor 5) exprimálta. Itt is megfigyelhető volt a kollaterális képződés, ami a myocardialis oxigénellátást javította.

Sepa György dr.

Számítógépes támogatás a gyógyszeradagok meghatározásához: Rendszerezett áttekintés és metaanalízis. Walton, R., Dovey, S., Harvey, E. and Freementle, N. (Practice Research Group, University of Oxford, Oxford, OX3 7LF, UK): BMJ, 1999, *318*, 984.

Az optimális gyógyszeradagok meghatározása különösen a szűk terápiás sávval rendelkező készítményeknél gyakorta nehézséget okoz. Az adagok titrálása időigényes, a betegtől származó adatok értékelése és a dózisok kiszámítása nem mindig megalapozott.

A gyógyszerterápiás döntések minősége javítható számítógépes módszerek alkalmazásával. A közlemény az egyénre szabott adagok meghatározására kifejlesztett konzultációs programok hatékonyságát elemzi a Cochrane együttműködésnek megfelelő rendszerezett áttekintés és metaanalízis formájában. A feldolgozott közleményeket a szerzők a Medline és Embase adatbázisokból, valamint a Therapeutic Drug Monitoring folyóiratban 1966 és 1996 áprilisa között publikált anyagokból választották ki. A vizsgált publikációk szerzői a teofillin, warfarin, heparin, nátrium-nitroprusszid, lignocain, oxytocin, fentanyl, mindazolam és aminoglikozid típusú antibiotikumok számítógéppel segített adagolásával kapott eredményeket hasonlították össze a készítmények szokásos adagolása során nyert tapasztalatokkal, amikor a kezelőorvos nem vehetett igénybe számítógépes támogatást. A feldolgozott 23 összehasonlító vizsgálat közül 16 történt randomizált elrendezés szerint, a többinél az egyes betegeket egymást követően mindkét módon kezelték.

A számítógépes konzulensek általában a készítmények egy kompartmentes farmakokinetikai modelljére támaszkodtak, de a fentanyl esetében a készítmény szervezeten belüli sorsát egy háromrekeszes kinetikai modellel írták le. A programok tartalmazták a kinetikai paraméterek populációs (tipikus) értékeit, lehetővé tették egyéni célszintek kijelölését, elvégezték a modell illesztését a beteg mért plazmaszint adataira és végül meghatározták a kijelölt célok elérését biztosító gyógyszeradagokat. A két kezelés-tervezési technikával kapott klinikai eredmények készítményenként és megfigyelt változók szerint eltérően alakultak. Hat vizsgálatban (pl. asztma és infekció kezelése, műtét utáni fájdalomcsillapítás) a számítógéppel tervezett adagokkal lényegesen kedvezőbben alakult a betegek terápiás válasza.

A számítógéppel vezérelt oxytocin infúzió nyomán kevesebb császármetszéses szülésre volt szükség. A megfelelő számítógépes program használata során a betegeket magasabb teofillin adagokkal lehetett kezeli, ugyanakkor az iv. anesztéziában alacsonyabb fentanyl dózisokkal sikerült biztosítani a kívánt hatást. A postoperatív vérnyomás-szabályozás során azt találták, hogy a számítógépes programmal kezelt betegeknél szignifikánsan magasabb azok száma, akiknél a mért hatás (és nátrium-pruzid plazmaszint) a kijelölt céltartományban alakul. Nyolc vizsgált eset közül 6-nál javult a terápiás válasz időbeli dinamikája.

A számítógéppel tervezett antikoaguláns kezelés nyomán lényegesen rövidebb idő alatt lehetett elérni a kívánt alvadási idő értékét. Hat vizsgálat közül 4 esetben csökkent a nem kívánatos mellékhatások száma (pl. teofillin és fentanyl adás). Az egyedi vizsgálatok tapasztalatait a szerzők metaanalízissel összegezték. Ezt az tette lehetővé, hogy a hatás mértékét a szórás egységében fejezték ki, ezáltal a kapott érték függetlenné vált az eredeti mérési egységtől és hatás nagyságától. 671 beteg adataitól megállapítható, hogy a számítógéppel tervezett adagokkal: 1. szignifikánsan magasabb gyógyszerszintek érhetők el [hatásmérték 0,695%-os megbízhatósági tartomány (0,36–1,02)], 2. a kívánt hatás rövidebb idő alatt érhető el [hatásmérték 0,44 (0,17–0,71)], ugyanakkor 3. nincs szignifikáns eltérés a két módszerrel meghatározott teljes gyógyszeradagok és a jelentkező mellékhatások számában. Ezek az összesített tapasztalatok világosan mutatják, hogy a klinikusok gyakran túlzott óvatosságból szubterápiás adatokat alkalmaznak ezzel szemben az adott betegre illesztett modell ismeretében magasabb gyógyszerszintek biztosíthatók és lerövidíthető a hatás eléréséhez szükséges idő is anélkül, hogy ez együtt járna a nem kívánt mellékhatások számának emelkedésével.

A legjelentősebb javulást egyébként a klinikus által felügyelt automatikus gyógyszeradagoló pumpák alkalmazásánál figyelték meg. A levont következtetések kórházi (akut) betegellátásra vonatkoznak, de egyben azt sugallják, hogy a számítógéppel segített adagolás-tervezés az alapellátásban is jelentős eredményeket hozhat.

A konzultációs programok használatát különösen megkönnyítheti az a tény, hogy a legtöbb alapellátási információs rendszerben már megtalálhatók a beteg azon adatai (pl. testtömeg, nem, kor, vese- és májfunkció stb.), melyek az induló egyéni adagok meghatározásánál alapvető szerepet játszanak. Természetesen a szélesebb körű elterjesztés előfeltétele, hogy a hatékonyságot kellő bizonyítékok támasszák alá, melyek közül nem hiányozhatnak a kapcsolódó költség/hatékonyság számítások sem.

Deutsch Tibor dr.

A prevenció kérdései

A hormonpótló kezelés és a kardioprotekció időseknél. Pines, A., Kessel, H., Mijatovics, V. és mtsa (Dept. of Medicina „T", Tel-Aviv Sourasky Medical Center, 6 Weitman S-crut, Tel-Aviv 64239, Izrael): J. R. Soc. Med., 1998, *91*, 475–478.

Mivel a 60 év feletti nők halálozásának legfontosabb okai a koszorúérbetegségek (CAD), az ezek rizikófaktorait csökkentő lehetőségeket éppúgy figyelembe kell venni nőknél, mint férfiaknál. Így a már ismert faktorok mellett (dohányzás, diéta, koleszterin, magas vérnyomás, cukorbetegség, fizikai aktivitás) manapság

az érdeklődés a hormonpótló kezelés (HRT) kardioprotektív sajátosságainak megismerésére és megértésére irányul. Az ösztrogének szerepet játszhatnak még az érfal felépítésében, a nitrogénmonoxid (NO) és más vazodilatátor anyagok szintézisében, a vazokonstriktor anyagok szintézisének gátlásában, ami vazorelaxációhoz és a véráramlás, valamint a szöveti perfúzió növekedéséhez vezet. Számos tanulmány kimutatta az ösztrogén kedvező hatását a cardiovascularis rizikófaktorokra a lipidek és lipoproteinek, a Lp (a), a homociszteín szint, a hemosztázis és az inzulin-szénhidrát kapcsolaton keresztül, ugyanakkor a HRT vérnyomás hatását illetően a kérdés még ellentmondásos.

A *HRT idősebbeknél* való alkalmazása – az adatok csekély száma miatt is – bonyolultabb kérdés, egyrészt mert a HRT-t a fiatalabb korosztályokhoz képest ritkábban használják (15–20%, ill. 5–7%), másrészt a HRT-hoz való complience szintje alacsony, a használatát kevés 65 év feletti nő folytatja (a 65 évesek 17%-ról 20 év alatt 4%-ra csökken). A gyógyszer elhagyásának fő okai a szükségesség érzésének hiánya (31%), a mellékhatások (16%) és egy másik orvos eltérő véleménye (13%) volt.

A legnagyobb eddig publikált *primer prevencióval* kapcsolatos sorozat a Nurses's Health Study volt az USA-ban, amelyben 60 000 postmenopausalis nő vett részt. Itt a nagyobb coronaria eseményekkel kapcsolatos relatív rizikó 0,6 volt az ösztrogént szedőknél és 0,4 az ösztrogén-progesteront szedőknél a nem szedőkkel való összehasonlításkor. A stroke-kal kapcsolatos rizikó nem változott HRT alkalmazásakor. A HRT jótékony hatása 60 évesnél idősebb nőknél ugyanolyan mértékű volt, mint a fiatalabbaknál, ugyanakkor az akut infarktusos betegek korábbi HRT szedésével kapcsolatosan, bár túlnyomórészt kedvező (akár 50%-kal jobb) hatásokat írtak le, ellentmondó eredményeket találtak. Más vizsgálatok a CAD miatti mortalitás rizikójaként 0,4–0,8-t találtak a valaha hormont szedők között. Egy újabb közlés a CAD és a stroke rizikófaktorainál a fiatalab nőkhöz hasonlóan jobb lipidprofilt, alacsonyabb fibrinogént, VII. faktort és inzulint, csökkent bal kamrai tömeget, vékonyabb arteria carotis falat, ritkább stenosist talált.

A *szekunder prevenciót vizsgálva* túlélt AMI kohorsznál a hormonszedők esetén 0,6 volt a rizikója a reinfarktusnak és 0,5 az összmortalitásnak. Egy másik esetben angiográfiával bizonyított coronariasclerosisos nőknél a HRT-val volt kedvezőbb a túlélés (0,8), különösen a súlyosabb koszorúér-betegségnél. Ehhez hasonló eredményt találtak coronaria arteria bypass graft utáni túlélés vizsgálatánál is. A coronaria angioplasztika következményeit vizsgálva a cardiovascularis események (mortalitás, vagy reinfarktus) kisebb gyakoriságát találták a HRT-s nőknél. Sajnos a tanulmányok egy része, amelyek kardioprotektív hatásra utalnak, nem elemzi külön az idősebb korcsoportokat, így egy jól megtervezett, prospektív, kettős vak, placebo-kontrollált, hosszú távú vizsgálat mind a primer, mind a szekunder prevencióval kapcsolatban még várat magára. Ebben segíthetnek a National Health Institute által szponzorált Women's Health Initiative primer és a Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) szekunder prevencióval kapcsolatos vizsgálatai.

Mindezek alapján a CAD beteg vagy magas rizikójú nők hormonpótlása – a lehetséges előnyöket és kockázatokat egyénileg mérlegelve – idősebb korban is javasolható: bármely életkorban elkezdhető és a legtöbb esetben akár élethossziglan is adható. Ugyanakkor, mivel az előny az egészséges, korai posztmenopauzális nőknél alacsonyabb lehet, azt javasolják, hogy a tünetmentes, illetve a CAD vagy osteoporosis rizikónélküli nők a HRT-t ne a menopauza kezdetén, hanem inkább 60 év felett kezdjék el, hogy a maximális kardioprotektív hatást akkor érjék el, amikor a CAD a leggyakoribb, csökkentve a hosszú távú HRT-hez kapcsolódó rizikót.

Juhász András dr.

Colorectalis adenomák megelőzése kalciumpótlással. Baron, J. A., Beach, M., Mandel, J. S. és mtsai. Calcium Polyp Prevention Study Group (Department of Medicine, Lebanon, USA): N. Engl. J. Med., 1999, *340,* 101.

A colorectalis tumorok száma világszerte emelkedik, az Egyesült Államokban e megbetegedés a tumoros halálozás 3. helyét foglalja el. A colorectalis adenomák etiológiája és patogenezise a kiterjedt experimentális és klinikai vizsgálatok ellenére ismeretlen. Az elmúlt évek epidemiológiai vizsgálatai alapján felmerült annak lehetősége, hogy diétás kalciumbevitellel csökkenthető a colorectalis adenomák kialakulásának valószínűsége. A feltételezett mechanizmus szerint a kalcium a bélnyálkahártyára proliferatív és karcinogén hatású epesavak megkötése révén fejtené ki preventív hatását. Kísérletes eredmények azt mutatják, hogy a kalcium azon vastagbéltumorok kialakulását akadályozza, melyekben a K-ras onkogén mutációja kimutatható. A rendelkezésre álló epidemiológiai adatok ellentmondásosak: míg egyes szerzők a diétás kalciumbevitel preventív hatását mutatták ki, addig mások nem találtak összefüggést a colorectalis adenomák gyakorisága és a kalciumbevitel között.

Baron és mtsai 913 beteg részvételével randomizált, multicentrikus, kettős-vak vizsgálatot végeztek annak a kérdésnek a tisztázására, hogy vajon a diétás kalciumbevitellel csökkenthető-e a vastagbéltumorok kialakulásának valószínűsége. Valamennyi betegükben a kalciumkezelést megelőző 3 hónapon belül colonoscopia során eltávolított és szövettanilag igazolt vastagbéladenomát találtak. A betegek random elrendezésben placebót vagy 3 g (1200 mg elemi kalcium) kalcium-karbonátot kaptak, majd egy és négy év múlva kontroll colonoscopiás vizsgálattal értékelték a kezelés hatékonyságát, az adenoma recidívák előfordulásának gyakoriságát.

A vizsgálat eredménye szerint a kalciumkezelésben részesült betegekben a colorectalis adenomák ismételt kialakulásának kockázata szignifikánsan kisebb volt. Már az első colonoscopia során (kb. 9 hónappal a kezelés megkezdését követően) jelentősen kevesebb vastagbéladenomát találtak a kezelt csoportban, később a kezelés hatása lényegesen nem növekedett. A kalcium toxikus mellékhatását nem észlelték. A diétás kalciumpótlás adenoma recidívát csökkentő hatása azonos volt a vastagbél flexura lienalis előtti és mögötti szakaszán. Az adatok azt mutatják, hogy a kalcium kezelés hatása a kisebb adenomákra (<5 mm) kifejezettebb volt, mint a nagyobbakra, azaz az előrehala-

dott vastagbélneoplázia esetén a kalciumpótlás hatékonysága csökkent.

A tanulmány nagy érdeme, hogy bizonyította a nem toxikus és olcsó, egyéb megbetegedés (pl. osteoporosis) kezelésére is alkalmas kalciumkarbonát pótlásának jelentőségét a vastagbéladenomák recidívájának csökkentésében. Az alapos, jól megtervezett vizsgálat a kalciumkarbonát kezelés kockázat-haszon mérlegének kedvező alakulását támogatja.

Takács Tamás dr.

Iatrogén ártalmak

Heparin indukálta thrombocytopenia. Iatrogén katasztrófa. Dupont, E. L., Gahtan, V. és Mils, J. L. (Univ. of South Florida, Dept. of Surgery, Tampa, Florida, USA): Vasc. Surg., 1999, *33*, 43–49.

Heparin adása során kétféle thrombocytopenia alakulhat ki, az I. típus kb. 25%-ban fordul elő 2–15 nappal a terápia megkezdése után. A thrombocytaszám ritkán esik 100 000/mm^3 alá és nem teszi szükségessé a heparin felfüggesztését, szorosabb ellenőrzést viszont igen. Nagyobb jelentőségű a heparin indukálta II. típusú thrombocytopenia, amelyet „white clot syndrome" néven is ismerünk. Ez 0,6–10%-ban fordul elő, 30% körüli a mortalitás kockázata és 20% körüli az amputáció rizikója. 6–12 nappal a terápia megkezdése után jelentkezik és jellemző rá, hogy a thrombocytaszám jelentősen 100 000 mm^3 alá esik. Thromboemboliás szövődmények alakulnak ki, extrém esetekben végtaggangreanák is és a kórlefolyás időben való fel nem ismerése esetén gyakran halálos is lehet.

A floridai szerzők 3 betegük kórtörténetét ismertetik, akiken II. típusú heparin indukálta thrombocytopenia alakult ki, s 2 betegüket el is vesztették, a harmadik beteg significans agyi defektussal jött rendbe. Az első beteg 53 éves férfi volt, akinek aortocoronariás bypass műtéte során 7 napos heparinizáció történt, majd akut graft elzáródás miatt thrombectomia vált szükségessé. A heparinterápiát folytatták, a kezdeti normális thrombocytaszám 12 nap alatt 32 000 mm^3-re csökkent, ekkor mindkét lábon, valamint a bal kéz ujjain kiterjedt gangraenák alakultak ki. A heparinterápiát ugyan abbahagyták és a kezelést warfarinnal és ancroddal (defibrináló kígyóméreg) folytatták, de a folyamat súlyosbodását nem tudták megakadályozni és a beteget elveszítették. A második beteg 73 éves férfi volt, akin ugyancsak aortocoronaria bypass műtét történt. Ez a beteg is heparinkezelésben részesült, 9 nappal a kezelés indításától számítva alakult ki a bal kézen fájdalmas gangraena, amely részleges ujj eltávolításokat tett szükségessé. A thrombocytaszám a heparinterápia alatt 34 000 mm^3-re csökkent, a kihagyás után 1 hét alatt normalizálódott. A beteg szellemileg mérsékelten leépülve távozott az intézetből. A harmadik beteg 36 éves fekete nőbeteg volt T-sejtes leukaemiával, akinek a bal vena subclaviába chemotherapia miatt katétert helyeztek, ezen keresztül intermittáló heparin-medikációban is részesült. A chemotherapia 15. napján trombotizálódott a vena subclavia, ekkor állandósították a heparinkezelést és a katétert eltávolították. Bal oldali stroke alakult ki az arteria carotis ágaira kiterjedő thrombosis következtében. Ekkor a thrombocytaszám 21 000 mm^3 volt. A következő napon a jobb femoralis arteria is elzáródott és thrombectomiára volt szükség. Kiterjedt „fehér alvadékot" távolítottak el. A chemotherapia mellett ekkor vetődött fel a heparin thrombocytopeniát okozó szerepe is és ezért a további kezelést dextrannal és warfarinnal folytatták. Két hónap múlva azonban az asszony (alapbetegsége következményeként is) meghalt.

Az esetismertetések arra hívják fel a figyelmet, hogy a heparinterápia alkalmazása során rutinszerűen, 2–3 naponként kell ellenőrizni a thrombocytaszámot, s így lehet esetleg elkerülni a későbbi súlyos, olykor fatális szövődményeket.

Iványi János dr.

Vízhajtók és veserák. Schmieder, R. (Medizinische Klinik IV/4 Universität Erlangen-Nürnberg, Breslauer Str. 201, 90471 Nürnberg, NSZK): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 410.

A diuretikumok a szívelégtelenség, veseelégtelenség és hipertónia terápiájában kulcsfontosságúak. Az American Journal of Cardiology áprilisi számában megjelent közleményben a hypernephroma és a vízhajtókezelés összefüggéseiről olvashatunk. 1996 és 1998 között, összesen 1 226 229 beteg adatait értékelték.

Diuretikumot szedő nőkben 2,01-szeres, férfiakban 1,69-szeres volt a veserák előfordulása a vízhajtókat nem szedő betegekkel összehasonlítva. Ismert tény azonban, hogy a hipertónia önmagában is növeli a vese malignus megbetegedéseinek rizikóját. A két adat egymástól nehezen választható el. Nem tudjuk még, hogy a diuretikumoknak önálló oki szerepük van-e, sőt a patogenezis is ismeretlen. A hipertenziót, túlsúlyt és dohányzást kiküszöbölve a rizikó növekedése csak 15 évnél hosszabb, 50–100 mg hydrochlorothiazid adás esetén igazolható, s ma a kombinációknak köszönhetően ennél lényegesen kisebb dózist alkalmazunk. *[Ref.: Amerikai ajánlás: 25 mg/nap.]*

A diuretikumok pontosabb szerepének tisztázására további vizsgálatok szükségesek.

A tanulmányok befejeződéséig, a középkorú, elhízott, dohányzó nőkben a hipertónia és szívelégtelenség kezelésében más gyógyszercsoportokat (pl.: Az ACE-inhibitorokat) részesítsünk előnyben.

Vaslaki Lajos dr.

Képalkotó eljárások

A tuberculum maius humeri occult törése. Röntgen- és MR-képek elemzése. Mason, B. J., Kier, R., Bindleglass, D. F., AJR: 1999, *172*, 469–473.

A humerus tuberculum maius törésének leggyakoribb oka lehet hirtelen erős rántás, vállficam vagy erőltetett abductio során a tuberculumnak az acromionhoz való direkt ütődése. Leggyakrabban síbalesetek során jön létre a dislocatio nélküli vagy minimális dislocatióval járó, nem darabos tuberculum maius törés. Ezen típusú törések a hagyományos röntgenfelvételeken észrevétlenek maradhatnak, s ez befolyásolhatja a betegek további kezelését.

A klinikai tünetek (csökkent abdukció, nehezített kirotáció) hasonlóak a rotátorköpeny sérüléséhez. A szerzők két év alatt elvégzett 712 váll MR-vizsgálatot tekintettek át,

mely során 12 esetben (8 ffi, 4 nő, átlagéletkor 41 év) találtak tuberculum maius törést. Tizenegy beteg számolt be korábbi vállsérülésről, melyet többirányú, hagyományos röntgenfelvétellel vizsgáltak az MR-vizsgálatot megelőzően 1–72 nappal, de a beküldő ovosok szerint a felvételek egyértelmű törést nem igazoltak. Egy beteg nem említett sérülést, így röntgenfelvétel sem készült.

A betegeket a típusos klinikai kép alapján rotátorköpeny-sérülés gyanúja miatt küldték MR-vizsgálatra, melynek során a tuberculum maius törésére derült fény. Tíz betegnél a letört darab 0–3 mm, 2 betegnél 5 mm cranialis irányú dislocatióját észlelték, dorsalis irányú elmozdulást egyetlen esetben sem láttak. Mind a 12 esetben észlelték a m. supraspinatus distalis inának eltérését, 7 esetben annak részleges szakadását, 5 esetben tendinosisát. Három betegnél a m. infraspinatus részleges szakadása ábrázolódott. Egyetlen betegnél sem észlelték azonban a rotátorköpeny teljes szakadását. Nyolc beteg konzervatív therapia alkalmazásával gyógyult (immobilizáció, fizicotherapia, steroid injectio), 1 beteget nem tudtak követni, 3 beteg továbbra is panaszos volt. E utóbbiaknál arthroscopos beavatkozásra volt szükség.

A klinikai adatokat, első röntgenfelvételeket, MR-képeket és a sebészi beavatkozás során észlelteket retrospective értékelték. Mindezek ismeretében musculosceletalis radiológiával foglalkozó specialisták a kezdeti röntgenfelvételeken 11-ből 9 esetben (82%) felismerték a tuberculum maiuson a minimalis dislocatióval járó vagy dislocatio nélküli törésre utaló elváltozásokat. A tévedések oka 2 esetben a felvételek technikai hiányossága, 3 esetben feltehetően a nehezített kirotáció miatti atípusos helyzet lehetett. Emiatt 1 esetben retrospective sem volt felismerhető a törés. További 5 esetben a jó technika és beállítás ellenére is csak a végső diagnosis tudatában lehetett felismerni a törést, 1 esetben pedig még ekkor sem.

A minimalis dislocatióval járó, nem darabos tuberculum maius törés hagyományos röntgenfelvételen való korai felismerésével elkerülhető az arthroscopos beavatkozás, ill. a drága MR-vizsgálat elvégzése. Ezekhez a törésekez a rotátorköpeny részleges sérülése társulhat, ezért az erre gyanús klinikai tünetek észlelésekor fontos a tuberculum maius alapos, gondos vizsgálata.

Juharos Ágota dr.

Igazságügyi orvostan

Kábítószerélvezők, akik meghalnak letartóztatáskor, vagy a fogdában. Karch, S. B. és Stephens, B. G. (Office of the San Francisco Medical Examiner, 850 Bryent Street, San Francisco, CA 94103, USA): J. R. Soc. Med., 1999, *92*, 110–113.

Nagy-Britanniában 1997-ben 57 személy halt meg fogdában. Ez 0,1 százezrelék a lakosság halálozásában. A fogdákban történő halálozás Nagy-Britanniában elsősorban öngyilkosságból fakad, az USA-ban pedig kábítószer eredetű problémák okozzák. Az öngyilkosságok egy része megelőzhető, míg a drogokkal összefüggő halálozással nehezebb a helyzet.

A halálesetek a letartóztatáskor, a szállításkor, az elzárás első 12 órájában, az elzárás 12. óráján túl, valamint sokkal későbbi időszakban következhetnek be, felosztásuk szerint másmás ok folytán. A drogokkal kapcsolatos halálozás egy része elkerülhetetlen. A drogterjesztőknek, akik a letartóztatáskor lenyelik a bizonyítékot, nagy esélyük van a halálozásra. Nem előzhető meg az idülten igen nagy dózisban drogfogyasztók halálozása sem. Ezekkel ellentétben az elvonási tünetegyüttes, az öngyilkosság és egyéb természetes halálokok zömükben megelőzhetők.

A *bodypackerek* heroint vagy kokaint nyelnek le vagy rejtnek testüregeikbe, fél kilogrammot is elérő masszív mennyiségben. Ha felfedezik a csempészetet, orvosi felügyelet alá kell helyezni őket.

A *bodystuffing* esetében a lebukáskor nyelik le a bizonyítékot, többnyire crack kokaint. Az eredmény attól függ, mennyire kezelték bikarbonáttal a kokaint. Ha nem, rapidan felszívódva súlyos, akár halálos mérgezést okoz.

Amennyiben a csempész krónikus drogfogyasztó, nagyon magas vérkoncentrációt is kibír, míg a hozzá nem szokottak a típusos mérgezési tünetek között gyakran meg is halnak.

Nagyon fontos, hogy ezen esetekben az elfogottat ne börtönbe zárják, hanem kórházban, orvosi megfigyelés mellett őrizzék.

Egy másik veszélyes kórforma a hosszú időn keresztül nagy dózisban stimulánsokat fogyasztók delíriuma (excited delirium). Pszichotikus tünetek, nagyfokú erőszakos agitáció, ma-gas láz, végül keringési elégtelenség jellemzi. Előfordul, hogy az otthon, egyedül tartózkodó droghasználó lesz rosszul, a kiérkező rendőrség a pszichotikus agitációban találja és nem ismerik fel, hogy közel végállapotban van a páciensük. Többnyire 6–8 rendőr és kényszerítő eszközök szükségesek a megfékezéshez. Mire földre teperve megfékezik, gyakran meghal az ilyen beteg. A boncoláskor rhabdomyolysis, szívnagyobbodás, szívizomhegesedés, tüdővizenyő, a holttest hipertermiája, az agyszövet magas benzoylecgonin tartalma észlelhető. Mindig felmerül a rendőrségi beavatkozás és a halál közötti okozati összefüggés, de az alapos vizsgálódás megelőzheti ezeket az indokolatlan vádaskodásokat. Amíg nem értették ennek delíriumnak a patomechanizmusát, a pozicionális asphyxiára vezették vissza, tévesen, ezeket a halálokat.

Ma már ismert a kokain delírium jellege, de emellett kísérletesen is bizonyították, hogy a megbilincselés, a capsicum és CS-gáz spray nincs összefüggésben a rendőrségi eljárás során bekövetkezett halálozással. A jelenlegi álláspont az hogy az agresszív, agitált befogottakat kórházban és nem börtönben kell elhelyezni valamint rendőrségi kocsiban sem szállíthatók. Probléma, hogy a mentők viszont ennyire agresszív beteg szállítását nem szokták vállalni. Mindenesetre a beteg szoros felügyeletét biztosítani kell. A betegállapot lényegének bizonyításához a hőmérsékletét tizedes pontossággal regisztrálni kell már a beszállításkor is.

Halál esetén nagyon fontos a maghőmérsékletmérés, a sérülések, vagy hiányuk fotografikus rögzítése, a leletek vagy hiányuk rendkívül pontos dokumentálása. Ezek közé tartozik például a szív súlyának, falvastagságának mérése és a szívizom szövettani vizsgálata.

Csak az igen gondos vizsgálat és annak pontos dokumentálása segít a

vádaskodások megelőzésében, mert általában a rendőrségi brutalitás rovására írják ezeket a haláleseteket.

Varga Mihály dr.

Minőségbiztosítás

Boncolás: minőségi biztosítás intenzív osztályon. Gut, A. L., Ferreira, A. L. A., Montenegro, M. R. (Dept. Clin. Méd., Faculdade de Med. de Botucatu/UNESP, Botucatu-SP, Brasil): Int. Care Med., 1999, *25*, 360–363.

A brazil szerzők egyetlen szerzőcsoportot említenek, akik intenzív osztályon meghaltak boncolásával foglalkoztak (Fernandez-Segoviano P. és mtsai: Crit. Care Med., 1988, *16*, 683–685.).

Saját 4 ágyas felnőtt intenzív osztályukon 3 év alatt 576 beteget kezeltek, közülük 152-en haltak meg (26,4%). A halottakból 40-en kerültek boncolása, ez 26,3%-ot jelent, de különböző hiányosságok miatt csak 30 halott adatait elemzik részletesen. Az alacsony boncolási arányra vonatkozóan megjegyzik, hogy biztos klinikai diagnózis esetében saját maguk nem kérték a boncolást, máskor pedig a hozzátartozók beleegyezése hiányzott.

Az elemzés úgy történt, hogy az alapdiagnózisok mellett a halál közvetlen okáért felelős kórismét, valamint az ún. elősegítő, hozzájáruló betegségeket is figyelembe vették. Megnézték, volt-e olyan különbség a klinikai kiírási és a patológiai diagnózis között, amely felismerés esetén befolyásolta volna a beteg sorsát vagy ennek fel nem ismerése lényegében nem változtatott volna a kórlefolyáson. A betegek korát, nemét, intenzív osztályon való tartózkodás idején és esetleges iatrogén beavatkozásokat a feldolgozás során ugyancsak rögzítették.

A korrekt diagnózist 66,7%-ban adták meg, 23,3%-ban a diagnózis pontos felismerése (esetleg) megváltoztatta volna a beteg sorsát, 10%-ban nem hozott volna változást. Az alapvető eltérések között a szerzők a pseudomembranosus ulceratív enterocolitist, a tüdőcarcinomát, a gombás endocarditist, az idült suppuráló pancreatitist, a kifekélyesedett gyomorcarcinomát említik többek között, melyeket a boncolás fedett fel. A beteg sorsát vélhetően nem befolyásoló patológiai diagnózis diabetes mellitus, acut systemás vírusbetegség és hypertoniás szívbetegség volt. Iatrogén károsodás a különböző katéterek, tubusok behelyezéséből adódott, 1 esetben gyógyszer (aminoglycosid) okozott interstitialis nephritist. Ezekre a boncolás 43,3%-ban utalt. Kilenc alkalommal fedett fel a sectio olyan elváltozásokat is, melyeket a klinikusok nem gyanítottak, de ezek a beteg sorsát alapvetően nem befolyásolták (prostata jóindulatú megnagyobbodása, diffúz kolloidos pajzsmirigygöb, heges tüdő-tbc, meszes aortaszűkület).

Iványi János dr.

Orvostudomány

Bizonyíték-alapú beavatkozások és a kezelés komplexitása. van Weel, C., Knottnerus, J. (Netherlands School of Primary Health Research, Dept. of General Practice, Univ. of Nijmegen, Netherlands): Lancet, 1999, *353*, 916–918.

Habár az orvostudomány fejlődése során mindig szoros kapcsolatban állt a tudományos ismeretanyag halmozódása és a klinikai gyakorlat minőségének javulása, az utóbbi években különleges figyelmet kapott a bizonyítékokon alapuló orvoslás (BAO). Ha a BAO-t célként tűzzük magunk elé, a klinikai kutatást illeszteni kell a klinikai gyakorlat sajátosságaihoz. Mégis, a tendenciák alapján úgy látszik, hogy a BAO-ról szólva sokan inkább kutatási módszerekre koncentrálnak, a klinikai gyakorlatot pedig a kutatási eredmények technikai végrehajtására redukálják. A cikk a bizonyíték-alapúság kérését egy komplex, összehangolt alapellátási beavatkozási folyamatkör összefüggésében vizsgálja. Szerzői átekintésre vállalkoznak úgy, hogy a bizonyíték célpontját (a beavatkozást) összevetik a beavatkozás célalanyával, a beteggel: a hatás bizonyításának hiányát állítják szembe a hatástalanság bizonyítékával; az alapellátási beavatkozások-kezelésének komplexitását az egyedi betegre igyekeznek vetíteni, valamint azt vizsgálják: hogyan lehetséges a bizonyítékokat megalapozni. Végül ígéretet tesznek arra, hogy ajánlásokkal szolgálnak a BAO elmélete és az általános orvoslás közötti szakadék áthidalására.

A szokásos klinikai gyakorlatot egy asztmás beteg esetén keresztül példázzák, tehát olyan betegségben, ahol általános orvosi alapú kutatási eredmények állnak rendelkezésre. Találóan egy klinikai epidemológus BAO szakértő esetét idézik, aki asztmás és háziorvosához fordul. Orvosa rendelésével nem elégedett, mivel kérésére bizonyítékot csak a tünetek megelőzésére és megszüntetésére mutattak neki, ő pedig az asztma kezelésére végigtesztelt komplex BAO-t várt volna el esetére.

A BAO alapkövetelménye a hatásosság külső vizsgálatokkal történő gyakorlati klinikai megerősítése. Fontos továbbá a kutatási eredményeket klinikailag hatásos és költségkímélő kezelési sémákba „átfordítani". Az ilyen átfordítás viszont sokszor komplikáltabb annál, hogy az alapellátásban végrehajtható legyen.

A szerzők az esetismertetés és kommentár után számos más szerzőtől egész cikksorozatot idéznek; akik előrehaladott betegségekben szenvedőkön végzett klinikai vizsgálatok következtetéseit tanulmányozva találkoztak a komorbiditás alapellátásban gyakori és nem mindig figyelembe vett tényével, mely fontos tényező lehet betegek randomizált kontrollált vizsgálatokba (RKV) vételénél vagy kihagyásánál. Az asztmás eset is rávilágít arra a tényre, hogy az általános gyakorlatban a kezelés különféle elemi beavatkozásokból áll össze és a BAO-k kombinációi nem szükségszerűen azonosak a BAO-val. Az egyes beavatkozások interakciói csökkenthetik vagy növelhetik a hatékonyságot (effectivity = ideális feltételek között észlelt hatás). Az együttműködés nehézségei az egyedi beavatkozásokéinál nagyobb szerepet játszhatnak a kombinált kezelésekben, melynek végeredményeként csökkent a beavatkozások reális életviszonyok közötti eredményessége (effectiveness = hatásosság). A klinikai kutatásnak következésképpen a kombinált beavatkozások közös eredményére kell figyelni, mivel a beteg javulása fontosabb kérdés az egyedi beavatkozások egy-egy hatásánál.

Ez a megközelítés új perspektívát nyit a bizonyíték célpontjára, a kezelés költséghatékonyságára (efficiency). Egészségügy-gazdasági szempontból a BAO alapvető kritériuma a költséghatékonyság. Sőt, a példánál maradva: az egyik beavatkozás, a dohányzás leállítása pl. előnyösebb a

másiknál, a gyulladás elleni kezelésnél. Ennek oka nem csak a hatékonyság, a hatásosság esetleges hiánya és nem is a költségek, hanem az a körülmény, hogy egy általános orvoslásban alapvetőnek elfogadott értéket képvisel. A nem-dohányzás ugyanis megadja a lehetőséget azonos vagy jobb állandó eredmény elérésére, miközben csökkenti egy invazívabb beavatkozás igényét. Ilymódon ez utóbbi megközelítés forrásigénye kisebb. Az általános orvoslás kulcskérdése pedig, hogy maximális eredményt érjünk el minimális kezeléssel. Ez az álláspont tükrözi az (általános) orvosi gyakorlat másik alapelvét: jót tenni és elkerülni a lehetséges veszélyeket. Ugyanarra az eredményre számítva a beavatkozás kockázata döntse el tehát választásunkat és emiatt szükséges a kezelést a lehető legegyszerűbbre szorítani.

A beavatkozások komplexitása további figyelmet érdemel, melynek során elsődleges kérdés a hatékonyság bizonyításának hiánya a hatástalanság bizonyítékával szemben. A szerzők ismét az asztmás esetére térnek vissza, aki tudni szeretné – milyen bizonyíték alapján tanácsolja orvosa, hogy kerülje el a házi port, ami ráadásul nem egyszerű feladat.

A gyógyszeres beavatkozások sokkal kiterjedtebben tanulmányozottak ugyanis a nemgyógyszereseknél, aminek a hátterében technikai és módszertani nehézségek állnak az RKV-knál. A „maximális hatás – minimális források, a betegnevelés, étrend, életmód" eszméi elméletileg igen vonzóak. Általában azonban az ilyen kezeléseket nem lehet elvégezni és kiértékelni adekvátan kialakított körülmények között, tehát a vizsgálati csoportok tisztátalansága veszélyezteti a belső érvényességet. Nem meglepő tehát, hogy az irodalomban nem találunk meggyőző bizonyítékot a házi por elkerülésének hatásosságára. A hatásosság bizonyítékának hiányossága azonban nem azonos a hatástalanság bizonyítékával.

A BAO-k arra hivatottak, hogy megerősítsék a klinikai orvostudomány tudományos alapját. A meglévő tudományos koncepcióknak, a RKV-knak kell vezetniük a klinikusokat, hogy hatékonyan avatkozzanak be, hogy hitelesítsék vagy hiteltelenítsék az elvárásokat. A BAO hajtóereje egy alapkutatási és gondos klinikai megfigyelési vizsgálatsorozat, amelyben az RKV-knak döntő szerepe van. A jelenlegi klinikai gyakorlatot kell megerősíteni vagy hiba esetén korrigálni egy ilyen koherens rendszernek. Mindazonáltal ott, ahol a kutatás egyértelműen bizonyítja a kezelések hatástalanságát, a helyzet sokkal tisztázottabb.

Az előbbiekhez csatlakozik az általános praxis komplexitása, mely fogalom úgy értelmezhető, ha szétválasztjuk betegséggel kapcsolatos, illetve személyes vonatkozásait. Az általános praxisban a személyes vonatkozások dominálnak, amit jellemez a kezelés folyamatossága és a családi orvoslás eszméje. A megfelelőnek tartott orvoslás mindig magában foglalja a betegségi és személyes vonatkozások kombinációját, de az általános gyakorlatban a személyes vonatkozás különösen érdekes a terápia szempontjából. Az RKV-k módszerével működő BAO figyelmen kívül hagyja a személyes vonatkozásokat, az eredmények kiértékelésében kizárólag a betegségi intervencióval számolnak. Mindazonáltal nincs meggyőző érv arra, hogy kiiktassuk, illetve megkérdőjelezzük az orvos-beteg viszony fontosságát: a jó együttműködés elérésével hatásosabb lesz a kezelés. Az empátia, a verbalis és nonverbalis kommunikáció előteljes eszköze bármilyen betegség kezelésének és ahelyett hogy kizárnánk az eredendően betegorientált vonásokat. Azt inkább be kellene vonnia a kezelés hatásosságának értékelésébe. Tehát a BAO az általános praxisban csak akkor érhető el, amikor a személyes generikus hatékonyságot is értékeljük a kezelés összefüggésében.

A továbbiakban a komplex integrált kezelési sémákat vizsgálják: abból indulnak ki, hogy a beteg kezelése önmagában összetett és hogy a bizonyítékok alapul vételét a komplex kezelési folyamatokra is kiterjesztik. Mivel az egyes elemek értékelése a kombinált kezelésekben rendszerint lehetetlen, javasolják kiemelni azokat a leglényegesebb komponenseket, amelyeket eddig még másutt nem értékeltek. Ezek az elemek aztán mint fontos kontrasztteremtők értékelhetőek a vizsgálatban, feltéve hogy a kezelés egyéb komponensei állandóak maradnak.

A komplex kezelés nem tördelhető szét elemeire, pl. az orvos is részese a kezelésnek, pl. híve egy protokoll bevezetésének. Ilyen esetekben az orvosok nem válogathatják csoportokba a betegeiket, mivel képtelenek pártatlanok lenni személyükben és a protokollban is. Ez esetben nagyobb számú orvost vagy praxist kell bevonni és randomizálni.

Komplex vizsgálati körülmények között az egymással összefüggő kezelési módok részleges hatásai elválaszthatatlanok, tehát összességükben kell azokat értékelni. Az olyan kutatások, ahol a folyamatelemek klinikai hatása összeadódik és összefügg az orvos-beteg viszony bensőséges voltával – fontos hatással bír a kezelés végeredményére. Ezeket a hatásokat placebóhatásnak nevezzük, mely megkérdőjelezheti az olyan alapelemeket, mint a (csak) egyszeri vak, vagy e miatti kontroll. Megfelelőbb azonban ezeket a hatásokat úgy értékelni, mint a kezelés specifikus hatásait és ez az a pont, ahol a többsíkú vizsgálati tervezés segíthet: pl. az orvosokat, vagy a praxisokat randomizáljuk egy speciális asztma gyógyszer szerint egy protokollban és a betegek is randomizálhatók a protokollon belüli azonosítható vonások szerint: pl. használnak-e szteroidokat vagy sem. A többszintű elemzés egy kezelési modellben használható a hatások párhuzamos elemzésére a különböző szinteken: az orvos, a beteg, a kezelés ennek különböző komponensei. Mikor az egyes elemek hatásosságát értékeljük a betegeket kell randomizálnunk ovosukkal vagy praxisukkal együtt egy bizonyos protokoll szerint (ez az egyén feletti randomzáció).

„A bizonyíték elmélete és az alapellátó praxis a szakadék áthidalására" c. alfejezetben arról írnak, hogy a bizonyíték alapú általános praxis további fejlődése a kezelési sémák teljességét igényli állandó klinikai körülmények között. Bármilyen klinikai vizsgálatot állandó és komplex kórélettani vázra kell építeni betegközpontú értelmezésben, mivel a klinikai praxisban a beteg- és betegségi vonatkozást is saját értékén kell figyelembe venni. Következésképpen a hatásosság értékelésében nem specifikus betegorientált hatásokat is figyelembe kell venni (és nem elhanyagolni) a valós értéken. Ha a koncepció megfelelő értékelését adja a vizsgálatnak, akkor annak megerősítése vagy cáfolata további ajánlások alapjaként szolgál-

hat. Ha azonban a megfelelő tesztelés hiányzik, klinikai protokollok koncepcionális ajánlásainak alapját képezhetik a részeredmények. A klinikai tesztelésben az RKV fontos, de nem kizárólagos módszertani lehetőség és bizonyos körülmények között más eljárások is használhatók. Két egymást kiegészítő megközelítés szükséges ahhoz, hogy a bizonyíték alapot nem gyógyszeres kezelésnél és több profilú komplexeknél megerősítsük. Először a komplex kezelés generikus vonásait kell elismernünk lényegi szempontként. Másodsorban a komplex hatások értékelését lehetővé tevő módszert kell kidolgozni. Kérdés marad a komplexitás mértékének szükségessége, hogy hogyan értékeljük a többoldalú kezeléseket és hogy ezek hova fejlődjenek. A reális és ésszerű megközelítés, hogy teszteljük a kezelések kulcselemeit, azokat, amelyeket elméleti alapon kiemeltünk. Ha a következetesen tesztelt modell hiányzik – az általános orvosnak pragmatikusnak kell lennie, ha szembe kerül a BAO-val.

[Ref.: A cikk témaválasztása manapság bárhol igen időszerű, olykor feszítő problémakört kísérel meg körbejárni: a szigorú bizonyítékokon alapuló, a számos szubjektív vonást és szinte művészi elemeket is igénybevevő, ill. a komplex orvoslás egymáshoz való viszonyait, összefüggéseit. A rendkívül tartalmas, kritálytiszta logikával felépített, a mindennapi gyakorlat szintjéről induló, de szinte filozófiai magasságot elérő áttekintést és eszmefuttatást igen nehéz röviden referálni. Tényanyaga, gondolati gazdagsága meg nem kérdőjelezhető, amivel szemben áll a következtetés mértéktartása, a kioktató hangvétel teljes kiiktatása, a figyelem felkeltésének kizárólagos igénye. Az írás képes arra, hogy alapfogalmakat szövegösszefüggésekben – biztos alaptudást tükrözve – tisztázó, oktató jellege és szándéka mellett szemléleti változást idézzen elő figyelmes olvasójában. Arra serkent, hogy orthodoxiára hajlamos gondolkodásmódunkat átértékelve, szakmánk gyakran felmerülő alapkérdéseire más, árnyaltabb, de nem kevésbé érvényes válaszokat próbáljunk meg keresni szükség esetén.]

Hajnal Ferenc dr.

Orvosképzés

Képzés vastagbélrák-sebészetben: következtetések három, az Egyesült Királyságban végzett regionális prospektív tanulmányból. Aitken, R. J., Thompson, M. R., Smith, J. A. E. és mtsai (Eastern General Hospital, Edinburgh, England, EH6 7LN): BMJ, 1999, *318*, 702–703.

Az orvostudomány elsajátítása, ezen belül a manuális szakmáké különösképpen, csak a gyakorlati képzésen keresztül lehetséges. Kiemelt fontosságú tehát a megfelelő műtői tapasztalat megszerzése. Ezt felismerve, az angliai sebészképzés helyzetének felmérésére született a referált cikk.

Az Egyesült Királyság három területén mérték fel a vastagbéldaganat miatt elvégzett reszekciós műtétek számát és határozták meg, hogy ebből milyen arányban részesedtek a sebészképzésben résztvevők, illetve hány műtétet végeztek főorvosi asszisztenciával. A felmért terület megközelítőleg az Egyesült Királyság egyötödére terjedt ki, reprezentatívnak tekinthető és 5 éves időtartamot ölelt át. A szerzett tapasztalatok röviden: az elektív műtétek mintegy 40%-át és az akut műtétek kétharmadát nem a főorvosok végezték! Ugyanakkor, ha nem a főorvos volt az operatőr, akkor csak a műtétek 20%-ánál vett részt, mint asszisztens. Az összes vastagbélreszekció 64%-ában volt ott a főorvos, 55%-ban mint operatőr, 9%-ban mint asszisztens. A fennmaradó 36%-ot a képzés alatt lévő sebész végezte önállóan. Megfigyelhető volt, hogy a technikailag nehezebb műtéteknél (pl.: rectumreszekció) nagyobb volt a főorvosi részvétel, mint a kisebb beavatkozások (pl.: jobb oldali haemicolectomia) esetén. A cikk szerzői elégedetlenek az Egyesült Királyságbeli helyzettel. Megállapítják, hogy a képzés során a fiatal sebészek kevés műtéthez jutnak és amikor operálhatnak, hiányzik a tapasztalt segítség. Ennek hiánya különösen érzékelhető az akutan végzett műtétek esetében. „Elfogadhatatlan, hogy nem megfelelően képzett sebészek gondoskodnak a legsúlyosabb állapotú betegekről." Ugyanakkor ezen a problémán nem a fiatalok által végzett műtétek számának csökkentésével, hanem a főorvosi felügyelet növelésével kell változtatni. „Az betegek ellátásának lényegi része az orvosképzés minősége. A megfelelően védett képzés fő prioritást kell, hogy kapjon, amikor minőségi protokollokat dolgozunk ki."

[Ref.: A cikk magyar viszonyokhoz való pontosabb adaptálásához szükséges tudnunk, hogy Nagy-Britanniában a sebészeti munka kisebb teamekben folyik. Egy csapat vezetője a főorvos (consultant), akinek vezetése alatt 1–2 beosztott szakorvos (registrar vagy senior registrar) és 3–4 nem szakorvos (house officer vagy senior house officer) dolgozik. A szakmai munkáért a főorvos felelős. Egy osztályon egymás mellé rendelve több főorvos is tevékenykedik. Sebészek főorvosi rangot átlagban 35–38 évesen érhetnek el. Az ügyeleti szolgálatot a beosztott szakorvosok vezetik, a főorvos általában telefonügyeletes. A magyar egészségügy nagy változás előtt áll. Ennek a változásnak ideális esetben középpontja és mozgatórugója lehet a minőségbiztosítás. Ez viszont feltételezi, hogy a jelen magyar helyzetet a referálthoz hasonló munkákkal szükséges lenne felmérni.]

Bursics Attila dr.

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

Telefon: 06-20-9349-449

HÍREK

„Határok nélkül" (Steps across the border) címmel a mozgáskorlátozottak nemzetközi kereskedelmi vásárának, a REHA '99 (1999. november 3–6.) keretein belül 4. alkalommal rendezi meg az EUCREA Germany a nemzetközi művészeti és kulturális fesztivált Düsseldorfban.
A kereskedelmi kiállítás ideje alatt számos előadó lép fel koncerteken, színházi, valamint kabaré előadásokban Düsseldorf kulturális intézményeiben.
További információ: Bernd Kunzelmann,
Tel.: +49 (0) 211/4560-549,
Fax: +49 (0) 211/4560-97549,
E-mail:
KunzelmannB@messe-duesseldorf.de
www.reha-international.de

A **7. Nemzetközi Orvosi Műszer- és Gyógyszerkiállítás (MEFA)**, valamint a **8. Nemzetközi Rehabilitációs és Ortopédiai Segédanyagok kiállítása (REHAPROTEX)** 1999. november 3–6. lesz Csehországban, Brnoban, a Nemzetközi Kiállítási Központban. A kiállítással összefüggésben különböző szakterületű orvosi konferenciákra is sor kerül. További információkat az érdeklődők számára szívesen küldünk. Fehér János dr., 1088 Budapest Szentkirályi u. 46., Tel./fax: (06-1) 317-45-48

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvosi rendszer egyben. Az összes jelentést automatikusan elkészíti. (50 000 Ft) Karbantartással csak 30 000 Ft! Kérje ingyenes, postai demoverziónkat.
(1) 256-70-76, (20) 9-686-373,
(1) 418-02-70, (20) 9-524-536.

Felújított ultrahang készülékek, hordozható és állványos kivitelben 2–3 fejjel és nyomtatóval megrendelésre Németországból beszerezhetők. Info. 06-1-394-4806.

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

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** járóbetegellátási orvos igazgatója (Budapest, Nyár utca 103.) pályázatot hirdet az *Intézet IV. kerületi Gyermekszakrendelőjébe* (1042 Budapest, Jókai u. 1.) *1 fő gyermekszemész orvosi állás* betöltésére.
Pályázati feltételek:
- általános orvosi diploma,
- szemészeti szakvizsga,
- gyermekszemészetben való jártasság.

Pályázathoz csatolandó:
- szakmai önéletrajz,
- diploma, szakképesítés hiteles másolata,
- Magyar Orvosi Kamara-i tagság igazolása,
- OONYI-ba vételről szóló dokumentum hiteles másolata,
- 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.

Jelentkezés: Dr. Lengyel Zsuzsa ügyvezető főorvos, telefon: 369-23-33 (1042 Budapest, Jókai út 1.)

A **nógrádgárdonyi Megyei Tüdőgyógyintézet** igazgatója (Nógrádgárdony, Kórház út 1.) pályázatot hirdet *1 fő orvos-munkatársi és 1 fő tüdőgondozó vezető orvosi állás* betötésére, azonnali belépéssel.
A tüdőgondozó vezető főorvosi állásához tüdőgyógyász szakvizsga és legalább 5 év gyakorlat szükséges.
A pályázathoz csatolandó:
- orvosi diploma
- szakmai önéletrajz
- 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány

Lakás megbeszélés szerint. Bér az érvényes Kjt. szerint.
Jelentkezni lehet: Dr. Bajkai Anna igazgatónál, levélcím: 2661 Balassagyarmat, Pf. 23. Telefon: 35/370-036

A **Mátrai Állami Gyógyintézet** (3233 Mátraháza) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet a *mátraházi egység Pulmonológiai Osztályaira négy 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 Dr. Kósa Erzsébet főigazgató főorvos, 3233 Mátraháza.

Kiskőrös Városi Önkormányzat Szakorvosi Rendelőintézet igazgató főorvosa (Kiskőrös, Petőfi tér 12., Tel.: 78/311-922) pályázatot hirdet az alábbi állásokra:
- 1 fő laboratóriumi szakorvos (lehet vegyész is),
- 1 fő sebészszakorvos,
- 1 fő onkológus szakorvos.

Pályázati feltételek:
- megfelelő szakképesítés, magyar diploma,
- erkölcsi bizonyítvány,
- szakmai önéletrajz.

Bérezés a Kjt. szerint.
Lakás biztosított a labor és onkológus álláshoz.
A pályázatot a Rendelőintézet igazgató főorvosához, Dr. Tátrai Józsefhez lehet benyújtani.
A pályázat elbírálásának határideje 15 nap.

Az **Országos Onkológiai Intézet** (1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.) *Radiológiai Diagnosztikai Osztálya* pályázatot hirdet idegennyelv-tudással rendelkező *radiológus szakorvosok*, vagy *szakvizsga előtt álló, szakmai gyakorlattal rendelkező orvosok* részére.
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.

Kásler Miklós dr.
főigazgató főorvos

Az **Ajka-i Magyar Imre Kórház** orvos igazgatója pályázatot hirdet az alábbi osztályokra, szakorvosi állások betöltésére

– belgyógyászat	2 fő
– pulmonológia	2 fő
– szemészet	1 fő
– radiológia	1 fő

állások betöltésére.
Pályázati feltétel: orvosi diploma, szakirányú szakképesítés. Szakvizsga előtt állók pályázatát is várjuk.
Pályázathoz csatolni kell: szakmai és személyi adatokat tartalmazó önéletrajzot, végzettségről, szakképzettségről szóló okiratot, Orvosi Kamara tagságáról szóló igazolást.
Lakás és bérezés megbeszélés tárgyát képezi.
Pályázatot a Magyar Imre Kórház orvos igazgatójához (Ajka, Korányi F. u. 1. 8401) kell benyújtani a megjelenéstől számított 30 napon belül.

Török Bálint dr.
orvos igazgató

A Nagy G. és Társa Bt. munkatársat keres Budapesttől kb. 40 km-re délre betölthető gyermekorvosi munkakörbe.
Feltétel: megfelelő szakirányú képesítés, gépkocsihasználat. Érdeklődni lehet a társaságnál a 06-309-228-664-es telefonszámon.

MEGÚJULVA!

A **Springer Orvosi Kiadó** Budapesten a korábban már megszokott orvosi szakkönyvesboltokon kívül, három saját árusítóhelyen is várja korábbi és leendő olvasóit. Szak- és ismeretterjesztő könyvein, az Orvosi Hetilap egyes számain kívül a jól bevált könyvvásárlási utalványait is árusítja és beváltja ezeken a helyeken.

Megrendelhetők a kiadó készülő könyvei, a külföldi kiadók idegen nyelvű szakkönyvei és folyóiratai, valamint előfizethető az Orvosi Hetilap.

Springer Böngészde: VIII., Múzeum utca 9., fszt. (nyitva hétfőtől csütörtökig 9-től 17 óráig, pénteken 9-től 15 óráig).
Springer Kuckó: II., Kapás utca 22. (nyitva hétfőtől csütörtökig 8-tól 17 óráig, pénteken 8-tól 15 óráig).
Springer Pavilon: XII., Kútvölgyi út 4. (nyitva hétfőtől csütörtökig 10-től 15 óráig, pénteken 10-től 14 óráig)

Bővebb felvilágosításért forduljon a kiadó kereskedelmi osztályához!

Telefon: 266-0958, *fax:* 266-4775, *E-mail:* SpringerKiado@mail.matav.hu

Springer

Helyreigazítás!
Az Orvosi Hetilap 29. számában, az 1624. oldalon megjelent hirdetésben a Levene–Calnan: Bőrgyógyászati atlasz ára helyesen 4900,– Ft.
A hibáért Olvasóink szíves megértését kérjük.

Springer Orvosi Kiadó

OH-QUIZ

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

Indoklások:

LXXXVIII/1. B. Emlőcarcinomában maga a menopausa nem képvisel prognosztikai tényezőt, (bár ennek megléte, vagy hiánya a terápiás stratégia megtervezését befolyásolja).

LXXXVIII/2. E. Dialízist igénylő veseelégtelenség általában nem komplikációja a vesecarcinomának. A típusos tünetegyüttes: anaemia, haematuria és a tapintható tumor. (Ezek valamelyike a vesecarcinomás betegek 85%-ában észlelhető.)

LXXXVIII/3. C. A hepatitis B vírus infekció nem jár a fej- és a nyakcarcinoma fokozott kockázatával, – ellentétben a dohányzással és a túlzott alkoholfogyasztással. Szifiliszben megnő a nyelvrák kockázata.

LXXXVIII/4. D. A tamoxifen a leghatékonyabb a postmenopausában levő, oestrogen-receptor pozitív emlőrákos betegekben.

LXXXVIII/5. A A nem kissejtes tüdőrák esetén a mediastinalis struktúrák érintettsége kizárja az adekvát sebészi eltávolítást.

LXXXVIII/6. B. Achalasiában fordul elő, hogy mind a szilárd, mind a folyékony ételekre vonatkozóan is dysphagia észlelhető.

LXXXVIII/7. C. Granulomás hepatitist okoz a phenytoin (hydantoin).

LXXXVIII/8. B. Irritabilis colon szindrómában neuromuscularis vagy hormonalis defektus lehet a háttérben.

LXXXVIII/9. D. Recombinans HBsAg-nel történt vakcinációt követően (amennyiben az hatékony), anti-HBs ellenanyag jelenik meg a szerumban.

LXXXVIII/10. E. Zollinger–Ellison szindrómában a gastrintermelő tumor leggyakoribb lokalizációja a pancreas, a daganat nagysága néhány mm-től több cm-ig változhat.

LXXXIX. sorozat

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

LXXXIX/1. Az ischaemiás colitis leggyakoribb lokalizációja
A. flexura lienalis
B. rectum
C. szigma
D. flexura hepatica

LXXXIX/2. Gastroparesis hátterében előfordulhat, *KIVÉVE:*
A. antikolinerg gyógyszer túladagolása
B. diabetes mellitus
C. postvagotomiás állapot
D. systemás sclerosis
E. Helicobacter pylori fertőzés

LXXXIX/3. A krónikus A típusú gastritis jellemző vonása, *KIVÉVE:*
A. parietalis sejt elleni antitest pozitivitás
B. emelkedett szérum gastrin szint
C. achlorhydria
D. antralis lokalizáció
E. társulás anaemia perniciosával

LXXXIX/4. A primer sclerotisáló cholangitisre (PSC) érvényes, *KIVÉVE:*
A. a PSC betegek mintegy 30%-a gyulladásos bélbetegségben szenved
B. az endoscopos retrograd cholangiopancreatographia (ERCP) kórjelző leletet szolgáltathat
C. férfiakban gyakoribb mint nőkben
D. therapiája rendszerint a bilodigestiv anastomosis
E. korai diagnosztikus jel lehet a szerum alkalikus phosphatase (ALP) emelkedése

LXXXIX/5. A gastrooesophagealis reflux betegség exacerbatióját okozhatja, *KIVÉVE:*
A. dilótazem
B. isosorbit-dinitrat
C. atropin
D. chlorpropamid
E. theophyllin

LXXXIX/6. A Hepatitis B-vírus (HBV) és a Hepatitis C-vírus (HCV) epidemiológiája sok tekintetben hasonló, *KIVÉVE:*
A. iv. kábítószeresekben gyakori
B. Szexuális kontaktusal is terjedhet
C. az akut fertőzést 10%-ban követi krónikus infekció
D. a krónikus infekció megnöveli a hepatocellularis carcinoma kockázatát
E. az akut hepatitis ritkán súlyos

LXXXIX/7. Nem alkoholos steatohepatitis társulhat a következő állapotokkal, *KIVÉVE:*
A. iv. hyperalimentáció
B. obesitas
C. amiodaron kezelés
D. jejunoilealis bypass műtét
E. diabetes mellitus

LXXXIX/8. Hepatikus encephalopathiát kiválthat, *KIVÉVE:*
A. gastrointestinalis vérzés
B. hypokalaemia
C. spontan bacterialis peritonitis
D. sedativ kezelés
E. per os antibiotikus therapia

LXXXIX/9. Vékonybél-elzáródás tünete, *KIVÉVE:*
A. görcsös hasi fájdalmak
B. hányás
C. halk bélhangok
D. abdominalis dystensio

LXXXIX/10. Malabsorptio esetén észlelhető leletek, *KIVÉVE:*
A. vékonybél boholyatrophia
B. pozitív D-xylose teszt
C. alacsony szérum carotinoid szint
D. normális zsírterhelési próba

A megfejtések beküldési határideje *1999. augusztus 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.

NITROMINT

TERMÉKCSALÁD

– tapasz

– aeroszol

– retard tabletta

– szublingvális tabletta

...helyes irány a nitrát terápiában

EGIS

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

HARTMANN

Gyengéden gyógyít,

kérdezze a HARTMANN-t!

Gyógyulás - sebellátás

A krónikus sebek ellátásában rendkívül hathatós segítséget nyújtanak a Hartmann sebfedők és kötszerek. A termékek precizitása, emberközelisége 180 év tapasztalatát tükrözi vissza.

A HARTMANN cég számára rendkívül fontos, hogy az Ön munkája minél könnyebbé, minél eredményesebbé váljon. Modern sebfedőit a lehető legnagyobb körültekintéssel fejlesztette ki. Fejlesztéskor nem csak a gyógyítás legcélszerűbb módjait kutatta, hanem a fájdalommentes eltávolítás módszereit is alkalmazta.

GRASSOLIND neutral

Laza, hálós szerkezetű mull lapra felvitt semleges, hatóanyagmentes kenőcsréteg. A hálós szerkezet előnye: a seb ventillációja biztosított, a szekrétum szabadon távozhat. A semleges krém védi a sebet a kiszáradástól, nem ragad a sebbe, fájdalom nélkül eltávolítható, nem szakítja fel a friss epithelt.

Mivel semleges, nem irritálja a sebet vagy a bőrt, és az orvos antibiotikumot is adhat hozzá. A nehezen gyógyuló, mély, roncsolt sebeknél a sebbe tamponálhatjuk.

Felhasználás: Égés, forrázás, bőrátültetés, plasztikai sebészet, körömextrakció, fimózis műtét után. A sebgyógyulás mindhárom fázisában használható. A Grassolind fölé száraz fedőkötés helyezhető.

OEP által támogatott termék, receptre felírható.

HARTMANN segít gyógyítani.

HARTMANN-RICO HUNGÁRIA KFT.
H-1138 Budapest, Váci út 141. Tel.: 451-6000
Kérje egészségügyi szaktanácsadónk segítségét!

SZAKSZ

További információt kérek.
Név: .....
Cím: .....
Orvosi Hetilap

1999. augusztus 8.
140. évfolyam 32. szám

295 Ft

Orvosi Hetilap

32

99

A gyomorrák új prognosztikai tényezői
Herszényi László dr. 1771

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A myocardialis perfusio javulása bal kamrai resectiót követően
Kulin László dr., Kőszegi Zsolt dr., Szük Tibor dr., Kun Csaba dr., Csapó Kálmán dr., Fülöp Tibor dr., Voith László dr., Galuska László dr., Trón Lajos dr., Vaszily Miklós dr., Édes István dr. 1779

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Nyugalmi és aktivációs agyi vérátfolyás SPECT-vizsgálatok krónikus schizophreniában szenvedő betegekben
Ambrus Edit dr., Szekeres György dr., Kéri Szabolcs dr., Csernay László dr., Janka Zoltán dr., Pávics László dr. 1783

GENETIKAI TANULMÁNYOK

49,XXXXY syndroma újszülöttkori esete
Ságodi László dr., Lukács Valéria dr., Lechner Éva dr. 1787

HORUS

Bódogh Albert (1829–1886)
Kapronczay Károly dr. 1791

Dr. Hőnig Izsó, életbiztosítási orvosszakértő
Horváth Imre dr., Vértes László dr. 1793

IN MEMORIAM

Búcsú dr. Bencsáth Aladártól, Szent-Györgyi Albert munkatársától
Vértes László dr. 1797

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA 1799

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1803

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 1820

BESZÁMOLÓK 1821

HÍREK 1824

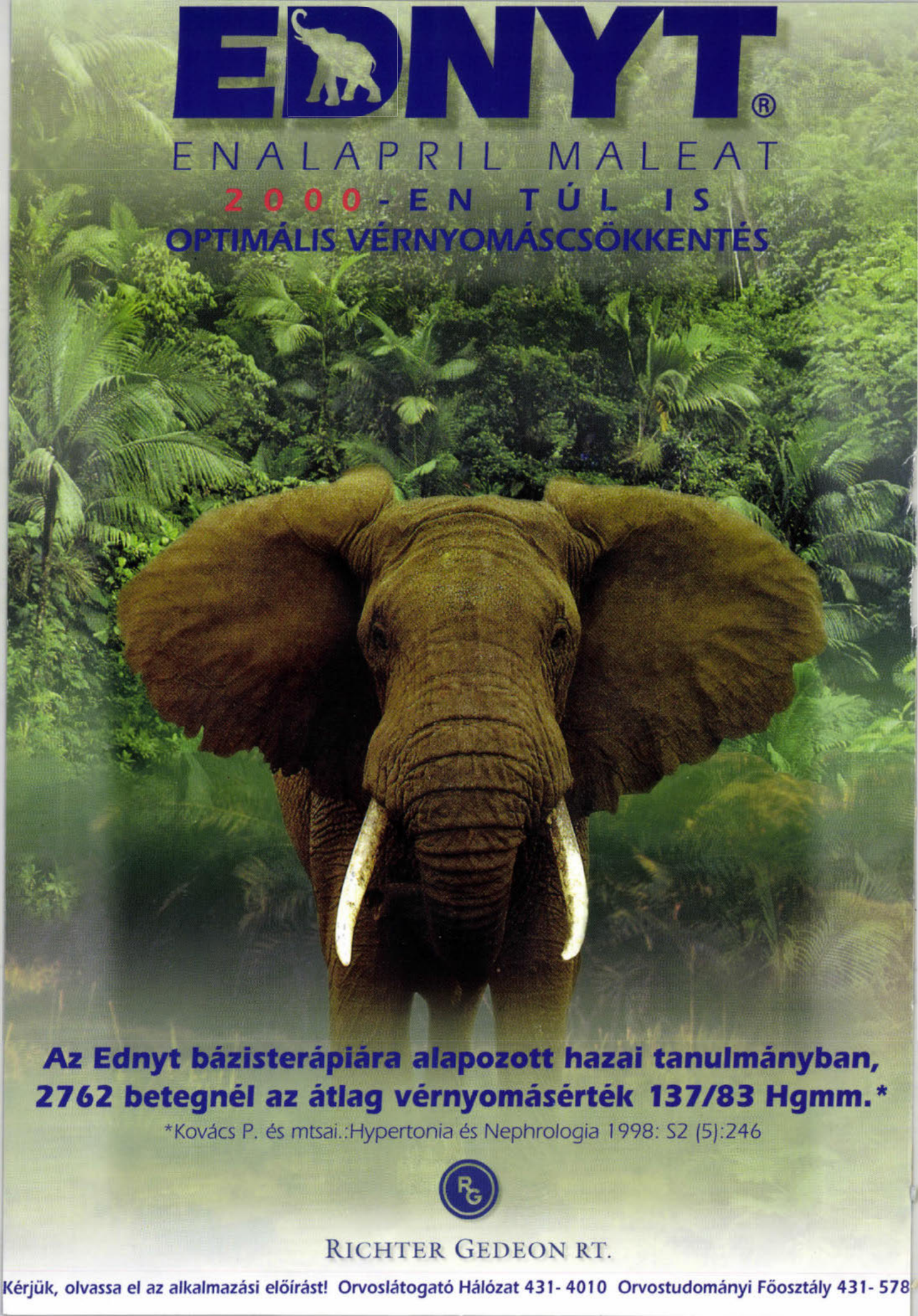
PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1824

Springer

Markusovszky Alapítvány

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA

ORV. HETIL. HU ISSN 0030–6002 140 (1999) 32 • 1769–1824 • Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica


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 431-578

Hungarian Medical Journal

August 8., 1999. Volume 140. No. 32.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

New prognostic factors in gastric cancer
Herszényi, L. 1771

ORIGINAL ARTICLES

Improrement in myocardial perfusion after left ventricular resection
Kulin, L., Kőszegi, Zs., Szük, T., Kun, Cs., Csapó, K., Fülöp, T., Voith, L., Galuska, L., Trón, L., Vaszily, M., Édes, I. 1779

CLINICAL STUDIES

Regional cerebral blood flow changes in schizophrenia detected by SPECT studies under resting and activation conditions
Ambrus, E., Szekeres, Gy., Kéri, Sz., Csernay, L., Janka, Z., Pávics, L. 1783

GENETIC STUDIES

49,XXXXY syndrome diagnosed in neonatal age
Ságodi, L., Lukács, V., Lechner, É. 1787

HORUS

Albert Bódogh (1829–1886)
Kapronczay, K. 1791

Izsó Hőnig, M. D., Medical expect in life assurance medicine
Horváth, I., Vértes, L. 1793

IN MEMORIAM

Last memories from Aladár Bencsáth, the coworker of Albert Szent-Györgyi
Vértes, L. 1797

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL AT ONE TIME AND TODAY 1799

FROM THE LITERATURE 1803

LETTERS TO THE EDITOR 1820

CONGRESS REPORTS 1821

NEWS 1824

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 32. szám – 1999. augusztus 8.

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. 5772
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.

A gyomorrák új prognosztikai tényezői

Herszényi László dr.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, II. sz. Belgyógyászati Klinika (intézetvezető: Tulassay Zsolt dr.)

A gyomorrák világszerte az egyik leggyakoribb szolid daganat. Annak ellenére, hogy kórismézésében és a kezelésében történtek előrelépések, a betegség prognózisa keveset javult az elmúlt években. Jelenleg nagy tudományos érdeklődés kíséri a daganatsejtek biológiai viselkedését, a malignus transzformáció, az invázió és az áttétképzés folyamatait. Ebben a folyamatban igen fontos szerepük van a daganatfüggő proteáz kaszkádnak, a genetikai változásoknak, valamint az adhéziós molekuláknak. A daganatok biológiai jellemzői új prognosztikai tényezők lehetnek és a kezelés fontos célpontjaivá válhatnak a közeljövőben. A tanulmány összefoglalja a gyomorrák legfontosabb prognosztikai tényezőit, kiemeli az új funkcionális biológiai prognosztikai változókat, amelyek közül néhányat munkacsoportunk is tanulmányozott az elmúlt években.

Kulcsszavak: gyomorrák, prognózis, daganatbiológia, proteáz, cathepsin, plasminogen activator rendszer

New prognostic factors in gastric cancer. Gastric cancer is a rather common solid tumour world-wide. Although it has been made advances in the diagnosis and treatment, its prognosis has not improved significantly in recent years. Now, greater attention has been gained into the biological behaviour of gastric tumour cells, how they become malignant and what mechanisms are involved during the process of invasions and metastasis. This process involves the tumour-associated protease cascade, changes in genetics and loss or mutation of adhesion molecules. Such biological tumour characteristic features may provide new prognostic factors in gastric cancer and also potential target for future therapeutic concepts. This is an update of prognostic factors in gastric cancer, pointing out new functional biological features, some of which have been investigated by our group over the past few years.

Key words: gastric cancer, prognosis, tumour biology, protease, cathepsin, plasminogen activator system

A gyomorrák, világszerte csökkenő előfordulási aránya ellenére, továbbra is az egyik leggyakoribb szolid daganat a világon, Európában a betegség incidenciája 22–30 daganat/100 000 lakos, a daganatos halálozásban pedig a tüdőrák után a második betegség (24).

Jóllehet a gyomorrák kórismézésében és kezelésében történtek előrelépések, a betegség prognózisa az elmúlt években keveset javult. A korai gyomorrákot (amelynek 80–90%-os az ötéves túlélése) és a japán adatokat leszámítva (ahol a korai rák nagy aránya és a kuratív reszekciós műtétek nagy aránya miatt az ötéves túlélés a 70%-ot is eléri), világszerte gyomorrák esetén az általános túlélés csupán 20 és 45% között mozog (26, 40).

Ideális esetben a prognosztikai tényezők előrejelzik a betegség klinikai lefolyását, segítségükkel statisztikailag meghatározhatók a relapsus szempontjából magas kockázatú, valamint az adjuváns kezelésre jól reagáló betegcsoportok. A prognosztikai tényezők a választandó kezelés módjára is fontos információkat nyújthatnak.

A gyomorrák esetében az eddig alkalmazott klasszikus prognosztikai tényezők nem rendelkeznek a fenti tulajdonságok mindegyikével (1).

Az alábbiakban röviden összefoglaljuk a gyomorrák klasszikus prognosztikai tényezőit, majd áttekintjük azokat az új prognosztikai paramétereket, amelyek pontosabb információt nyújtanak a daganat biológiájáról, funkcionális szemléletű daganatosztályozására adhatnak módot és végül, a kezelés fontos célpontjaivá is válhatnak a közeljövőben.

Klasszikus prognosztikai tényezők

Ebben a fejezetben a daganattal, a beteggel és a kezeléssel kapcsolatos változókat, valamint a szóba jövő tumormarkereket foglaljuk össze *(1. táblázat).*

Daganattal kapcsolatos tényezők

A gyomorrák anatómiai kiterjedése a leggyakrabban tanulmányozott és alkalmazott prognosztikai változó. A szakirodalomban teljes a konszenzus abban, hogy a daganat TNM osztályozása független prognosztikai tényezőnek tekintendő (41, 42).

Rövidítések: AFP = α1-fetoprotein; AgNOR = magszerveződési régiók (nucleolar organizing region); CATB = cathepsin B; CATD = cathepsin D; CATL = cathepsin L; CK = cytokeratin; EGF = epidermalis growth faktor; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; 5-FU = 5-fluorouracil; ICAM = intercelluláris adhéziós molekula; MMP = mátrix metalloproteáz; PA = plasminogen activator rendszer; PAI-1 = 1-es típusú plasminogen activator inhibitor; PCNA = proliferáló sejt nukleáris antigén; TGFα = transforming growth factor α; TPA = szöveti plasminogen activator; TIMP = a metalloproteázok szöveti inhibitora; UPA = urokinase plasminogen activator; UPAR = urokinase plasminogen activator receptor

1. táblázat: A gyomorrák klasszikus prognosztikai tényezői

Prognosztikai tényező	Egyértelműen megalapozott független tényező	Lehetséges tényező	Nem jelentős tényező
Daganatfüggő tényezők			
	TNM osztályozás	Nyirokér-invázió	Laurén
	Daganat-lokalizáció	Vascularis invázió	Ming
		Differenciáció (Grading)	Borrmann
Betegfüggő tényezők			
		Életkor	Tünetek jellege, időtartama
		Nem	Fogyás
			Társbetegség
			Immunstatus
Kezelésfüggő tényezők			
	Kuratív (R0) reszekció	Adjuváns-Neoadjuváns kemoterápia	Adjuváns irradiáció
	Reszekció minősége		
	Sebészeti centrum	Nem reszekálható daganatok kemoterápiája	Intraoperatív irradiáció
	Sebész tapasztalata		
Tumormarkerek			
		CEA és CA 19-9 kombinációja	CEA, CA72-4
			CA 125, AFP,
			AFP, Sialyl
			TN antigén

(Allgayer és mtsai alapján) (1)

A daganat lokalizációja és a túlélés közötti összefüggés alapján a proximalis (cardiatáji, felsőharmad) daganatok prognózisa rosszabb, mint a disztális daganatoké. A daganat elhelyezkedése egyértelműen független prognosztikai tényezőnek bizonyult (6).

A *Laurén*- (27) és a *Ming*-féle (29) klasszikus szövettani osztályozások a gyomorrák túlélésének multivariáns elemzése során nem bizonyultak független prognosztikai tényezőnek (1, 18, 34).

A WHO szerinti szöveti differenciációval (grading) kapcsolatos túlélési eredmények ellentmondásosak. Egyes szerzők szerint a differenciáció a multivariáns elemzés során független prognosztikai tényező (10), míg mások ezt nem tudták megerősíteni (14, 15, 18, 34, 40).

A daganat nyirok- és vascularis invázióját egyes szerzők független tényezőnek tekintik (11, 41), más szerzők azonban ezt tagadják (15).

A Borrmann-féle makroszkópos osztályozással szerzett ellentmondásos eredmények alapján ez a klasszifikáció sem tekinthető egyértelmű prognosztikai tényezőnek (15).

Beteggel kapcsolatos változók

A gyomorrák elsősorban az 50 év feletti betegekben gyakoribb, a legtöbb vizsgált populációban pedig a férfi : nő arány 2 : 1 (26). Felvetődött annak a lehetősége, hogy az életkor és a nem független kockázati tényezők lehetnek, így az R0 stádiumú (kuratív módon reszekált) carcinoma esetében a nők prognózisa jobb volt mint a férfiaké (6, 40), ezt azonban más szerzők nem erősítették meg (31).

Az egyéb lehetséges betegfüggő tényezők, mint amilyenek a tünetek jellege-időtartama, a fogyás, a meglévő társbetegségek (komorbiditás), az immunrendszer állapota, a multivariáns elemzések során nem bizonyultak független változóknak. Általánosságban elmondható, hogy a beteggel kapcsolatos változók a gyakorlatban nem tekinthetők érzékeny és független prognosztikai tényezőknek (1).

Kezeléssel kapcsolatos tényezők

Az irodalomban abban teljes az egyetértés, hogy a makroszkóposan és mikroszkóposan teljes kuratív sebészi reszekció (R0) alapvetően befolyásolja a túlélést. Az exploratív laparotomiát vagy palliatív gastroenterostomiát követően a túlélés csupán 3–5 hónap; a nem kuratív reszekciók (R1 és R2) esetén pedig 7–11 hónapos túléléssel lehet számolni. Ezzel szemben a kuratív (R0) reszekció után 35–75 hónap a várható átlagos túlélés. Ezek alapján a daganat kuratív reszekciója az egyik legfontosabb és legmegbízhatóbb prognosztikai tényezőnek tekinthető (43).

A fentiek mellett abban is összhang van az irodalomban, miszerint a reszekció minősége döntően befolyásolja a túlélést. A kiterjedt nyirokcsomó-eltávolítás egyértelműen javítja a túlélést, anélkül, hogy rontaná a perioperatív morbiditást. A radikális nyirokcsomó-reszekció független tényezőnek számít (43).

Fontos hangsúlyozni, hogy a műtétet végző sebészi centrum külön prognosztikai tényezőként szerepelhet: a nagy betegforgalmú, jól felszerelt sebészeti-onkológiai centrumokban, tapasztalt sebészek által műtött betegek túlélési esélyei egyértelműen jobbak (6).

Jóllehet az adjuváns kemoterápiával kapcsolatban optimizmusra okot adó adatok is megjelentek (25, 38), összességében azonban a kuratív céllal végzett reszekciót követő adjuváns kezelés nem befolyásolta érdemileg a daganatmentes, valamint az általános túlélést. Tizenegy randomizált vizsgálat metaanalízise alapján ez a megállapítás egyaránt érvényes a kemoterápia [5-fluorouracil (5-FU)-adriamycin-methotrexat (FAM)] és sugárkezelés kombinációjára, az adjuváns sugárkezelésre, valamint az intraoperatív sugárterápiára is (16). A neoadjuváns kemoterápia azonban az előrehaladt daganatstádiumokban akár 62–93%-ra is megnövelheti a kuratív reszekciók arányát, azonban az erre vonatkozó adatok értékelését nehezíti, hogy nem randomizált tanulmányok eredményeiről van szó, a sebészi reszekálhatóság kritériumai pedig nem voltak standardizálva (36).

A nem reszekálható, előrehaladt daganatok kemoterápiájával kapcsolatban is kedvező eredményekről számoltak be. Az 5-FU, doxorubicin (adriablastin) és mitomycin kombinációja 30–40%-os válaszarányt eredményezett és sokáig ez volt a gyomorrák esetében a leggyakrabban alkalmazott kezelés. Egy randomizált vizsgálat szerint az 5-FU, doxorubicin és a nagy dózisú methotrexat hatása kedvezőbb és a túlélési arány is nagyobb mint az előbbi kombináció esetében (47). További lehetséges kombinációkkal (adriamycin, cisplatin és etoposid, leucovorin, 5-FU és etoposid) akár 40–50%-os remisszió (10%-os teljes remisszióval) is elérhető (1).

A fentiek alapján a nem reszekálható, előrehaladt daganatok esetében a modern kemoterápia jelentősen javíthatja a prognózist.

Tumormarkerek

A reszekció utáni követéses vizsgálatok során, a relapsusok felismeréséhez rutinszerűen alkalmazzák a szérum carcinoembrionális antigén (CEA), CA-19-9, CA 72-4 tumormarkereket. A fenti markerek, valamint a CA 125, a Sialyl TN antigén, az α1-fetoprotein (AFP) műtét előtti értékei összefüggést mutattak a prognózissal. Közülük a CEA és a CA19-9, valamint a CEA és a CA 19-9 kombinációja bizonyultak a legérzékenyebbnek. A korai diagnózisban azonban az alacsony szenzitivitás és specificitás miatt, a tumormarkerek hatékonysága korlátozott (37).

Új funkcionális biológiai prognosztikai tényezők

A *2. táblázat* foglalja össze a daganatos invázió és áttétképzés főbb mozzanatait és azokat a biológiai tényezőket, amelyek ebben a bonyolult, többlépcsős folyamatban szerepet játszanak. Közülük több biológiai paraméter prognosztikai szerepét intenzíven tanulmányozták az utóbbi években.

A gyomorrák legfontosabb új funkcionális biológiai prognosztikai tényezőit a *3. táblázat* tartalmazza.

Tumorasszociált proteázok és proteáz-inhibitorok

A proteolitikus enzimek (cisztein-, szerin-, aszpartát-, metalloproteázok) fiziológiás körülmények között fontos szerepet játszanak az intracelluláris fehérjék katabolizmusában. Kóros körülmények között a cisztein proteázok közé tartozó cathepsin B (CATB), cathepsin (L) a szöveti károsítás során – különösen a daganatos invázió és áttétképződés folyamán – destruálják az extracelluláris mátrixot alkotó kollagént, fibronektint, proteoglikánokat, elasztázt, valamint a membránspecifikus laminint, IV-es típusú kollagént (17).

A szerin-proteázok csoportjába tartozó plasminogen activátor (PA) rendszer – proteolitikus hatásuk révén – az inaktív, prekurzor plasminogennek plasminná való átalakulását katalizálják, az aktivált plasmin pedig a fibrint szolubilis fibrin-degradációs termékekké degradálja. A szöveti plasminogen activator (TPA) kulcsenzim szerepét tölti be a fibrinolízisben, az urokinase plasminogen activator pedig (UPA) normális és patológiás szöveti destruktív folyamatokban, szöveti hegesedésben, gyulladásban, sebgyógyulásban, a daganat biológiában pedig az extracelluláris mátrix, bazálmembrán destrukciója révén a tumoros invázióban, az áttétképzésben játszik igen fontos szerepet. Az UPA a mátrix metalloproteázok (MMP) aktiválására is képes.

A PA-rendszer további fontos tényezője az UPA receptora (UPAR). A receptor növeli az UPA aktivitását, de az UPAR egymagában is képes az extracelluláris mátrix közvetlen proteolízisére és ezáltal igen lényeges tényező a daganatos invázióban (44).

A plasminogen activatorokat plasminogen activator inhibitorok ellenőrzik, amelyek a szerin proteáz inhibitorok (szerpin) családba tartoznak. Fiziológiás körülmények között az 1-es típusú inhibitor (PAI-1) – amelyet

2. táblázat: A daganatos invázió és áttétképzés főbb lépcsői és a folyamatokban szerepet játszó fontosabb biológiai paraméterek

Primer daganat, metasztázis	Lehetséges és fontosabb biológiai paraméterek
Primer daganat	Stroma indukció/angiogenezis: proteáz inhibitorok (PAI, TIMP) Növekedés és proliferáció: tyrosine kinase receptorok (c-erbB-2, c-met), növekedési faktorok (EGF receptor), szignál-transzdukció (c-ras), sejtciklus szabályzók (G1, G2 cyclinek), tumorszuppresszor mutációk (p53, nm 23), apoptózis gátlása (bcl-2), genetikai instabilitás
A primer daganattól való különválás	Adhéziós molekulák elvesztése, tumorasszociált proteázok/inhibitorok
Környező szövet inváziója	Tumorasszociált proteázok (PA-rendszer, MMP, cathepsinek)
Vascularis invázió	Tumorasszociált proteázok (PA-rendszer, MMP-2, MMP-9)
Szisztémás disszemináció	Disszeminált keringő (CK 18 pozitív) daganatsejtek
Adhézió és extravasatio	Adhézió molekulák, tumorasszociált proteázok
Végleges metasztázis	A mikrokörnyezettel történő interakció: Tumorasszociált proteázok és inhibitorok, adhéziós molekulák Stroma indukció/angiogenezis: proteáz inhibitorok (PAI, TIMP) Növekedés és proliferáció: tyrosine kinase receptorok (c-erbB-2, c-met), növekedési faktorok (EGF receptor), szignál-transzdukció (c-ras), sejtciklus szabályzók (cyclinek), tumorszuppresszor mutációk (p53, nm 23), apoptózis gátlása (bcl-2), genetikai instabilitás

(Allgayer és mtsai alapján) (1)

Rövidítések: CK = cytokeratin; EGF = epidermalis growth faktor; MMP = mátrix metalloproteáz; PAI = plasminogen activator inhibitor; TIMP = a metalloproteázok szöveti inhibitora; PA = plasminogen activator

3. táblázat: A gyomorrák új funkcionális biológiai prognosztikai tényezői

Prognosztikai tényező	Egyértelműen megalapozott független tényező	Lehetséges tényező	Nem jelentős tényező
Tumorasszociált proteázok/inhibitorok			
	PA-rendszer (UPA, PAI-1, UPAR)	CATD, CATB MMP-2; MMP-2/TIMP-2	TPA CATL
Adhéziós molekulák			
		E-cadherin, CD44 E-selectin, ICAM	
Molekuláris változók			
	c-erbB-2	c-met, c-ras EGF, EGF/TGFα-receptor cripto cyclinek bcl-2 p53	
Sejtproliferáció			
	DNS ploiditás PCNA AgNOR		
Minimális reziduális betegség			
		Csontvelői disszeminált daganatsejtek (CK 18+) sorozatvizsgálata Keringő daganatsejtek perioperatív UPAR expressziója	

(Allgayer és mtsai alapján) (1)

AgNOR = magszerveződési régiók (nucleolar organizing region); CATB = cathepsin B; CATD = cathepsin D; CATL = cathepsin L; CK = cytokeratin; EGF = epidermalis growth faktor; MMP = mátrix metalloproteáz; PA = plasminogen activator rendszer; PAI-1 = 1-es típusú plasminogen activator inhibitor; PCNA = proliferáló sejt nukleáris antigén; TGF = transforming growth factor α; TPA = szöveti plamsinogen activator; TIMP = a metalloproteázok szöveti inhibitora; UPA = urokinase plasminogen activator; UPAR = urokinase plasminogen activator receptor

az endothelsejtek termelnek – egy kovalens inhibitor-enzim komplexképzése révén bénítja mindkét activatort (TPA, UPA). A PAI-1 azonban lényeges a daganat inváziójában és a daganat növekedésében igen fontos neoangiogenezisben is. A PAI-1 védi továbbá a daganatos szövetet az UPA által kiváltott proteolitikus degradációtól. Ezek alapján a PAI-1 a daganat inváziójában, az áttétek keletkezésében szintén agresszív tényezőként szerepel (39).

Munkacsoportunk a cathepsinek és a PA-rendszer prognosztikai szerepét túléléses vizsgálatok során tanulmányozta. Az ELISA-módszerrel történt szöveti proteáz antigén koncentrációk meghatározásával a túlélési vizsgálatok azt igazolták, hogy a proteázok vizsgálata új, modern módszer lehet a rossz prognózisú gyomorrákos betegek felismerésében. Az egyváltozós elemzés során sorrendben az UPA, PAI-1 és a CATB bizonyultak a legérzékenyebb prognosztikai paramétereknek és érzékenyebben jelezték a túlélést mint a TNM osztályozás, staging, Borrmann-klasszifikáció, vagy a szöveti differenciáció (grading). A Cox-modell értelmében, a multivariáns elemzés során az UPA bizonyult az egyetlen független prognosztikai tényezőnek – beleértve a klasszikus, kórbonctani hisztomorfológiai paramétereket is (18, 34). Az UPA és a PAI-1 igen érzékeny, független prognosztikai szerepét más munkacsoportok is megerősítették (2, 32). A TPA nem mutat összefüggést a túléléssel.

Gyomorrákban eddig még nem tanulmányozták a cisztein proteázok (cathepsinek) prognosztikai alkalmazhatóságát, így a CATB prognosztikai szerepét a mi munkacsoportunk igazolta első alkalommal; érdekes viszont, hogy a CATL e téren nem bizonyult szenzitív markernek (18, 34).

Egy másik vizsgálatsorozatban azt igazoltuk, hogy a túlélést illetően, az UPA és a PAI-1 mellett az UPA receptora (UPAR) is érzékenyebb prognosztikai tényező, mint a klasszikus kórbonctani hisztomorfológiai paraméterek, a multiplex logisztikus regressziós elemzés során pedig az UPA mellett az UPAR is független tényező volt (35).

A fentiek alapján megállapíthatjuk, hogy a PA-rendszer (UPA, UPAR, PAI-1) és várhatóan a CATB is, a gyomorrák igen fontos prognosztikai tényezői.

Szintén munkacsoportunk igazolta, hogy a CATB, CATL, valamint az UPA és PAI-1 a gyomor premalignus állapotaiban is aktiválódnak és ezáltal a premalignus léziók malignus transzformációjában, a karcinogenezisben is szerepet játszhatnak. Ez a felismerés a cisztein és szerin proteázok prognosztikai jelentőségét tovább növeli, hiszen a magas kockázatú betegcsoportban a proteázok szöveti meghatározása is hozzásegíthet a gyomorrák korai felfedezésében (19).

A mátrix metalloproteázok (MMP)a cink-dependens proteáz-családhoz tartoznak, amelyeket az UPA akti-

válhat és egymaguk is képesek degradálni az extracelluláris mátrix egyes elemeit (kollagén, proteoglikánok, laminin, fibronectin). A metalloproteázokat három különböző szöveti metalloproteáz inhibitor (TIMP1, TIMP2, TIMP3) bénítja.

Az MMP prognosztikai szerepéről kevés adattal rendelkezünk. *Allgayer és mtsai* 203 betegben vizsgálták az MMP-2 expresszióját. Az MMP-2 (72-kD-os IV-es típusú collagenase) és az MMP-2 és a TIMP-2 aránya szignifikáns összefüggést mutatott a betegségmentes és az általános túléléssel, azonban a multivariáns elemzés során nem bizonyultak független tényezőnek (3).

A mátrix metalloproteázok prognosztikai szerepének megerősítésére további prospektív tanulmányok szükségesek.

Az aszpartát-proteázok közé tartozó lizoszomális cathepsin D (CATD) prognosztikai szerepét *Allgayer és mtsai* immunhisztokémiai módszerrel vizsgálták. A CATD expresszió szignifikánsan összefüggött a rosszabb betegségmentes és általános túléléssel, a multivariáns elemzés során pedig független prognosztikai tényezőnek bizonyult (2). E téren is további túlélési vizsgálatok szükségesek.

A fentiek alapján, a tumorasszociált proteázokkal kapcsolatban megállapíthatjuk, hogy a PA-rendszer (UPA, UPAR, PAI-1) egyértelmű, független prognosztikai tényezők, a cathepsinek közül pedig várhatóan a CATB, a CATD is fontos prognosztikai tényezők lehetnek és a gyakorlatban ideálisan kiegészíthetik a gyomorrák eddigi klasszikus prognosztikai osztályozását.

Adhéziós molekulák

A daganat invációjában és az áttétképzés folyamatában a proteolitikus enzimkaszkád mellett, az adhéziós molekulák down-regulációjának, elvesztésének vagy mutációjának is igen nagy a jelentősége. Az adhéziós molekulákhoz tartoznak a cadherinek, integrinek, selectinek, a hialuronát receptor családhoz tartozó CD44, a sialomucin család, a vascularis adhéziós molekulák és az immunglobulin szupercsaládhoz tartozó intercelluláris adhéziós molekula (ICAM) (30).

A gyomorrák prognózisa terén az E-cadherinnel kapcsolatban rendelkezünk a legtöbb adattal. *Yonemura és mtsai* immunhisztokémiai viszgálatai során az E-cadherin és az UPA-festődés között fordított összefüggést találtak: az E-cadherin funkció elvesztése az UPA fokozott aktivitásához társult. Az E-cadherin negatív és az UPA-pozitív daganatoknak volt a legrosszabb prognózisa (48).

Egy másik, kis esetszámú immunhisztokémiai tanulmányban, a hialuronát receptor családhoz tartozó CD44 is független prognosztikai tényezőnek bizonyult (28).

A viszonylag kevés irodalmi adat és a kis esetszámú tanulmányok miatt, az adhéziós molekulák egyértelmű független prognosztikai szerepének alátámasztására további, prospektív tanulmányokra van szükség.

Molekuláris biológiai tényezők

A molekuláris biológiai ismereteink rohamos fejlődése egyértelművé tette, hogy a malignus transzformáció többlépcsős, bonyolult folyamatában a többszörös genetikai változásoknak döntő szerepe van. A gyomorrák esetében számos genetikai eltérés igazolódott, mint amilyenek az onkogéneket kódoló tyrosine kinase receptorok (c-met, c-erbB-2), növekedési faktorok és növekedési faktor receptorok [epidermalis growth factor (EGF), EGF receptor, cripto), szignál-transzdukció (ras család), sejtciklus szabályzók, tumorszuppresszor gének (p53, APC), apoptózist gátló gének (bcl-2), valamint a genetikai instabilitás szintjén fellépő kóros változások (45).

A c-erbB-2, amely nagy valószínűséggel a daganatprogressziót és az áttétképzést az E-cadherin expressziójának gátlása révén segíti elő, nagy esetszámú tanulmányokban, az egyváltozós elemzés során szorosan összefüggött a rövidebb túléléssel, a multivariáns elemzés során pedig független prognosztikai tényezőként szerepelt (23, 49).

A bcl-2 apoptózist befolyásoló protoonkogén vizsgálata során a bcl-2 expressziója összefüggött a túléléssel: a bcl-2 pozitív betegeknek jobb volt a prognózisa, azonban a multivariáns analízis során nem bizonyult független prognosztikai paraméternek (22).

A növekedési faktor és növekedési faktor receptor családból az EGF receptor/transforming growth factor (TGF) α-receptor expressziója összefüggésbe hozható a malignus folyamatokkal. A gyomorrák esetében az EGF autokrin módon serkenti a daganat-növekedést, a sejtosztódást, valamint az UPA/UPAR expressziót. Különösen a cripto, amely az EGF család egy nemrég azonosított tagja, hozható összefüggésbe a gyomorrákkal. Kis esetszámú tanulmányok szerint az EGF, EGF receptor egyidejű, valamint a cripto expressziója rossz prognózissal jár (50). A fenti növekedési faktor család esetleges független prognosztikai szerepének tisztázására további, nagy esetszámú vizsgálatok szükségesek.

Az intracelluláris szignál transzdukcióban központi szerepet játszó ras-gének (N-ras, K-ras, H-ras) a sejtproliferációt és a sejtdifferenciációt is befolyásolják. A gyomorrákban is igazoltak ras-mutációkat, azonban az eddigi eredmények alapján nem tekinthetők független prognosztikai tényezőknek (5).

A sejtciklust szabályzó cyclineknek közvetlen szerepük van a karcinogenezisben. Gyomorrákban igazolták az E-cyclin expresszióját, azonban a cyclinekkel kapcsolatosan nem történtek prognosztikai vizsgálatok (1).

A tumorszuppresszor gének közül a legtöbb prognosztikai tanulmány a p53 génnel kapcsolatban látott napvilágot. Az eredmények nem egyértelműek. Immunhisztokémiai tanulmány szerint a p53 gén expressziója rosszabb túléléssel járt, a multivariáns analízis során egyes szerzők a p53 expressziót független prognosztikai tényezőnek találták (21), azonban mások, nagy esetszámú tanulmányban, cáfolják a p53 prognosztikai jelentőségét (9).

Gyomorrák esetében, a daganatos sejtproliferáció vizsgálata során egyes paraméterek [DNS ploiditás, proliferáló sejt nukleáris antigén (PCNA), magszerveződési régiók (nucleolar organizing region (AgNOR)] független prognosztikai tényezőknek bizonyultak (12, 20, 41).

Minimális reziduális daganatos betegség

A minimális reziduális daganatos betegség fogalmát, a hematológiai malignus betegségek mintájára, a szolid daganatok esetében is feltételezik. A disszeminált ke-

ringő daganatos sejtek már a daganatok korai stádiumában, a csontvelőben cytokeratin (CK) 18 pozitív sejtek formájában, immuncitokémiai módszerrel igazolhatók. A preoperatív disszeminált sejtek jelenléte több szolid, pl. emlő-, colorectalis daganatban is érzékeny összefüggést mutatott a prognózissal (33).

A gyomorrák esetében, egymagában a daganatsejtek (mikrometasztázisok) csontvelőben való megjelenése nem tekinthető független prognosztikai tényezőnek. A sorozatos csontvelő vizsgálatok azonban azt igazolták, hogy a növekvő számú csontvelői daganatsejtek jól jelezték a relapsusokat, míg a recidíva nélküli betegekben a csontvelői daganatsejtek számának csökkenését vagy eltűnését lehetett megfigyelni. A kuratív reszekciót követően, a daganatsejtek számának növekedése független negatív prognosztikai tényezőnek bizonyult (13).

A keringő daganatsejtek változó áttétképző képességéből, valamint a PA-rendszer és az agresszív daganatok kapcsolatából kiindulva, a keringő daganatsejtek UPAR expresszióját is immuncitokémiai módszerrel tanulmányozták. A perioperatív disszeminált daganatsejtek UPAR expresszió szoros összefüggésbe hozható a késői keringő daganatsejtek számával és a túléléssel (4, 13).

A fenti adatok alapján az valószínűsíthető, hogy a gyomorrák esetében is érvényes a minimális reziduális betegség fogalma és a keringő daganatsejtek sorozatos vizsgálata, valamint a daganatsejtek perioperatív UPAR expresszió új és érzékeny prognosztikai módszer lehet. Ennek bizonyítására nagyobb esetszámú túlélési vizsgálatokra van szükség.

Következtetések

A gyomorrák esetében az eddig alkalmazott klasszikus prognosztikai tényezők nem mindegyike felel meg egy ideális prognosztikai tényező követelményeinek. Emiatt az irodalomban komoly erőfeszítések történnek, hogy a gyomorrák klasszikus osztályozását új, érzékeny daganatbiológiai paraméterekkel lehessen kiegészíteni.

A tumorasszociált proteázok közül elsősorban a PA-rendszer (UPA, PAI-1, UPAR) a gyomorrák mellett számos egyéb szolid (pl. emlő-, colorectalis-, agy-, bronchus-) daganatban is egyértelmű prognosztikai tényezőnek bizonyult (1, 17). Ezért a gyomorrákban a saját és más szerzők eredményei alapján, az UPA, PAI-1 és az UPAR új, igen érzékeny, megalapozott és független prognosztikai tényezőknek tekinthetők.

A többi proteáz közül a CATB és a CATD szintén lehetséges prognosztikai tényezők. Az MMP2, valamint a mátrix metalloproteáz és inhibitor arány (MMP2/TIMP-2) prognosztikai szerepének tisztázására további vizsgálatok szükségesek.

A daganatos sejtproliferáció paraméterei [DNS ploiditás, proliferáló sejt nukleáris antigén (PCNA), magszervződési régiók (nucleolar organizing region (AgNOR)] is független prognosztikai tényezőknek tekinthetők.

A genetikai-molekuláris paraméterek közül elsősorban a c-erbB-2 tűnik az egyik legérzékenyebb, új prognosztikai tényezőnek. A közeljövőben a növekedési faktor receptor cripto, a tumorszuppresszor p53, az adhéziós molekulák közül pedig az E-cadherin és a CD44 is új prognosztikai tényezővé válhatnak.

Végül, a csontvelői disszeminált daganatsejtek követéses vizsgálata és az UPAR expressziójának fenotipizálása szintén igen ígéretes lehet a daganatbiológia és a prognózis szempontjából.

Felmerül annak a szükségessége, hogy a klasszikus, megalapozott daganatos osztályozásból (TNM-rendszer, R-reszekció, daganat-lokalizáció, a reszekció minősége, a sebészeti-onkológiai centrum felkészültsége, a sebészi tapasztalat) és a fenti, egyértelmű független prognosztikai biológiai paraméterekből [PA-rendszer, DNS ploiditás, proliferáló sejt nukleáris antigén (PCNA), magszervződési régiók (AgNOR), c-erbB-2] egy új prognosztikai index készüljön. Ez a prognosztikai index részben még érzékenyebben jelezheti a daganat egyéni funkcionális és biológiai jellegzetességeit, másrészt pedig megkönnyítheti a valóban nagy kockázatú és legrosszabb prognózisú betegcsoport kiválasztását, akiknél a legradikálisabb sebészeti beavatkozásra, valamint a legmegfelelőbb neo- és adjuváns kezelés megtervezésére kerülne sor (1, 26).

Végül, a proteolitikus-biológiai paraméterek, a prognosztikai jelentőségükön túlmenően, az új, modern, antiinvazív és metasztázis-elleni daganatkezelésnek is fontos célpontjai lehetnek. Az első klinikai adatok a PA- és az MMP-rendszerrel kapcsolatosak. Az UPA, UPAR és az MMP gyógyszeres bénítása sikeresen csökkentheti a gyomorrák proteolitikus aktivitását és invazív-áttétképző képességét (7, 8, 46).

A közlemény részben a „Bolyai János Tudományos Ösztöndíj" és a Népjóléti Minisztérium Tudományos Pályázat (ETT-T01 003/97) támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Allgayer, H., Heiss, M. M., Schildberg, F. W.:* Prognostic factors in gastric cancer. Br. J. Surg., 1997, *84*, 1651–1664. – 2. *Allgayer, H., Babic, R., Grutzner, K. U. és mtsai:* Tumor-associated proteases and inhibitors in gastric cancer: analysis of prognostic impact and individual risk protease patterns. Clin. Exp. Metastasis, 1998, *16*, 62–73. – 3. *Allgayer, H., Babic, R., Beyer, B. C.:* Prognostic relevance of MMP-2 (72-kD collagenase IV) in gastric cancer. Oncology, 1998, *55*, 152–160. – 4. *Allgayer, H., Heiss, M. M., Riesenberg, R. és mtsai:* Urokinase plasminogen activator receptor (uPA-R) – one potential characteristic of metastatic phenotypes in minimal residual tumor disease. Cancer Res., 1997, *57*, 1394–1399. – 5. *Amadori, D., Maltoni, M., Volpi, A. és mtsai:* Gene amplification and proliferative kinetics in relation to prognosis of patients with gastric carcinoma. Cancer, 1997, *79*, 226–232. – 6. *Bollschweiler, E., Böttcher, K., Hoelscher, A. H. és mtsai:* Is the prognosis for Japanese and German patients with gastric cancer really different? Cancer, 1993, *71*, 2918–2925. – 7. *Brown, P. D., Giavazzi, R.:* Matrix metalloproteinase inhibition: a review of anti-tumor activity. Ann. Oncol., 1995, *6*, 967–974. – 8. *Fazioli, F., Blasi, F.:* Urokinase-type plasminogen activator and its receptor: new target for anti-metastatic therapy? Trends Pharmacol. Sci., 1994, *15*, 25–29. – 9. *Gabbert, H. E., Müller, W., Schneiders, A. és mtsai:* The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma. Cancer, 1995, *76*, 720–726. – 10. *Gabbert, H. E., Meier, S., Gerharz, C. D. és mtsa:* Tumor-cell dissociation at the invasive front: a new prognostic parameter in gastric cancer patients. Int. J. Cancer, 1992, *50*, 202–207. – 11. *Gabbert, H. E., Meier, S., Gerharz, C. D. és mtsa:* Incidence and prognostic significance of vascular invasion in 529 gastric-cancer patients. Int. J. Cancer, 1991, *49*, 203–207. – 12. *Giuffre, G., Caruso, R. A., Barresi, G. és mtsa:* Prognostic significance of standardized AgNOR analysis in early and advanced gastric carcinomas. Virchows Archiv., 1998, *433*, 261–266. – 13. *Heiss,*

M. M., Allgayer, H., Gruetzner, K. U. és mtsai: Individual development and UPA-receptor expression of disseminated tumor cells in bone marrow: a reference to early systemic disease in solid cancer. Nat. Med., 1995, *1,* 1035–1039. – 14. *Heiss, M. M., Babic, R., Allgayer, H. és mtsai:* The prognostic impact of the urokinase-type plasminogen activator system is associated with tumor differentiation in gastric cancer. Eur. J. Surg. Oncol., 1996, *22,* 74–77. – 15. *Heiss, M. M., Babic, R., Allgayer, H. és mtsai:* Tumor associated proteolysis and prognosis: new functional risk factors in gastric cancer defined by the urokinase-type plasminogen activator system. J. Clin. Oncol., 1995, *13,* 2084–2093. – 16. *Hermans, J., Bonenkamp, J. J., Boon, M. C. és mtsai:* Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. J. Clin. Oncol., 1993, *11,* 1441–1447. – 17. *Herszényi L., Szalay L., Naccarato R. és mtsa:* A cisztein- és szerin-proteinázok szerepe a gasztroenterológiában. LAM, 1995, *5,* 502–506. – 18. *Herszényi, L., Farinati, F., Plebani, M. és mtsai:* Cisztein- és szerin-proteázok prognosztikai jelentősége gyomorrákban. Orv. Hetil., 1996, *137,* 1637–1641. – 19. *Herszényi L., Farinati F., Plebani M. és mtsai:* Cisztein és szerin proteázok viselkedése a gyomor precancerosus lézióiban. Magy. Belorv. Arch., 1997, *50,* 163–167. – 20. *Hirose, K., Iida, A., Yamaguchi, A. és mtsai:* Prognostic value of DNA ploidy and proliferating cell nuclear antigen in gastric cancer. Oncology, 1998, *55,* 300–306. – 21. *Ikeguchi, M., Saito, H., Katano, K. és mtsai:* Expression of p53 and p21 are independent prognostic factors in patients with serosal invasion by gastric carcinoma. Dig. Dis. Sci., 1998, *43,* 964–970. – 22. *Inada, T., Kikuyama, S., Ichikawa, A. és mtsai:* Bcl-2 expression is a prognostic factor of survival of gastric carcinoma. Anticancer Res., 1998, *18,* 2003–2010. – 23. *Jaehne, J., Cordon-Cardo, C., Albino, A. és mtsai:* Pathogenic and prognostic relevance of Her2/neu in gastric carcinoma. Eur. J. Surg. Oncol., 1994, *20,* 362–363. – 24. *Jauch, K. W., Mayer, B., Gruetzner, K. U. és mtsai:* Neue Prognosefaktoren beim Magenkarzinom. In: Praktische Onkologie V. Szerk.: Schmid, L., Wilmanns, W. München, Zuckerschwendt, 1995, 21–33. – 25. *Kuklis B., Iliás L., Simig M. és mtsai:* A gyomorrák cytostatikus kezelésével szerzett tapasztalataink. Orv. Hetil., 1991, *132,* 1691–1694. – 26. *Latif A.:* Gyomorrák-diagnózis, stádiumbeosztás, kezelés – ma. Orvostovábbképző Szemle, 1998, *4,* 35–39. – 27. *Laurén, R.:* The two histological main types of gastric carcinoma: diffus and so-called intestinal type carcinoma. Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1965, *64,* 31–49. – 28. *Mayer, B., Jauch, K. W., Günthert, U. és mtsai:* De-novo expression of CD44 and survival in gastric cancer. Lancet, 1993, *342,* 1019–1022. – 29. *Ming, S. C.:* Gastric carcinoma. A pathobiological classification. Cancer, 1977, *39,* 2475–2485. – 30. *Miyasaka, M.:* Cancer metastasis and adhesion molecules. Cilin. Orthop., 1995, *312,* 10–18. – 31. *Moriguchi, S., Hayashi, Y., Nose, Y. és mtsai.* A comparison of the logistic regression and the Cox proportional hazard models in retrospective studies on the prognosis of patients with gastric cancer. J. Surg. Oncol., 1993, *52,* 9–13. – 32. *Nekarda, H., Schmitt, M., Ulm, K. és mtsai:* Prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in completely resected gastric cancer. Cancer. Res., 1994, *54,* 2900–2907. – 33. *Pantel, K., Schlimok, G., Anstwurm, M. és mtsai:* Methodological analysis of immunocytochemical screening for disseminated epithelial tumor cells in bone marrow. J. Hematother., 1994, *3,* 165–173. – 34. *Plebani, M., Herszényi, L., Cardin, R. és mtsai:* Cysteine and serine proteases in gastric cancer. Cancer, 1995, *76,* 367–375. – 35. *Plebani, M., Herszényi, L., Carraro, P. és mtsai:* Urokinase-type plasminogen activator receptor in gastric cancer: tissue expression and prognostic role. Clin. Exp. Metastasis, 1997, *15,* 418–425. – 36. *Plukker, J. T., Mulder, N. H., Sleijfer, D. T. és mtsai:* Chemotherapy and surgery for locally advanced cancer of the cardia and fundus: phase II study with methotrexate and 5-fluorouracil. Br. J. Surg., 1991, *78,* 955–958. – 37. *Posner, M. R., Mayer, R. J.:* The use of serologic markers in gastrointestinal malignancies. Hematol. Oncol. Clin. North. Am., 1994, *8,* 533–553. – 38. *Preusser, P., Achterrath, W., Wilke, H. és mtsai:* Chemotherapy for gastric cancer. Cancer Treatment Reviews, 1988, *15,* 257–277. – 39. *Reilly, D., Christensen, L., Duch, M. és mtsai:* Type-1 plasminogen activator inhibitor in human breast carcinomas. Int. J. Cancer, 1992, *50,* 208–210. – 40. *Roder, J. D., Böttcher, K., Siewert, J. R. és mtsai:* Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. Cancer, 1993, *72,* 2089–2097. – 41. *Rugge, M., Sonego, F., Panozzo, M. és mtsai:* Pathology and ploidy in the prognosis of gastric cancer with no extranodal metastasis. Cancer, 1994, *73,* 1127–1133. – 42. *Sanchez-Bueno, F., Garcia-Marcilla, J. A., Perez-Florez, D. és mtsai:* Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. Br. J. Surg., 1998, *85,* 255–260. – 43. *Siewert, J. R., Böttcher, K., Roder, J. D. és mtsai:* German Gastric Carcinoma Study Group. Prognostic relevance of systemic lymph node dissection in gastric carcinoma. Br. J. Surg., 1993, *80,* 1015–1018. – 44. *Stahl, A., Mueller, B. M.:* Binding of urokinase to its receptor promotes migration and invasion of human melanoma cells in vitro. Cancer Res., 1994, *54,* 3066–3071. – 45. *Tahara, E.:* Molecular biology of gastric cancer. World J. Surg., 1995, *19,* 484–490. – 46. *Takano, S., Gately, S., Neville, M. E. és mtsai:* Suramin, an anticancer and angiosuppressive agent, inhibits endothelial cell binding of basic fibroblast growth factor, migration, proliferation, and induction of urokinase-type plasminogen activator. Cancer Res., 1994, *54,* 2654–2660. – 47. *Wils, J. A., Klein, H. O., Wagener, D. J. és mtsai:* Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin: a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Cooperative Group. J. Clin. Oncol., 1991, *9,* 827–831. – 48. *Yonemura, Y., Nojima, N., Kaji, M. és mtsai:* E-candherin and urokinase-type plasminogen activator tissue status in gastric carcinoma. Cancer, 1995, *76,* 941–953. – 49. *Yonemura, Y., Nimomiya, U., Ohoyama, S. és mtsai:* Expression of c-erbB-2 oncoprotein in gastric carcinoma. Immunoreactivity for c-erbB-2 protein is an independent indicator of poor short-term prognosis in patients with gastric carcinoma. Cancer, 1991, *67,* 2914–2918. – 50. *Yonemura, Y., Takamura, H., Ninomiya, I. és mtsai:* Inter-ralationship between transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in advanced gastric cancer. Oncology, 1992, *49,* 157–161.

(Herszényi László dr., *Budapest,* Pf. 277. 1444)

intermedicina

Nemzetközi egészségügyi és orvostechnikai szakvásár

1999. szeptember 8-10.

Naponta 10.00—18.00 óráig

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, 1085 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Belépés díjtalan!

A Springer Orvosi Kiadó kínálatából

Boda–Rák–Udvardy: **Klinikai haemostaseologia**

A szerzők a gyakorló orvosok számára nyújtanak a haemostaseologia terápiás elveiben eligazítást, ezzel segítve a napi klinikai munkát.
Ár: 1980,– Ft

Csabai Márta–Molnár Péter: **Egészség, betegség, gyógyítás**

Az orvosi pszichológia tankönyve elsősorban orvostanhallgatók részére készült, de a posztgraduális egészségtudományi képzések, szakképzések résztvevői számára is hasznos.
Ár: 1980,– Ft

Fekete Ferenc: **Erekciós zavarok**

A könyv gyakorlati útmutató, amely segít a mindennapi praxisban felmerülő erekciós problémák megoldásában, a korszerű diagnosztikai és kezelési módszerek alkalmazásában.
Ár: 1690,– Ft

Kékes Ede: **EKG-enciklopédia**

A felsőoktatási tankönyv-támogatási program keretében készült könyvben a szerző több száz EKG-képsort elemez, a korábban megjelent könyveknél sokkal bővebb terjedelemben.
Ár: 3900,– Ft

Lombay–Szabó–Czízy: **Képalkotó eljárások a gyermekkori húgyúti fertőzések diagnosztikájában**

A szerzők húsz év tapasztalatát adják közre e kötetben. A kórképek rövid összefoglalásán és az esetismertetéseken kívül diagnosztikus és terápiás protokollal segítik a napi munkát.
Ár: 3500,– Ft

Marik, P. E.: **Intenzív terápiás zsebkönyv**

A kötet rövidségével, tömörségével, pontokba foglalt szerkezetével, algoritmusaival kiválóan alkalmas arra, hogy gyors információkkal szolgáljon az orvosoknak a napi klinikai munka közben. (Ford.: Diószeghy Csaba)
Ár: 2950,– Ft

Petri Gizella: **Fitoterápia az orvosi gyakorlatban**

A szerző a klinikum oldaláról vizsgálja és mutatja be a gyógynövényeket és a belőlük készült fitofarmakonokat, továbbá a gyógynövények regisztrált gyógyszerként és gyógytermékként való felhasználását. Mindezt hatásos teakészítmények receptúráival egészíti ki.
Ár: 2200,– Ft

Rodé Magdolna: **Gyermekkori fog- és szájbetegségek**

A lexikális igényű, teljességre törekvő alapmű a gyakorló háziorvosok, gyermekorvosok, védőnők és érdeklődő pedagógusok számára nyújt segítséget, eligazodást a gyermekkori fog- és szájbetegségekben.
Ár: 1690,– Ft

Szántó–Kemény–Fekete: **Hirtelen halál csecsemőkorban**

Ez az első magyar nyelvű szakkönyv, amely a bölcsőhalál, valamint egyéb életveszélyes helyzetek első ellátását mutatja be a csecsemő- és kisdedkorban.
Ár: 1690,– Ft

Taylor, S.-Raffles, A.: **Gyermekgyógyászati képes atlasz**

Ez a lenyűgözően szép könyv színes képek sorozata, amelyben a szerzők bemutatják a leggyakoribb és számos ritkábban jelentkező gyerekbetegség legfontosabb klinikai megnyilvánulási formáit. A képekhez tartozó rövid magyarázatokat Cholnoki Péter fordította.
Ár: 4900,– Ft

Timmis, A.–Brecker, S.: **Kardiológiai vizsgálatok képes atlasza**

Több mint 600, kiváló minőségű kép sorozatán keresztül mutatják be a szerzők a klinikumban kiterjedten alkalmazott vizsgáló eljárásokat, egyúttal ezek értékét és értékelését is megadják. A magyarázó szöveg fordítása Kancz Sándor és Mozer István munkája.
Ár: 4500,– Ft

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

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

Megrendelőlap
(OH 99/32.)

Alulírott megrendelem a Springer Orvosi Kiadó alábbi köteteit:

.... példány ..... ár
.... példány ..... ár
.... példány ..... ár
.... példány ..... ár

A megrendelő neve: .....
Szállítási cím: .....
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

A myocardialis perfusio javulása bal kamrai resectiót követően

Kulin László dr., Kőszegi Zsolt dr., Szük Tibor dr., Kun Csaba dr., Csapó Kálmán dr., Fülöp Tibor dr., Voith László dr., Galuska László dr.[1], Trón Lajos dr.[2], Vaszily Miklós dr.[3] és Édes István dr.

Debreceni Orvostudományi Egyetem, Szív- és Tüdőgyógyászati Klinika (igazgató: Édes István dr.)
Nukleáris Medicina Központ (igazgató: Galuska László dr.)[1]
PET Centrum (igazgató: Trón Lajos dr.)[2]
Szívsebészeti Klinika (igazgató: Péterffy Árpád dr.)[3]

A szerzők egy 55 éves nőbeteg adatait ismertetik, akinél extensiv anterior infarctust követően jelentős kiterjedésű csúcsi aneurysma, és ennek következtében progressiv bal kamrai dilatatio alakult ki. Az invasiv cardiologiai kivizsgálás a bal elülső leszálló coronaria súlyos proximalis szűkületét mutatta mérsékelt kiáramlási pályával. ^{18}F-fluoro-2-dezoxi-D-glükózzal (FDG) pozitronemissziós tomographiás és ^{99m}Tc-mal jelezett metoxy-isobutil-isonitril single photon emission computed tomographiás (MIBI-SPECT) vizsgálat történt a heges és az életképes szívizomterületek elkülönítésére. Az eredmények figyelembevételével a beteg bal kamrai aneurysma resectión esett át, de a műtét kapcsán revascularisatio nem történt. Az operációt követően az ejectiós fractio (EF) emelkedett, a megelőző kamrai dilatatio mérséklődött, és a műtét előtti és utáni MIBI-SPECT vizsgálat alapján a resecált terület környéki myocardium perfusiójának fokozódása is kimutatható volt.

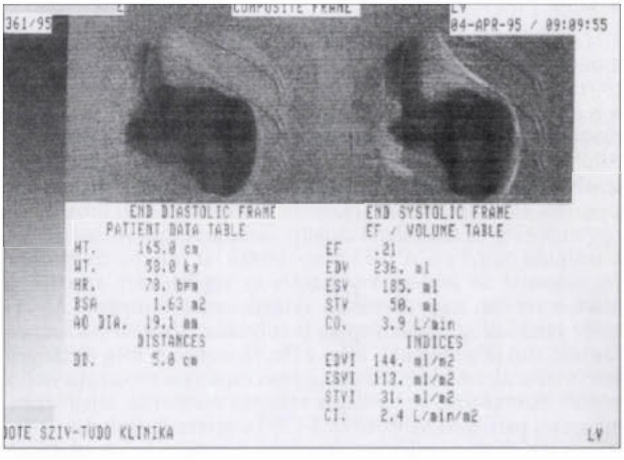
Kulcsszavak: bal kamrai dilatatio, aneurysma resectio, myocardialis perfusio

Improvement in myocardial perfusion after left ventricular resection. Left ventricular aneurysm had detected at the 55-year-old woman after extensive anterior myocardial infarction in association with progressive ventricular dilatation and symptoms of heart failure. Coronary angiogram revealed a serious lesion in the proximal segment of the left anterior descending coronary branch with a poor run off tract. ^{18}FDG-PET and ^{99m}Tc-MIBI-SPECT investigation were performed in order to differentiate the scarred regions from the viable myocardial segments. Taking into consideration the results an aneurysm resection was performed without revascularisation procedure. After the surgery not only the ejection fraction and the left ventricular dilatation had improved but the tissue perfusion in the segments surrounding the resected aneurysm had also showed a significant increase at the follow up MIBI-SPECT imaging.

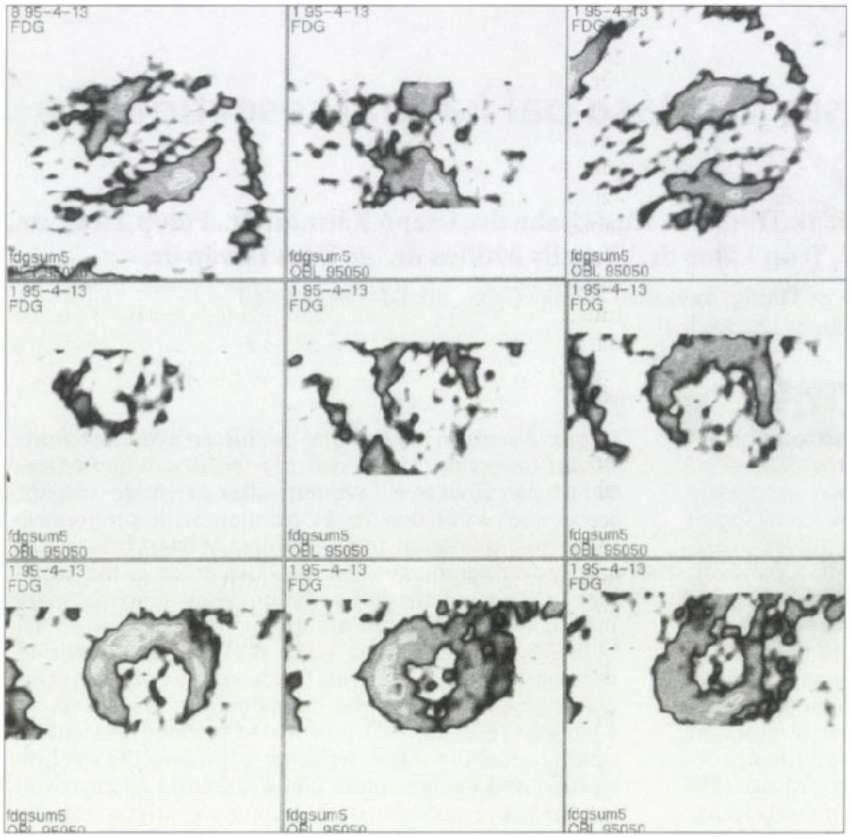
Key words: left ventricular dilatation, aneurysm resection, myocardial perfusion

A nagy kiterjedésű myocardialis infarctuson átesett betegeknél viszonylag gyakran észlelhető a bal kamrai aneurysma kialakulása. A létrejövő aneurysmák következtében fellépő szövődmények a klinikumban jól ismertek. Az elvékonyodott, gyakran dyskineticus falrészlet kedvezőtlenül hat a globális bal kamrai funkcióra. A systole során az aneurysmazsákba visszaáramló vérmennyiség funkcionális regurgitatiót idézhet elő, ezzel is rontva a szív teljesítőképességét, amely hosszú távon cardialis elégtelenséghez vezet (4–6, 8). Az aneurysma-képződés veszélyessége abban is rejlik, hogy kedvez intracardialis thrombusok kialakulásának, megteremtve ezzel a szisztémás embolisatio lehetőségét. Ugyanakkor környezetében ectopiás gócot képezve malignus ritmuszavarra (kamrai tachycardia, ill. fibrillatio) hajlamosít. A fenti szövődmények (szívelégtelenség, embolisatio, ritmuszavar) fennállása jelenti a sebészi beavatkozás klaszszikus indikációit (2).

Szokás elkülöníteni az anatómiai – tehát resectiót igénylő – aneurysmákat a funkcionális aneurysmáktól. Az anatómiai aneurysmákra jellemző, hogy a kontrasztanyaggal történő ventriculographia során az izomzat kiboltosulása a szívciklusnak mind a systolés, mind a diastolés fázisában észlelhető. Ebben az esetben a szívfal oly mértékben károsodott, hogy aktív összehúzódásra teljesen képtelen, így a pozitív belüregi nyomás az elvékonyodott részt kiboltosítja. A funkcionális aneurysmák a szívizomzat akineticus vagy dyskineticus területein fordulnak elő, esetükben kiboltosulás csak a systolében látható. Valószínűleg az anatómiai aneurysmák területén a transmuralis hegesedés kifejezettebb, mert az épnek tekinthető területekhez viszonyított relatív ^{18}FDG aktivitás nem éri el a 25%-ot. A funkcionális aneurysmák



1. ábra: Bal kamrai angiographia. A bal koszorúér ellátási területében valódi aneurysma látható, amely mind a systolében, mind a diastolében kiboltosul. Az aneurysmafal paradoxan mozog



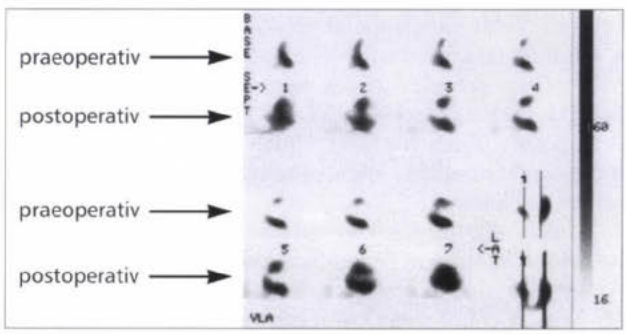
2. ábra: A metabolikus PET-vizsgálat eredménye döntően matching defektust mutat a perfusiós SPECT képpel való összehasonlítás során. Bal oldalt felül transaxialis, középen sagittalis, jobbra horizontális metszetek. A középső és az alsó képsorban rövid tengelyű bal kamrai szeletek a csúcs felől haladva a bázis felé. Felül az inferior, alul az anterior, jobbra a septalis és balra a lateralis irány. A nagykiterjedésű csúcsi aneurysmának megfelelően csaknem teljesen megszűnt az FDG-felvétel

régióiban viszont a relatív ^{18}FDG aktivitás általában a 30%-ot meghaladja és perfusiós-metabolikus mismatch is gyakrabban észlelhető (3, 9, 10, 12).

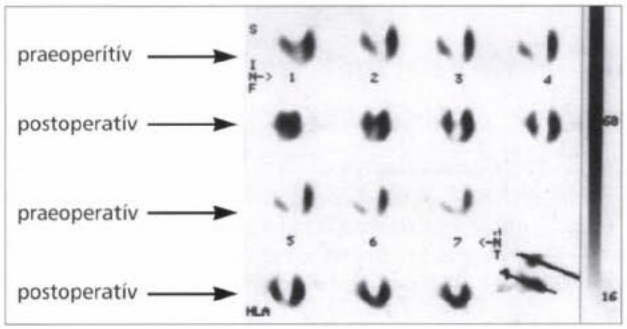
Az anatómiai aneurysmák resectiójának funkcionális eredményét a myocardium perfusióját illetően még nem közölték, ezért egy betegünknél megvizsgáltuk, hogy aneurysma-resectiót követően hogyan változik a MIBI-SPECT-tel (^{99m}Tc-methoxy-isobutil-isonitril single photon emission computed tomography) mérhető szegmentális aktivitás.

Esetismertetés

Sz. L.-né, 55 éves nőbeteg kórelőzményében jobb oldali nephrectomia, bal oldali pneumonia szerepelt. Cardialis anamnesise 1994 februárjában kezdődött, amikor extensiv anterior infarctuson esett át. Ennek szövődményeként az anterolateralis régióra is ráterjedő csúcsi aneurysma alakult ki Thrombus nem volt igazolható. A későbbiek folyamán balkamra-elégtelenség fejlődött ki, amely többszöri hospitalizációt tett szükségessé. Az elvégzett angiographiás vizsgálat a bal elülső leszálló szár (LAD) proximális részének 85%-os szűkületét mutatta, lassú áramlással a mérsékelt kiáramlási pályában. A bal kamra dilatált, az echocardiographia 56, valamint 68 mm-es végsystolés és végdiastolés átmérőket mért, a septum nagy területen akineticusnak bizonyult. Az invazív ventriculographia alapján is súlyosan csökkent bal kamra funkció volt detektálható: EF = 21%. *(1. ábra).* A még életképes szívizomterületek kimutatására, a resectio versus revascularisatio kérdés eldöntésére, az esetleges resectio vonalának kijelölésére nyugalmi perfusiós MIBI-SPECT (^{99m}Tc-methoxy-isobutil-isonitril single photon emission computed tomography) és metabolikus FDG-PET (^{18}F-fluoro-2-desoxi-D-glükóz pozitronemissziós tomography) vizsgálatokat végeztünk *(2. ábra).* A felvételeket összevetve a csúcson, valamint a szomszédos szegmentumok csúcsközeli részein nagy kiterjedésű, súlyos, azonos mértékű perfusiós és metabolikus károsodás (matching defectus) volt kimutatható, míg a környéki területen kis kiterjedésben a metabolikus aktivitás valamivel jobbnak tűnt, mint a relatív MIBI-felvétel. A Debrecenben elvégzett műtét során intraoperatíve úgy ítélték meg, hogy a LAD területében nincs jelentős nagyságú revascularisatióra alkalmas myocardium, ezért annak graftolásától eltekintettek. Az aneurysmát a septumtól csaknem a lateralis fal közepéig terjedően resecálták. A postoperativ szak eseménytelenül zajlott, a beteg a műtétet követő 9. napon hagyta el a kórházat. Az operációt követő héten végzett echocardiographiás vizsgálat alapján a végsystolés átmérő 43 mm-nek, a végdiastolés 48 mm-nek mutatkozott, majd 1 év elteltével ugyanezek a paraméterek 31, ill. 45 mm-nek voltak mérhetőek. A műtét után 7 hónappal később készült SPECT-felvételen a myocardialis perfusio fokozódását állapíthattuk meg a resecált részt körülvevő segmentumokban, elsősorban a septalis, illetve az anterior régióban *(3–4. ábra).*



3. ábra: Perfusiós szívizom MIBI-SPECT vizsgálat. Reorientált sagittalis metszeti kép. Az első metszetpár a septumot, az utolsó a laterális falat ábrázolja. A csúcs jobbra irányul. Megfigyelhető a csúcsi aneurysma. A műtétet követő képeken főleg az anterior segmentumok perfusiójának javulása látható



4. ábra: Perfusiós szívizom MIBI-SPECT vizsgálat. Horizontális metszeti kép. A csúcs felfelé irányul. Az első metszetpár az alsó, az utolsó az elülső falat ábrázolja. Jól megfigyelhető a műtét előtt a csúcs felé divergáló septalis és lateralis fal, amely a műtét után párhuzamos, valamint a septum területének perfusio-fokozódása

Megbeszélés

A postinfarctusos ischaemiás károsodás hatására a myocardium structuralis átépülése figyelhető meg, amelyet remodellingnek nevezünk. Ez a folyamat celluláris szinten a myocyták vacuolisatióját, a contractilis elemek csökkenését, a strukturális proteinek desorganisatióját jelenti. A szervszintű remodelling elsősorban a kamrai dilatatio, másodsorban a hypertrophia megjelenésében nyilvánul meg (1). A dilatatio hatására kialakuló contractiós és a hypertrophia kapcsán létrejövő relaxációs zavar a fennálló aneurysma által okozott mechanikai szövődménnyel karöltve intracardialis pangás kialakulásához vezet, amely a szív diszfunkcióját eredményezi. Az üregi pangás következtében folyamatosan táguló kamra kezdetben még valamelyest kompenzál a Franck–Starling-törvény értelmében, később azonban már „túlcsúszik" azon az optimális helyzeten, ahol a rostok megnyújtásából adódóan a legerősebb contractióra képes. Ebben az állapotban a szív a Franck–Starling-törvény leszálló szárán működik. A műtét eredményeként a csökkentett kamrai átmérő segít megszüntetni az izomrostoknak ezt a fokozott megnyújtását, amely a szív teljesítőképességének javulását eredményezi.

Ugyanakkor a kitágult kamra hatására – a Laplace-törvény értelmében – fokozódik a szívizomzat feszülése is. A fokozott feszülés miatt comprimálódnak az intramuralis – különösképpen a subendocardialis – capillarisok. A csökkent vérátáramlás hatására kialakuló ischaemia a szív contractiós képességének további csökkenéséhez vezethet. Az aneurysma resectiója eredményeként létrejövő kisebb kamrai átmérő csökkenti a falfeszülést, így a perfusio fokozódását is segítheti. Ez a perfusio-javulás SPECT-viszgálattal semiquantitative mérhető és ábrázolható *(3–4. ábra)*.

Az általunk ismertetett beteg adataiból arra következtethetünk, hogy az aneurysma eltávolítása – vélhetően a myocardialis falfeszülés csökkentése révén – a perfusio fokozódását eredményezte. A műtétet követően, kezdetben közvetlenül a bal kamra kisebbedését eredményező sebészi technikának köszönhetően, később viszont a javuló vérellátás, illetve a contractio szempontjából kedvezőbb megnyújtottságból adódóan a kamrai átmérők csökkenését észleltük. Ez a koncepció magyarázatot adhat a dilatatív cardiomyopathiák új ígéretes műtéti megoldásának a hatásmechanizmusára is: az ún. Battista-operációknál szintén a bal kamra egy részének resectiójával próbálják a dilatatio által kiváltott circulus vitiosust megszüntetni.

Megítélésünk szerint a szívizom vérátáramlását feltérképező nyugalmi MIBI-SPECT és a myocardium metabolizmusát vizsgáló PET-eljárások összevetése hasznos segítséget nyújthat a bal kamrai aneurysmás betegeknél a resecálandó és/vagy revascularisálandó segmentumok kijelölésében. A postoperative végzett tomographiás perfusiós vizsgálattal pedig jól jellemezhetjük a műtét utáni bal kamrai morphologiai és perfusiós viszonyokat.

IRODALOM: 1. *Cserhalmi L.:* Szívelégtelenség. Springer Budapest, 1997, 20–56. – 2. *Dor, V., Saab, M., Coste és mtsai:* Left ventricular aneurysm: a new surgical approach. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1989, *37*, 11–19. – 3. *Hammer, D. H., Lindsay, J. Jr.:* Redefining true ventricular aneurysm. Am. J. Cardiol., 1989, *64*, 1192–1194. – 4. *Krawczynska, E. G., Alazraki, N. P., Karatela, R. és mtsai:* Prognosis in patients with left ventricular apical aneurysm diagnosed by thallium-201 or Tc-99m sestamibi SPECT images. Am. J. Cardiol., 1997, *79*, 406–411. – 5. *Mangschau, A., Geiran, O., Forfang, K. és mtsai:* Left ventricular aneurysm and severe cardiac dysfunction: heart transplantation or aneurysm surgery? J. Heart. Transplant., 1989, *8*, 486–493. – 6. *Mangschau, A., Geiran, O., Rootwelt, A. és mtsai:* Impairement in right ventricular performance after left ventricular aneurysm surgery. Ann. Thorac. Surg., 1988, *46*, 542–548. – 7. *Mangcshau, A., Simonsen, s., Abdelnoor, M. és mtsai:* Evaluation for left ventricular aneurysm resection: a prospectiv study of clinical and haemodynemis characteristics. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 1989, *3*, 58–64. – 8. *Morton, K. A., Alazraki, N. P., Taylor, A. és mtsa:* SPECT tallium 201 scintigraphy for the detection of left ventricular aneurysm. J. Nucl. Med., 1987, *28*, 168–172. – 9. *Nicolosi, A. C., Spotnitz, H. M.:* Quantitative analysis of regional systolic function with left ventricular aneurysm. Circulation, 1988, *78*, 856–862. – 10. *Nakata, T., Tanaka, S., Murakami, H. és mtsai:* Morphological assessment of left ventricular wall and ventricular aneurysm by thallium-201 myocardial emission computed tomography. Jpn. Circ. J., 1988 Jul; *52*, 589–596. – 11. *Peronne Filardi, P., Bacharach, B., Dilsizian, V. és mtsai:* Regional left ventricular uptake of 18-fluorodesoxyglucose and 201 tallium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Circulation, 1992, *86*, 1125–1137. – 12. *Szűk T., Kőszegi Zs., Csapó K. és mtsai:* Bal kamrai funkcionális és anatómiai aneurysmák angiológiai és 18FDG PET jellemzői. Cardiologia Hungarica, suppl. 1996, *1*, 13.

(Kőszegi Zsolt dr., *Debrecen*, Pf. 1. 4004)

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 Springer Orvosi Kiadó idegen nyelvű szakkönyvkínálatából

Onkológia, radiológia, ultrahang

Baert: **Radiological Imaging of Sports Injuries**
Bard, Laredo (Eds.)*:* **Interventional Radiology in Bone and Joint**
Cappelaere, Chauvergne, Armand: **Manuel pratique de chimiothérapie anticancéreuse**
Chard, Lilford: **Basic Sciences for Obstetrics and Gynaecology**
Dail, Hammar, Colby: **Pulmonary Pathology Tumors**
Dunlop: **Cancer - Palliative Care**
Eden: **The Search for Christian Doppler**
Freyschmidt, Ostertag: **Knochentumoren**
Gautherie: **Thermal Dosimetry and Treatment**
Gautherie: **Whole Body Hyperthermia**
Glaus: **Fatigue in Patients with Cancer**
Haller, Slovis: **Pediatric radiology** (2nd ed.)
Heller, Fink (ed.): **Radiology of Trauma**
Ladner: **Gynäkologische Radiologie**
Mahrle, Schulze, Krieg (Hrsg.): **Wundheilung–Wundverschluß**
Mazabraud: **Pathology of Bone Tumours**
Meyers: **Dynamic Radiology of the Abdomen**
Moss, Gamsu, Genant: **Computed Tomography of the Body** (2nd ed.)
Niederle, von Wussow (Hrsg): **Interferone. Präklinische und klinische Befunde**
Pence: **Nutrition Women's Cancers**
Reeder and Felson's: **Gamuts in Bone, Joint and Spine Radiology**
Sanfilippo: **Operative Gynecologic Endoscopy**
UICC: **Manual of Clinical Oncology** (6th ed.)
Waclawiczek: **Das Maligne Melanom**
Weill: **Ultrasound Diagnosis of Digestive Diseases** (4th ed.)
Widder: **Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien**
Zingg, Wallace: **Bladder Cancer. Clinical Practice in Urology**

Neurológia

Hacke (Ed.): **NeuroCritical Care**
Hubbard, Workman: **Handbook of Stress Medicine**
Kiss: **Neuroanästhesie**
Leblanc: **The Cranial Nerves** (2nd ed.)
Neumärker–Seidel–Janz–Kölmel (Hrsg.): **Grenzgebiete zwischen Psychiatrie und Neurologie**
Patten: **Neurological Differential Diagnosis**
Rattay: **Electrical Nerve Stimulation**

Oklahoma Notes

Family Medicine
General Surgery
Neuropathology and Basic Neuroscience
Pediatrics
Study Skills and Test-Talking Strategies for Medical Students

Traumatológia, ortopédia, sebészet

Aebi, Thalgott, Webb: **AO ASIF Principles in Spine Surgery**
Arregui, Fitzgibbons, Katkhouda, McKernan, Reich: **Principles of Laparoscopic Surgery**
Asnis, Kyle: **Cannulated Screw Fixation**
Bouhanna, Dardour: **Hair Replacement Surgery**
Brunner, Weber: **Special Techniques in Internal Fixation**
Fernandez, Jupiter: **Fractures of the Distal Radius**
Geusens (Ed.): **Osteoporosis in Clinical Practice**
Hruban, Westra, Phelps, Isacson: **Surgical Pathology Dissection**
Krämer: **Orthopädie** (5. Auflage)
Marder, Lian: **Sports Injuries of the Ankle and Foot**
Milsom, Böhm: **Laparoscopic Colorectal Surgery**
Müller, Allgöwer, Schneider, Willenegger: **Manual of Internal Fixation** (3rd ed.)
Prein (Ed.): **Manual of Internal Fixation in the Cranio-Facial Skeleton**
Schatzker, Tile: **The Rationale of Operative Fracture Care** (2nd ed.)
Skandalakis: **Surgical Anatomy and Technique**
Viegas: **Hand Surgery Study Guide**

A fenti könyvek készletből, azonnal kaphatók.
Kérjen árajánlatot!

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

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Nyugalmi és aktivációs agyi vérátfolyás SPECT-vizsgálatok krónikus schizophreniában szenvedő betegekben

Ambrus Edit dr., Szekeres György dr.[1], Kéri Szabolcs dr.[1], Csernay László dr., Janka Zoltán dr.[1] és Pávics László dr.

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, Központi Izotópdiagnosztikai Laboratórium (igazgató: Pávics László dr.)
Pszichiátriai Klinika (igazgató: Janka Zoltán dr.)[1]

Krónikus schizophreniában szenvedő betegben agyi vérátfolyás eltérések mutathatók ki. Az agyi működészavar, aktivációs tesztekkel kiváltott perfúziós válasz alapján tovább pontosítható. A szerzők munkájukban kezelt krónikus, schizophren betegekben Raven-teszttel provokálható eltéréseket objektivizáltak agyi vérátfolyás-vizsgálattal. Négy kontroll személyben (2 férfi, 2 nő, átlagéletkor 45 év, 26–57 év), valamint 11 krónikus, gyógyszeresen kezelt schizophren betegben (4 férfi, 7 nő, átlagéletkor: 46 év, 33–56 év) 48 órán belül, nyugalmi és Raven-teszttel aktivált állapotban ^{99m}Tc-HMPAO-val agyi vérátfolyás SPECT-vizsgálatokat végeztek. Az eredményeket vizuális és szemikvantitatív módszerrel értékelték. A kontrollcsoportban az alapvizsgálat során az agyi vérátfolyás-viszonyokat normálisnak találták. Raven-teszttel aktivált állapotban a prefrontalis régióban szignifikáns perfúzió-növekedést észleltek ($p < 0,05$). A schizophren betegcsoportban nyugalmi állapotban szignifikáns hipoperfúziót mutattak ki a temporalis régióban ($p < 0,05$): négy betegben bal, további 4 betegben jobb temporalis hipoperfúziót észleltek, míg 3 betegben normális perfúziós viszonyokat detektáltak. Raven-teszttel aktivált állapotban 5 betegben a kontroll személyekhez hasonló mértékű hiperfúziót észleltek a prefrontalis régióban, míg a többi 6 betegben ilyen választ az aktivációra nem detektáltak. A temporalis régióban 5 betegben továbbra is észleltek csökkent vérátfolyás-viszonyokat. Eredményeik alapján megállapították, hogy az általuk vizsgált gyógyszeresen kezelt krónikus, schizophren betegcsoportban a temporalis régióban hipoperfúzió mutatható ki. Raven-teszttel aktivált állapotban a kontrollcsoporthoz képest kevésbé kifejezett vérátfolyás-növekedés észlelhető a prefrontalis régióban.

Kulcsszavak: schizophrenia, agyi vérátfolyás SPECT, Raven-teszt

Regional cerebral blood flow changes in schizophrenia detected by SPECT studies under resting and activation conditions. Brain SPECT studies in schizophrenia revealed changes in regional cerebral blood flow (rCBF). The rCBF changes can be detected more accurate by activating tests. The aim of this study was to assess rCBF changes under resting and activation condition by the Raven test. Four control patients (2 male, 2 female, average age 45 years, 26–57 years) and 11 chronic, treated schizophrenic patients (4 male, 7 female, average age: 46 years, 33–56 years) were studied in two HMPAO brain SPECT sessions, 48 hours apart, both resting and during activation task. The images were evaluated visually and semiquantitatively. Under resting condition in the control group, there were no significant rCBF changes. In the Raven activation test, a significantly higher blood flow in the prefrontal region was seen ($p < 0.05$). The schizophrenic group had a significantly lower rCBF in the temporal region under resting condition ($p < 0.05$): four patients displayed left, 4 right temporal hypoperfusion and 3 exhibited no rCBF abnormality. In the Raven activation tests 5 patients had prefrontal hyperperfusion, and the remaining 6 patients had no such activation answer. Five patients had hypoperfusion in the temporal region. In our sample, patients with chronic schizophrenia displayed significant temporal hypoperfusion. Moreover the chronic schizophrenic group exhibited a poor response to prefrontal activation compared to the control group.

Key words: schizophrenia, cerebral blood flow, Raven test

Schizophreniában szenvedő betegekben a frontalis lebeny funkciózavara figyelhető meg. A túlnyomó részt krónikus és gyógyszeresen kezelt betegekben végzett SPECT- és PET-vizsgálatok hipoperfúziót és hipometabolizmust igazoltak az agy különböző területein (7–9, 14). Egyes szerzők a temporalis lebeny (5, 6, 12), míg mások a basalis ganglionok (11, 14) érintettségét hangsúlyozták. Az egymásnak ellentmondó eredmények oka a vizsgálati technikák, valamint a vizsgált beteganyag különbségeiből adódhat. FDG PET-vizsgálattal glükózmetabolizmus-zavarok mutathatók ki, míg agyi vérátfolyás SPECT-vizsgálattal a perfúziós viszonyok ítélhetők meg. Az utóbbi időben többen számoltak be agyi receptor vizsgálatok biztató eredményeiről. A kimutatott funkciózavarok milyensége és mértéke függ a beteg korától, a betegség lefolyásától (akut-krónikus), a klinikai statusától (pozitív-negatív symptomák), illetve a gyógyszereléstől (kezelt-kezeletlen). A frontalis lebeny funkciózavarának pontosítására többen aktivációs vizsgálatokat végeztek. Az eredmények igen ellentmondóak attól függően, hogy milyen aktivációs tesztet használtak a szerzők, illetve hogy milyen betegeket vizsgáltak.

Munkánk célja volt, hogy a homogénnek tekinthető kezelt krónikus, schizophren betegek agyi működészavarát objektivizáljuk agyi vérátfolyás-vizsgálatokkal nyugalomban és Raven-teszttel végzett agyi aktiváció során.

Betegek, módszer

Tizenegy DSM-III-R klasszifikáció alapján (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) krónikus schizophreniában szenvedő betegben (4 férfi, 7 nő, átlagéletkor: 46 év, 33–56 év között) 48 órán belül nyugalmi és aktivációs vérátfolyás SPECT-vizsgálatokat végeztünk. Tíz beteg jobbkezes, míg egy beteg kevert kezes volt. A betegség időtartama átlagosan 20 ± 5,7 év volt. A SPECT-vizsgálatok napján a betegek klinikai állapotát pszichiátriai tesztekkel mértük fel *(1. táblázat)*. A nyugalmi és az aktivációs vizsgálat napján a betegek pszichiátriai statusa azonos volt. Kontrollcsoportként 4 személyben (2 férfi, 2 nő, átlagéletkor: 45 év, 26–57 év) szintén elvégeztük a nyugalmi és az aktivációs vérátfolyás SPECT-vizsgálatokat. Mind a 4 személy jobbkezes volt. A minden esetben elvégzett neurológiai és pszichiátriai vizsgálatok egy esetben sem mutattak kóros eltérést.

1. táblázat: Schizophreniában szenvedő betegek klinikai státusza

Ssz	CGI	BRPS	PANSS+	PANSS–	PANSS GLOBAL	Összpontszám
1. ffi	6	38	25	32	48	105
2. nő	5	42	28	26	54	108
3. ffi	3	19	12	14	30	56
4. nő	4	30	16	25	45	86
5. ffi	4	34	23	25	43	91
6. ffi	5	32	19	25	40	84
7. nő	5	41	35	50	50	103
8. nő	6	40	26	33	50	109
9. nő	4	54	22	24	50	96
10. nő	5	51	17	30	51	98
11. nő	4	45	15	23	46	84

Rövidítések: CGI = Clinical Global Impression, (Klinikai összbenyomást becslő skála); BRPS = Brief Psychiatric Rating Scale (Rövid pszichiátriai becslő skála); PANSS+ = Positive Syndrome Scale of Schizophrenia (Schizophrenia pozitív tüneteinek becslő skálája); PANSS– = Negative Syndrome Scale of Schizophrenia (Schizophrenia negatív tüneteinek becslő skálája); Global = (Schizophrenia általános tüneteinek becslő skálája)

Az agyi vérátfolyás SPECT-vizsgálatok során 740 MBq ^{99m}Tc-HMPAO-t (Brain-SPECT OSSKI, Budapest) alkalmaztunk. A radiofarmakon beadásakor a betegek csendes helyiségben tartózkodtak. Raven-teszttel kombinált vizsgálat esetén az aktivációt a tracer beadása előtt 10 perccel kezdtük és utána még 5 percig folytattuk. Az adatfelvételt a radiofarmakon beadása után 10 perccel kezdtük. A vizsgálatok Elscint Helix ST (Elscint, Izrael) kétfejes SPECT berendezéssel történtek. A rekonstruált reorientált és abszorpciókorrigált 3 irányú metszetképeket 2 megfigyelő együtt vizuálisan és szemikvantitatíven értékelte. A vizuális értékelés során az agyi régiók különböző aktivitáseltéréseit értékeltük, különös figyelmet szenteltünk a temporalis és prefrontalis régióban kialakuló aktivitáseltéréseknek, illetve azok provokáció mellett kialakuló változásainak. A szemikvantitatív analízist a transzverzális metszeteken végeztük. Mind a nyugalmi, mind az aktivációs vizsgálat képein a vizuálisan kórosnak ítélt régiókra, illetve a temporalis és prefrontalis területre ROI-t (region of interest = érdeklődésre számottartó terület) helyeztünk és azt az ellenoldalra tükröztük. A ROI-ra eső impulzusszámok adataiból terület/ellenoldali referencia régió aktivitásarányt számoltunk (A/N). Minden esetben meghatároztuk mind a nyugalmi mind az aktivációs vizsgálat aktivitásarányait, valamint azok változásait.

Eredmények

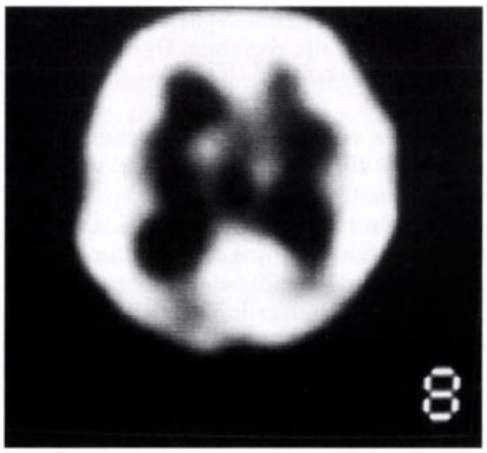
A kontrollcsoportban a vizuális értékelés során a nyugalmi vizsgálat során egy betegben sem észleltünk perfúziós zavart. Az aktivációs vizsgálat eredményképein 4 betegben a bal prefrontalis régióban körülírt aktivitásfokozódást detektáltunk.

A betegcsoportban a nyugalmi vizsgálat eredményképein 3 beteg kivételével minden esetben perfúziós zavart észleltünk. Négy betegben a bal temporalis, további 4-ben pedig a jobb temporalis régió hipoperfúzióját figyeltük meg. A prefrontalis régióban perfúziós zavart nem észleltünk. Az aktiváció (Raven-teszt) eredményeként az ismételt agyi vérátfolyás-vizsgálattal a prefrontalis területen 5 betegben hiperperfúziót mutattunk ki

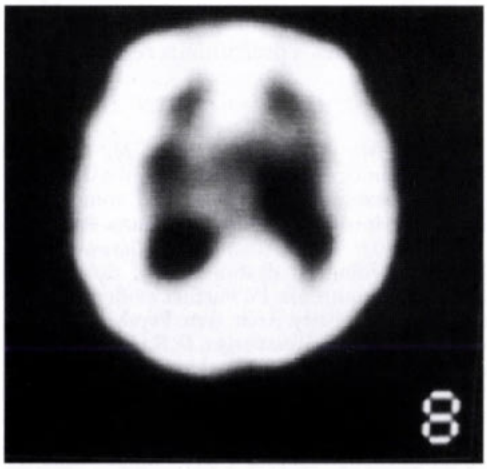
2. táblázat: Schizophreniában szenvedő betegek agyi vérátfolyás-vizsgálatának eredményei

Ssz.	Nyugalmi vizsg.		Aktivációs vizsg.		Nyugalmi A/N		Aktivációs A/N		Változás	
	temp.	front.	temp.	front.	temp.	front.	temp.	front.	temp.	front.
1.	–	–	–	BF↑	0,98	0,99	0,99	1,07	0,01	0,08
2.	JT↓	–	JT↓	BF↑	0,94	0,99	0,95	1,07	0,01	0,08
3.	JT↓	–	JT↓	–	0,94	1,00	0,93	1,01	–0,01	0,01
4.	–	–	–	BF↑	0,99	0,99	0,98	1,07	–0,01	0,08
5.	–	–	–	–	1,00	1,00	0,99	0,99	0,02	–0,01
6.	BT↓	–	–	BF↑	0,90	1,00	0,98	1,07	0,08	0,07
7.	JT↓	–	JT↓	–	0,92	0,98	0,92	0,97	0,00	–0,01
8.	BT↓	–	BT↓	–	0,90	1,01	0,91	1,00	0,01	–0,01
9.	BT↓	–	–	–	0,89	0,98	1,00	0,99	0,12	0,01
10.	BT↓	–	BT↓	–	0,90	1,02	0,86	1,03	–0,04	0,01
11.	JT↓	–	–	JF↑	0,93	0,99	0,99	1,07	0,06	0,08
			Átlag ± SD:		0,93 ± 0,03*	1,0 ± 0,01	0,95 ± 0,04*	1,03 ± 0,03	0,02 ± 0,04	0,04 ± 0,04
Kontrollcsoport										
1.	–	–	–	LF↑	1,00	1,00	1,01	1,10	0,01	0,09
2.	–	–	–	LF↑	1,03	0,99	1,02	1,09	0,05	0,10
3.	–	–	–	LF↑	1,00	1,01	1,01	1,10	0,01	0,09
4.	–	–	–	LF↑	0,99	1,00	1,00	1,02	0,01	0,02
			Átlag ± SD:		1,00 ± 0,05	1,01 ± 0,01	1,01 ± 0,01	1,08 ± 0,02	0,01 ± 0,01	0,08 ± 0,02*

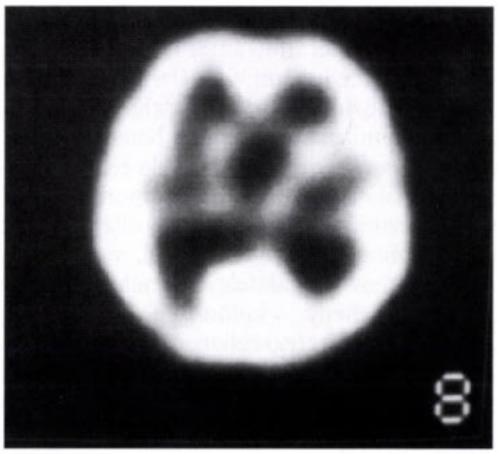
Rövidítések: A = érintett terület (affected regio); N = referencia régió (normál régió); *$p < 0,05$; J = jobb; B = bal; F = frontalis; T = temporalis



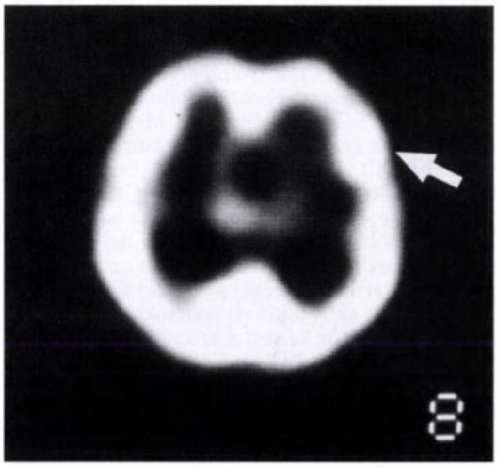
1. ábra: Az 5. sorszámú beteg nyugalmi agyi vérátfolyás SPECT-vizsgálatának egy nagyított transversalis metszetképe. Normális vérátfolyás-viszonyok. A corticalis régióban egyenletes aktivitáseloszlás észlelhető



2. ábra: Az 5. sorszámú beteg Raven-teszttel aktivált agyi vérátfolyás SPECT-vizsgálatának egy nagyított transversalis metszetképe. Normális vérátfolyás-viszonyok. A nyugalmi vizsgálathoz képest számottevő változás nem látható



3. ábra: Az 1. sorszámú kontroll személy nyugalmi agyi vérátfolyás SPECT-vizsgálatának egy nagyított transversalis metszetképe. Normális vérátfolyás-viszonyok



4. ábra: Az 1. sorszámú kontroll személy Raven-teszttel aktivált agyi vérátfolyás SPECT-vizsgálatának egy nagyított transversalis metszetképe. Hiperperfúzió a bal prefrontalis régióban (nyíl)

(4 esetben a bal, 1 esetben a jobb hemisphaeriumban). A többi 6 beteg közül 4-ben a nyugalmi vizsgálat során észlelt temporalis hipoperfúzió változatlanul ábrázolódott, míg 2 betegben normális agyi vérátfolyás-viszonyokat észleltünk.

A szemikvantitatív értékelés adatai a vizuális észlelésekkel jól egyeztek. A kontrollcsoportban a nyugalmi vizsgálat során sem a temporalis sem a prefrontalis régióban szignifikáns eltérést nem észleltünk. Az aktivitásarányok változása tekintetében a prefrontalis régióban az aktivációs vizsgálat során szignifikáns növekedést mutattunk ki a nyugalmi vizsgálathoz képest ($p < 0,05$).

A betegcsoportban a nyugalmi vizsgálat ROI adatai a temporalis régióban szignifikánsan alacsonyabbak voltak ($p < 0,05$), míg a prefrontalis régióban szignifikáns eltérést nem mutattunk ki. Az aktivációs vizsgálat során sem a prefrontalis, sem a temporalis régió ROI adatai nem változtak szignifikánsan.

A betegség időtartama, a gyógyszerelés, a klinikai tünetek és a vérátfolyás-eltérések között összefüggést nem találtunk.

Megbeszélés

Krónikus schizophreniában PET-, illetve SPECT-vizsgálattal többen a frontalis lebeny hipometabolizmusát, illetve hipoperfúzióját észlelték (7–9, 14). A frontalis funkciózavart a betegség krónikus fennállása, a hosszantartó gyógyszeres kezelés, illetve a betegek életkora befolyásolhatja. A frontalis régió érintettsége mellett többen a temporalis régió funkciózavarát is észlelték. *Bajc és mtsai* (1) 20 akut és 8 krónikus schizophreniában szenvedő betegben végzett agyi vérátfolyás SPECT-vizsgálatot HMPAO-val. Az akut betegekben vérátfolyás-zavart nem észleltek, míg a krónikus betegcsoportban temporalis vérátfolyás-csökkenést detektáltak. *Catafau és*

mtsai (5) 10 kezeletlen, akut schizophreniában szenvedő betegben végeztek agyi vérátfolyás SPECT-vizsgálatot. Megállapították, hogy a nyugalmi vizsgálat során a frontalis lebeny hiperperfúziója és a temporalis lebeny hipoperfúziója a bal hemisphaeriumban a betegségre jellegzetes jelenség. *Russel és mtsai* (10) 22 kezeletlen betegben végzett vizsgálataik során a bal temporalis régió szignifikáns hipoperfúzióját észleltek. Az eltérések jól egyeznek a schizophrenia patogenezisével, valamint a CT, MRI és postmortem vizsgálatok eredményeivel, miszerint a temporalis lebeny – különösen a bal hemisphaeriumban – érintett a betegségben. A nyugalmi vizsgálat során talált saját észleléseink támogatják ezeket a megfigyeléseket, bár magunk nem csupán a bal hemisphaerium eltérését találtuk. A jelenség a vizsgált betegcsoportok különbségeivel, illetve az általunk vizsgált betegek viszonylag kis számában kereshető.

A különböző régiók funkcionális működészavarának igazolására több munkacsoport aktivációs vizsgálatokat végzett. *Catafau és mtsai* (5) akut schizophreniában szenvedő betegekben Wisconsin-teszttel aktiválták a frontalis lebenyt. Az agyi vérátfolyás SPECT-vizsgálat során a frontalis régióban perfúzió-növekedést nem észleltek, sőt néhány esetben nem szignifikáns vérátfolyás-csökkenést detektáltak. *Weinberger és mtsai* (13) nyugalomban és Wisconsin-teszttel aktivált állapotban végeztek agyi vérátfolyás SPECT-vizsgálatokat. Megállapították, hogy a már nyugalomban észlelt frontalis hipoperfúzió aktivációkor kifejezettebbé vált. *Lewis és mtsai* (9) beszédfolytonossági tesztet végeztek krónikus schizophren betegekben. A kontrollcsoporthoz képest a betegcsoportban a bal frontalis régióban vérátfolyás-csökkenést észleltek, míg a bal posterior corticalis régióban hiperperfúziót. A Raven-teszt az intelligencia mérésére, illetve a prefrontalis régió aktivációjára alkalmas teszt (4). A teszttel végzett aktivációs vizsgálatokkal *Berman és mtsai* (2) a kontrollcsoporthoz képest a krónikus schizophren betegekben főleg a parietooccipitalis régióban észleltek hiperperfúziót, míg emellett a prefrontalis régióban is detektálható volt kismértékű nem szignifikáns vérátfolyás-növekedés. Ugyanez a munkacsoport egy másik tanulmányukban (3) az oldaldifferencia meghatározására, nyugalomban és 9 különböző teszttel aktivált állapotban végeztek ^{133}Xe-mal agyi vérátfolyás-vizsgálatokat krónikus schizophren betegekben, illetve normál kontroll személyekben. Raven-teszttel végzett aktiváció során a kontroll- és a betegcsoportban egyaránt észleltek vérátfolyás-növekedést a bal prefrontalis régióban, míg a kontrollcsoportban a bal temporalis, a betegcsoportban a jobb temporalis régióban detektáltak kisebb mértékű hiperperfúziót.

A munkánkban Raven-teszttel aktivált állapotban mind a betegcsoportban mind a kontrollcsoportban főleg a bal hemisphaeriumban észleltünk perfúzió-növekedést. Ez az eredmény egyezik több szerző észleléseivel, miszerint a bal hemisphaerium a Raven-teszttel könnyebben aktiválható. Bár az esetek zömében főleg a prefrontalis régióban észlelhető perfúzió-növekedés, néhány esetben a temporalis régióban is megfigyelhető relatív vérátfolyás-növekedés, hiszen a nyugalmi vizsgálat során ezekben a betegekben hipoperfúziót mutattunk ki. Ez a megfigyelésünk részben egyezik *Berman és mtsai* (3) eredményeivel, miszerint Raven-teszttel végzett aktivációkor a temporalis régióban is észlelhető perfúzió-növekedés. Munkájukban azonban a betegcsoportban a jobb temporalis, a kontrollcsoportban a bal temporalis régióban mutattak ki vérátfolyás-növekedést. Magunk csak a betegcsoportban figyeltünk meg 3 esetben mérsékelt vérátfolyás-növekedést, 2 betegben a bal, 1 betegben pedig a jobb temporalis régióban. Úgy gondoljuk, hogy ezen jelenség tisztázására további vizsgálatok szükségesek.

Vizsgálatainkban a vizuális értékelés mellett szemikvantitatív analízist is alkalmaztunk. A szemikvantitatív értékelés során a vizuálisan kórosnak ítélt területre, illetve a temporalis, valamint a prefrontalis régiókra ROI-t helyeztünk és A/N aktivitásarányokat számoltunk. Mivel a temporalis és prefrontalis régiókban továbbra sem tisztázott, hogy melyik hemisphaeriumban jellegzetesek a vérátfolyás-eltérések egy, az agy összes régióját értékelő kvantifikáló program alkalmazásával talán kisebb, de már szignifikáns vérátfolyás-eltéréseket detektálhattunk volna a klinikai státusszal összefüggésben. Ezt a módszert vizsgálatsorozatunkban még nem alkalmaztuk.

Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy az általunk vizsgált krónikus, gyógyszeresen kezelt schizophren betegcsoportban a temporalis régióban hipoperfúzió mutatható ki. Raven-teszttel aktivált állapotban a prefrontalis és temporalis régióban kis mértékű perfúzió-növekedés figyelhető meg, míg a kontrollcsoportban ez a perfúzió növekedés a prefrontalis régióban kifejezettebb.

IRODALOM: 1. *Bajc, M., Medved, V., Basic, M. és mtsai:* Cerebral perfusion inhomogenities in schizophrenia demonstrated with single photon emission computed tomography and Tc-99m-hexamethylpropyleneamineoxim. Acta. Psychiatr. Scand., 1989, *80,* 427–433. – 2. *Berman, K. F., Illowsky, B. P., Weinberger, D. R.:* Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. IV. Further evidence for regional and behavioral specificity. Arch. Gen. Psychiatry., 1988, *45,* 616–622. – 3. *Berman, K. F., Weinberger, D. R.:* Lateralisation of cortical function during cognitive tasks: regional cerebral blood flow studies of normal individuals and patients with schizophrenia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry., 1990, *53,* 150–160. – 4. *Burke, H. R., Bingham, W. C.:* Raven's Progressive Matrices: More on construct validity. J. Psychology., 1969, *72,* 247–251. – 5. *Catafau, A. M., Paralleda, E., Lomena, F. J. és mtsai:* Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia. J. Nucl. Med., 1994, *35,* 935–941. – 6. *Devous, M. D., Paulman, R. G., Herman, J. és mtsai:* Single-photon tomography studies with schizophrenic patients. J. Clin. Exp. Neuropsychol., 1988, *10,* 321–322. – 7. *Farkas, T., Wolf, A. P., Jaeger, J. és mtsai:* Regional brain glucose metabolism in chronic schizophrenia. A positron emission transaxial tomographic study. Arch. Gen. Psychiatry., 1984, *41,* 293–300. – 8. *Ingvar, D. H., Franzen, G.:* Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. Acta. Psychiatr. Scand., 1974, *50,* 425–462. – 9. *Lewis, S. W., Ford, R. A., Syed, G. M. és mtsai:* A controlled study of 99mTc-HMPAO single-photon emission tomography. Psychol. Med., 1992, *22,* 27-35. – 10. *Russel, J., Early, T., Patterson, J. és mtsai:* Temporal lobe perfusion asymmetries in schizophrenia. J. Nucl. Med., 1997, *38,* 607–612. – 11. *Sheppard, G., Manchanda, R., Gruzelier, J. és mtsai:* Oxygen-15 positron emission tomography scanning in predominantly never treated acute schizophrenic patients. Lancet, 1983, *2,* 1448–1452. – 12. *Syed, G. M., Barrett, J. J., Toone, B. K.:* What does rCBF SPECT offer schizophrenia? Nucl. Med. Commun., 1992, *13,* 879–884. – 13. *Weinberger, D. R., Berman, K. F., Zec, R. F.:* Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. Arch. Gen. Psychiatry., 1986, *43,* 114–124. – 14. *Wolkin, A., Jaeger, J., Brodie, J. D. és mtsai:* Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by positron emission tomography. Am. J. Psychiatry., 1985, *142,* 564–572.

(Ambrus Edit dr., *Szeged,* Korányi fasor 8. 6720)

GENETIKAI TANULMÁNYOK

49,XXXXY syndroma újszülöttkori esete

Ságodi László dr., Lukács Valéria dr.[1] és Lechner Éva dr.[2]

Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, Miskolc, Rendelőintézet (igazgató: Katona Zoltán dr.)
Gyermekegészségügyi Központ (vezető főorvos: Sólyom Enikő dr.)
Koraszülött-Újszülöttpatológiai Osztály (osztályvezető: Szűts Ágnes dr.)[2]
Szülészet-Nőgyógyászati Osztály – Genetikai Tanácsadó (osztályvezető: Berkő Péter dr.)[1]

A szerzők az újszülöttkorban diagnosztizált 49,XXXXY syndroma esetét mutatják be. Az átmeneti jellegű külső nemi szervek kivizsgálása során igazolták a nemi kromoszómaelváltozást. Részletesen foglalkoznak a syndroma lehetséges pathogenesisével és klinikai tüneteivel. Hangsúlyozzák a tesztoszteron-szubsztitúció pubertáskori időzítésének, valamint a korai intellektuális és szociális fejlesztés fontosságát.

Kulcsszavak: nemi kromoszómaelváltozás, Klinefelter-syndroma, 49,XXXXY syndroma, külső nemi szervek elváltozásai, mentális retardáció

49,XXXXY syndrome diagnosed in neonatal age. The authors present the case of 49,XXXXY syndrome diagnosed in neonatal age. During the investigation of ambiguous genitalia was identified sex chromosome anomaly. The authors deal with possible pathogenesis of the syndrome and its clinical symptoms in details. They emphasize the importance of both testosterone substitution with pubertal timing, and early intellectual and social development.

Key words: sex chromosome anomaly, Klinefelter syndrome, 49,XXXXY syndrome, genital abnormalities, mental retardation

A nemi kromoszómaelváltozások fiú újszülöttek között 0,26%-ban fordulnak elő (1). E kórképek egy részét, melyeknél a kétes vagy hypoplasiás külső nemi szervek észlelhetők, már újszülöttkorban, míg a genitáliák elváltozása nélkül csak az élet későbbi szakaszaiban diagnosztizálják. A kromoszómaelváltozások nagy része nem kerül felismerésre újszülöttkorban (12, 30), így az egyértelmű férfi fenotípussal járó Klinefelter-syndromát, melynek incidenciája 1 : 600, inkább a pubertásban vagy a későbbi életkorban diagnosztizálják. A nemi kromoszómaaberratiók közül a 49,XXXXY kariotípusú elváltozás tisztázása is rendszerint a gyermekkorban történik meg, ritkábban az újszülöttkorban (5, 28). Újszülöttkorban csak az átmeneti jellegű nemi szervek kivizsgálása kapcsán kerül sor a felismerésére. A kórképet először 1960-ban *Fraccani és mtsai* írták le (2). Azóta a 49,XXXXY syndroma több, mint 100 esetét közölték. Incidenciáját 1 : 85 000-nek adják meg a fiú újszülöttek között. Hazai közleményekben egy 14 hónapos, mentálisan retardált, dysmorphiás fiatal kisdednél (17), illetve egy 7 éves korai nemi érés jeleit mutató, mentálisan súlyosan retardált fiú gyermeknél (27) írták le a 49,XXXXY kromoszómaelváltozást. A 49,XXXXY syndroma jellegzetes testi elváltozásokkal és súlyos mentális retardációval jár (6, 10). A 49,XXXXY syndroma klinikai tünetei részben a Klinefelter-syndroma (47,XXY vagy 47,XXY/46XY mozaik forma) tüneteihez hasonlítanak, de sok vonatkozásban el is térnek tőle. Ezért az utóbbi időben egyre inkább próbálják egyes szerzők elkülöníteni a két betegséget (18).

Esetünket azért tartjuk közlésre érdemesnek, mert Magyarországon a kórkép újszülöttkori felismeréséről még nem számoltak be, sőt a világirodalmi közlésekben is ritkán fordul elő. A diagnózis korai felállítása pedig a korai habilitálás elkezdését és a mentális fejlődés jobb prognózisának az esélyét jelenti. Esetünk közlésével összefoglaljuk a kórképről alkotott eddigi ismereteket.

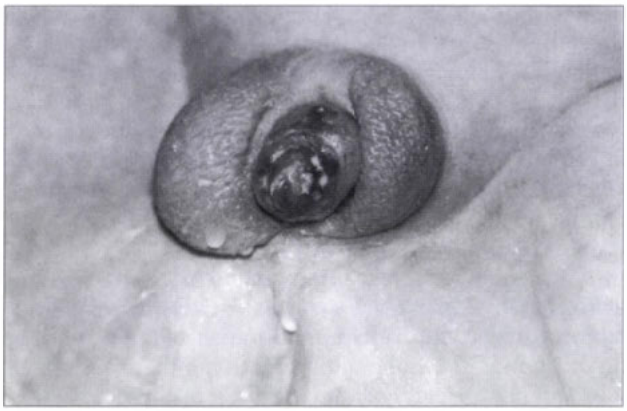
Esetismertetés

A R. G. 26 éves mater első terhességéből, 41. gesztációs hétre, 2800 grammal született. A mater terhessége alatt infectio virosa kapcsán fellépő lázas beteg volt. Semicillin, Zinnat tbl.-t szedett. Terhessége alatt hypotoniás panaszai voltak, időnként collabált. Antianaemiás kezelésként Jectofert és folsavat kapott. Maternát is szedett. Szülés anyai okok és túlhordás miatt sectio caesareával történt. Élesztení az újszülöttet nem kellett. Újszülöttkor zavartalan. Az újszülött izomzata generalizáltan hypotoniás, a lábfej és kéz hyperextendálható. Az arc kerek, telt, epicanthus, hypertelorismus, széles orrgyök, micrognathia látható *(1. ábra)*. A kezek V. ujjai görbék – *2. ábra* (clinodactylia). A jobb oldali tenyéren 4 ujjas barázda látható. Cor: tiszta, ritmusos, tónusos szívhangok hallhatók, pulmo: puerilis alaplégzés, abdomen; eltérés nélkül. Echocardiographia kóros eltérést nem mutatott. Az orthopaediai vizsgálat és az összehasonlító csípőfelvétel dysplasia coxae congenitát igazolt. A mellkasfelvételen kóros eltérés nem látható. A felső végtagok röntgenfelvételén az olecranon ulnae kissé szélesebb, radioulnaris synostosis nem látható.

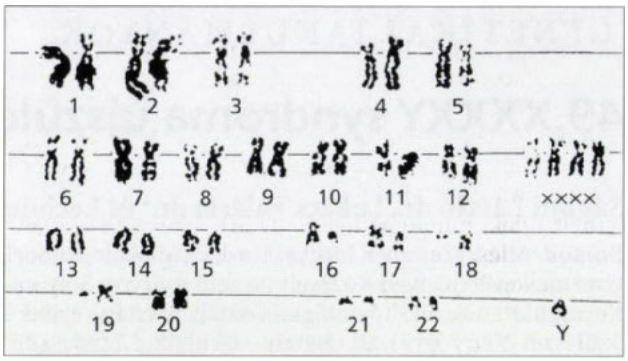
Külső nemi szervek: micropenis kb. 1,5 cm hosszú, a húgycsőnyílás a glans penis alsó felszínén nyílik, a labioscrotalis fúzió részleges. Mindkét oldalon pici kb. 0,5 ml gonádnak imponáló képlet tapintható *(3. ábra)*. Kismedence UH: vizsgálattal uterus, ovarium nem detektálható, a labioscrotalis redőben tapintható gonádok herének megfelelnek.

1. ábra: A jellegzetes arc (6 hónapos kor)

2. ábra: A bal kéz clinodactyliája



3. ábra: Átmeneti jellegű külső nemi szervek



4. ábra: A beteg kariotípusa

A beteg 6. napos korában hagyományos módszerrel készített perifériás vér lymphocyta-preparátumából kromoszómaanalízis történt. A preparátum AGS-technikával volt festve G sávra, az értékelés a nemzetközi standard szerint történt. 80 jól szétterült mitotikus sejtet vizsgáltunk meg és mindegyikben 49,XXXXY kromoszómát találtunk (meiosis mindkét osztódásban fellépő zavarral magyarázható). Kariotípus: 49,XXXXY *(4. ábra)*. A szülők citogenetikai vizsgálata során normális kariotípust találtunk.

Hormonvizsgálatok: 17-OH-progesteron (OHP) vérpetty vizsgálat: 21-hydroxylase defektus kizárható. Se tesztoszteron: 14 napos korában: 128 ng/dl, (egészséges fiú értéknek megfelel); 23 napos korában: 125 ng/dl, (egészséges fiú értéknek megfelel); 2,5 hónapos korában: 74 ng/dl (egészséges fiú értéke alatt van); 6 hónapos korában: 12,7 ng/dl; 8 hónapos korában 10,0 ng/dl. A szérum FSH 4,1 mU/ml, a szérum LH 0,2 mU/ml 23 napos korában.

Dehidroepiandrosteron-szulfát (DHEA-S): 14 napos korában: 21μg/dl, 23 napos korában: 13 μg/dl. 17-ketosteroid ürítés: 0,5 mg/nap.

Megbeszélés

A kromoszómaaberratiók felét a nemi kromoszómaelváltozások adják (13). Az utóbbiak között ritka elváltozás a 49,XXXXY (9, 18). A genetikusok úgy gondolják, hogy ez a kromoszómaösszetétel az anyai első két meiosis alatti non-dysjunctio eredményeként jöhet létre. Az anyai non-dysjunctiók során egy 4 X kromoszómát tartalmazó petesejt képződik amely, ha egy apai Y kromoszómát tartalmazó ivarsejttel termékenyül meg, akkor 49,XXXXY kariotípus, ha X kromoszómát tartalmazó apai ivarsejttel termékenyül meg, akkor 49,XXXXX-penta X-kariotípus jön létre (21, 22, 29). A szindróma fellépése független az anyai életkortól. A spermiogenesis hibája önmagában nem elegendő a syndroma létrejöttéhez (27).

A 49,XXXXY syndroma klinikai tüneteit 4 csoportba lehet osztani: dysmorphiás elváltozások, hypogonadismus, mentális retardáció, és a fejlődési rendellenességek csoportjára (2, 19, 24). Az ilyen kariotípussal rendelkező gyermekek születési súlya alacsony, izomzatuk hypotoniás, ízületeik hyperextensiobilisek, növekedésük és mozgásfejlődésük vontatott. A végmagasságuk általában alacsony, míg a Klinefelter-syndromás betegek kifejezet-

ten magasak. A felnőtt habitusuk azonban eunuchoid. Jellegzetes craniofacialis elváltozásaik vannak. Koponyájuk microcephal, brachycephal vagy dolichocephal. Arcuk fiatal korban kerek, telt, majd a serdülőkorra durva vonások jellemzik. Az arcon leggyakrabban látható dysmorphiás elváltozások: széles orrgyök, hypertelorismus, epicanthus, felfelé ferde szemrés, mélyen ülő malformált fülek, micrognathia *(1. ábra)*. A nyak általában rövid és széles, míg a mellkas keskeny. Az ujjbegyek bőrlécszáma kevés, az ívek sekélyek. Miután *Lyon* feltételezte, hogy a zygotában az X kromoszóma és az autoszomák között interakció lehet, *Gardner* megvizsgálta az X és a G kromoszómacsoport közötti crossing over lehetőségét. Elképzelhetőnek tartja, hogy a képződött sejtvonalak esetleg 21 kromoszómából származó génrészecskéket hordozó X kromoszómát tartalmaznak és ez okozná a Down-stigmák jelenlétét (3).

A csontelváltozások közül leggyakrabban a radioulnaris synostosis, a kéz és a láb ötödik ujjának clinodactyliája *(2. ábra)*, genu valgum, pes cavus, a retardált csontkor, congenitalis csípő dislocatio, az ízületi porcok korai degenerációja, scoliosis fordul elő. A fejlődési rendellenességek közül az irodalmi adatok szerint a szív- és érrendszeri rendellenességek kb. 20%-ban fordulnak elő a 49,XXXXY kariotípus fennállása esetében (14). *Fraccaro és mtsai* által leírt betegnél perzisztáló ductus arteriosus szívanomáliát igazoltak. A szív fejlődési rendellenességei között általában nyitott ductus arteriosus észlelhető, de előfordult pitvari és kamrai septum defectus, Fallot-tetralógia is (8, 14). Egyéb fejlődési rendellenességek, szórványos előfordulásáról is beszámoltak a syndroma kapcsán, pl. a corpus callosum hypoplasiájáról, valamint az epeutak atresiájáról (4, 25).

A genitáliák eltérései változóak. Ritkán a hypogonadismus miatt a masculinisatio nem teljes, és a külső nemi szervek átmeneti jelleget öltenek *(3. ábra)*. A scrotum kettéhasadt, mindkét felében pici, alig tapintható gonádokkal. Az esetek többségében a genitáliák hypoplasiásak. A penis kicsi, a fityma ugyancsak hypoplasiás. Az irodalomban közölt gonád szövettani vizsgálatok a spermiogoniumok csaknem teljes hiányáról és a Leydig-sejtek súlyos hypoplasiájáról számoltak be (1, 12). A várható infertilitás mellett a Leydig-sejtek működéskiesése lényegesen hamarabb bekövetkezik, mint a klasszikus Klinefelter-syndromás betegeknél. Elfogadott az az álláspont, hogy a pubertásban a betegekben nem képződik elegendő tesztoszteron ahhoz, hogy a megfelelő csúcs csonttömeg kialakulhasson (7, 11). A későbbi életkorban jelentkező osteoporosis megelőzésére mindenképpen szükséges az időben történő hormonpótló kezelés bevezetése, melyet az esetek többségében már a normál pubertásnak megfelelő életkorban indokolt elkezdeni (12, 23). Az exogén tesztoszteron nemcsak a pubertást indukálja, vagy a kifejlődését biztosítja, és az osteoporosis megelőzését segíti, hanem a pszichoszociális zavarok csökkentésével hozzájárul az értelmi és szociális fejlődés serkentéséhez is (15, 20). A 49,XXXXY kariotípus okozta legnagyobb problémát az értelmi fejlődés zavara jelenti. A többlet genetikai anyag negatív fejlődési következményekkel jár. A korábbi közleményekben a betegek 20–60 közötti IQ-val rendelkeztek (1, 14). Lényegében elvétve közöltek egy-egy esetet, amelyben a betegek magasabb szellemi képességgel rendelkeztek (23). *Lomelino és mtsa* 78 IQ-val rendelkező betegről számoltak be (15). A korábbi közleményekben a betegek többsége intézetben volt elhelyezve és így szellemi fejlődésükhöz nem kapták meg az optimális feltételeket. A legújabb közleményekben több betegnél észlelt határérték IQ-ról számoltak be. *Sheridan és mtsai* leírtak egy 76 és 70 IQ-val rendelkező beteg esetét (23). A jobb mentális fejlődéssel rendelkező betegek kivétel nélkül családi környezetben élnek. A családi környezet és a korai felismerés lehetővé teszi, hogy e betegek magasabb szintű intellektuális és szociális feladatokat teljesítsenek, mint azok, akiknél a későbbi életkorban történik a betegség felismerése és a habilitáció elindítása. A betegeknél általában súlyosan megkésett a beszédfejlődés, szegényes a folyamatos beszéd, a mondatszerkesztés, gyakori a szavak nem megfelelő használata. Magatartásukra jellemző a félénkség, bátortalanság, lassú reakcióválasz, alacsony frusztrációs tolerancia, a felnőttkori infantilismus (26). A nem verbális ismeretekben jó a fejlődésük. Általában a pszichológusok véleménye az, hogy a genetikailag problémás gyermekek korai felismerése és adekvát kezelése lehetővé teszi, hogy értelmi fejlődésüket javítsuk, az interperszonális kapcsolataikat kedvezően alakítsuk (16, 23). A kellő időben bevezetett hormonpótló kezelés hozzájárul a szomatomentális, érzelmi és szociális fejlődésük további fokozásához (11, 16). Mindezek biztosításához jó családi környezet, elkötelezett szülők és megfelelő szakemberi segítség szükséges. Tartós szülői ellenőrzésre és támogatásra szorulnak. Fejlődésük javításáért minden erőfeszítést meg kell tenni, még akkor is, ha tudjuk, hogy ők munkaképtelenek maradnak, önálló életvezetésre kevésbé lesznek alkalmasak.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetet mondunk prof. dr. Sólyom Jánosnak az újszülöttkori androgén hormonok és a vérpettyek 17-OHP meghatározásáért.

IRODALOM: 1. *Autio-Harmainen, H., Rapola, J., Aula, P.:* Fetal gonadal histology in XXXXY, XXY and XXX syndromes. Clin. Gen., 1980, *18,* 1–5. – 2. *Fraccaro, M., Kaijser, K., Lindsten, G.:* A child with 49 chromosomes. Lancet, 1960, *ii,* 899–902. – 3. *Gardner, L. I.:* Polysomy X masquerading as Down's syndrome: the necessity of being earnest about karyotype analysis in the diagnosis of mongolism. Am. J. Dis. Child., 1979, *133,* 253–254. – 4. *Haeusler, G., Frisch, H., Guchev és mtsai:* Hypoplasia of the corpus callosum and growth hormone deficiency in the XXXXY syndrome. Am. J. Med. Genet., 1992, *44,* 230–232. – 5. *Hayeka, A., Riccardi, V., Atkins, L. és mtsa:* 49,XXXXY chromosomal anomaly in a neonate. J. Med. Genet., 1971, *8,* 220–221. – 6. *Hecht, F.:* Observations on the natural history of 49,XXXXY individuals. Am. J. Med. Genet., 1982, *13,* 335–336. – 7. *Horowitz, M., Wishart, J. M., O'Loughlin, P. D. és mtsai:* Osteoporosis and Klinefelter's syndrome. Clin. Endocrinol., 1992, *36,* 113–118. – 8. *Karsh, R. B., Knapp, R. F., Nora, J. J. és mtsai:* Congenital heart disease in 49,XXXXY syndrome. Pediatrics, 1975, *56,* 462–464. – 9. *Kosztolányi Gy.:* Kóros karyotypusok aránya rendellenes phenotypus miatt végzett chromosoma-vizsgálatokban. Orv. Hetil., 1987, *128,* 1711–1715. – 10. *László J.:* A chromosomaaberrációk szerepe a sexualis fejlődés zavaraiban. In: A human chromosoma aberraciók jelentősége a klinikumban. Szerk.: Schuler D. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1977, 231–239. old. – 11. *Layman, L. C.:* An update on the treatment of hypogonadism, part 1: Hypergonadotropic Hypogonadism. Adolesc. Pediatr. Gynecol., 1994, *7,* 183–193. – 12. *Lee, P. A., O'Dea, L. St. L.:* Primary and secondary testicular insufficiency. Pediatr. Clin. North Am., 1990, *37,* 1359–1387. – 13. *Leonard, M. F., Landy, G., Ruddle, F. és mtsa:* Early development of children with abnor-

malities of the sex chromosomes: a prospective study. Pediatrics, 1974, *54*, 208–212. – 14. *Linden, M. G., Bender, B. G., Robonson, A.:* Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. Pediatrics, 1995, *96*, 672–682. – 15. *Lomelino, C. A., Reiss, A. L.:* 49,XXXXY syndrome: behavioural and developmental profiles. J. Med. Genet., 1991, *28*, 609–612. – 16. *Myhre, S. A., Ruvalcaba, R. H. A., Johnson, H. és mtsai:* The effects of testosterone treatment in Klinefelter's syndrome. J. of Pediatrics, 1970, *76*, 267–276. – 17. *Osztovics M., Barb E., Piszker Á.:* A dysmorphologiás syndromákról egy XXXXY-rendellenesség kapcsán. Gyermekgyógyászat, 1974, *25*, 548–553. – 18. *Pallister, P. D.:* 49,XXXXY syndrome. Am. J. Med. Genet., 1982, *13*, 337–339. – 19. *Peet, J., Weaver, D. D., Vance, G. H.:* 49,XXXXY: a distinct phenotype. Three new cases and review. J. Med. Genet., 1998, *35*, 420–424. – 20. *Ságodi L., Kovács H., Vincze J. és mtsa:* 47 XXY kariotípus intersexualis külső nemi szervekkel. Orv. Hetil., 1984, *125*, 27–29. – 21. *Sarto, G. E., Otto, P. G., Kuhn, E. M. és mtsa:* What causes the abnormal phenotype in a 49XXXXY male? Hum. Genet., 1987, *76*, 1–4. – 22. *Sergovich, F., Uilenberg, C., Pozsonyi, J.:* The 49XXXXX chromosome constitution: similarities to the 49XXXXY condition. J. Pediatrics, 1971, *78*, 285–290. – 23. *Sheridan, M. K., Radlinski, S. S., Kennedy, M. D.:* Developmental outcome in 49,XXXXY Klinefelter syndrome. Dev. Med. Child. Neurol., 1990, *32*, 528–539. – 24. *Sijmons, R. H., van Essen, A. J., Visser, J. D. és mtsai:* Congenital knee dislocation in a 49XXXXY boy. J. Med. Genet., 1995, *32*, 309–311. – 25. *Silveira, T. R., Salzano, F. M., Howard, E. R. és mtsa:* Congenital structural abnormalities in biliary atresia: evidence for etiopathogenic heterogeneity and therapeutic implications. Acta Paediatr. Scand., 1991, *80*, 1192–1199. – 26. *Singh, T. H., Rajkowa, S.:* 49,XXXXY chromosome anomaly: an unusual variant of Klinefelter's syndrome. Brit. J. Psychiatry, 1986, *148*, 209–210. – 27. *Szemere Gy., H. Szörényi Á., László A. és mtsa:* 49,XXXXY syndroma pubertas praecox jeleivel. Orv. Hetil., 1983, *124*, 25–27. – 28. *Tennes, K., Puck, M., Orfanakis, D. és mtsa:* The early childhood development of 17 boys with sex chromosome anomalies: a prospective study. Pediatrics, 1977, *59*, 574–583. – 29. *Villamar, M., Benitez, J., Fernandez, E. és mtsai:* Parental origin of chromosomal nondisjunction in a 49,XXXXY male using recombinant-DNA techniques. Clin. Genet., 1989, *36*, 152–155. – 30. *De Vita, R., Calugi, A., Cavallo, D. és mtsai:* Flow cytometric and cytogenetic analyses in human spontaneous abortions. Hum. Genet., 1993, *91*, 409–415.

(Ságodi László dr., *Miskolc*, Pf. 188. 3501)

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

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

Cserhalmi Lívia: **Szívelégtelenség**

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

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

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

Springer

Megrendelőlap
(OH 99/32.)

Alulírott megrendelem a Springer Orvosi Kiadó alábbi köteteit:

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

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

A megrendelő neve: .....

Szállítási cím: .....

A számla címzettje: .....

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

..... aláírás

Bódogh Albert (1829–1886)

A hazai orvostársadalom különös egyénisége volt a múlt század hetvenes-nyolcvanas éveiben *Bódogh Albert,* aki közel háromévtizedes orvosi pályafutása alatt majdnem minden szakmai tisztséget betöltött. Igaz, mint annyi más pályatársa, kezdetben nem a gyógyítás művészetét tekintette életcéljának, csak a szabadságharc bukása után lépett az orvosi pályára.

Bódogh Albert 1829 áprilisában született a Borsod megyei Nemes-Bikken egy művelt református nemesi családban. Apja megyei főügyészként működött, így mi sem volt természetesebb fiának, hogy miskolci és kassai középiskolai tanulmányok után a debreceni Jogakadémián folytasson jogi tanulmányokat. Jurátusként *Szemere Bertalan* és *Pálóczy László* követek ügyvédi irodájában dolgozott, így a két jelentős reformpolitikus közelében bepillantást kapott a magyar reformpolitika „titkaiba", elkötelezett hívévé vált az ország megújhodásának. Az alig húszesztendős ügyvédjelölt 1848 őszén az elsők között lépett be a honvédségbe, a Duna–Tisza-közi III. hadtest honvédjeként, majd főhadnagyként részt vett a szolnoki, a tápióbicskei, az isaszegi és a váci csatákban, majd Buda visszavételénél. Valóban végig harcolta a szabadságharcot, Világostól rejtett utakon hazagyalogolt Miskolcra szüleihez. Abban biztos volt, hogy számára bezáródott a jogi pálya, nem lehetett olyan területe a hazai jogszolgáltatásnak, ahol egy volt honvéd főhadnagyra lehetőséget adott volna.

1849 őszén Pestre jött és beiratkozott az orvosi karra. Orvosi tanulmányai során ismerkedett meg *Szentkirályi Móriccal* (1807–1882), a reformkor kiemelkedő volt politikusával, aki a szabadságharc bukása után szintén orvosi tanulmányokat folytatott. A volt politikus nevelőnek hívta házához a volt honvédtiszt medikus társát, amely rokonszenv később is elkísérte az ifjú *Bódogh Albertet. Szentkirályi Móric* is elvégezte az orvosi kart, megszerezte az orvosi oklevelet és Pesten szegénybeteg-rendelést tartott. A Szentkirályi-család ifjú védencét bécsi tanulmányokra ösztönözték, s az utolsó két évet a bécsi egyetemen végezte, miközben – a Szentkirályi-család ajánlására – a Széchenyi-családnál vállalt nevelői állást. 1855-ben szerezte meg orvosi oklevelét.

Végzése után az akkor épült borosjenői kórház orvosa lett, s itt működött 1858-ig, amikor Nagy-Szalonta város főorvosának választotta meg. Későbbi visszaemlékezése szerint ezek az évek voltak szakmai szempontból számára a leghasznosabbak, részben ennek köszönhette, hogy 1861-ben, a Bach-rendszer bukása után visszaállított megyei önkormányzatiság következtében Borsod vármegye meghívta másodfőorvosának, működési helyét Csáthra helyezte át. Alig fél évig működött ebben a tisztségében, amikor a bécsi politikai fordulat miatt – a többi vármegyei tisztviselővel együtt – lemondott megyei tisztségéről, Miskolcra költözött és gyakorló orvosként működött a kiegyezésig.

Chyser Kornél, aki közelről ismerte *Bódogh Albertet* így írt ezekről a miskolci évekről „...Képzettsége, kellemes modora, s minden téren érvényesülő tevékenysége a köztiszteletét és szeretetet a legtágabb körben megszerezték számára. Háza gyülekező helye lett a megye és környék legjelesebbjeinek, Miskolczon nem fordult meg művész vagy ismert nevű egyéniség, ki házánál ne lett volna szívesen látott vendég. Borsodmegye és Miskolcz város társulatai, a polgári egyesület, daláregylet, borsodmegyei orvos-gyógyszerészegylet s ezeken kívül az országos községi és körorvosok segély-egylete siettek élükre emelni s az elnöki tisztséget kezébe tenni le. ...Mind ezen működési tér nem volt elég pihenni nem tudó lelkének, s törhetetlen munkakedve új és új czélokat keresett, hogy azoknak legnemesebb odaadással éljen. 1870 óta hét református egyháznak volt főgondnoka és az alsó-borsodi egyházmegye világi tanácsbírája, miközben a miskolczi ref. egyház pénzügyi viszonyainak rendezésénél, mely egy jobb jövő alapjául szolgál, elévülhetelen érdemeket szerzett magának..."

A kiegyezés után új irányt vett élete: Borsod vármegye főorvosának választotta, egyben az 1868-ban életre hívott Országos Közegészségügyi Tanácsba is „külső tagként" kinevezték. Valóban a vidék közigazgatási rendszerébe beépülő közegészségügyi igazgatási forma kialakításában hasznos tanácsokkal tudott élni, szerepet vállalt az 1876. évi közegészségügyi törvény szakmai előkészítésében is. Már ekkor foglalkoztatta a politika, ezért 1869-ben Miskolcon megalapította a Függetlenségi Párt helyi szervezetét, illetve ennek sajtóorgánumát, a Miskolcz című politikai hetilapot.

1869-ben, a kiegyezés után felállított magyar királyi honvédség 48. sz. honvédzászlóalj százados rangú orvosává nevezték ki, majd 1872-től alezredesi rangban ezredorvos lett. Az új honvédség szervezése nemcsak pénzügyi nehézségek miatt akadozott, de a katonai pálya után áhítozók elsősorban a közös hadseregbe léptek, míg a honvédség csak „másodrangú" katonaságnak számított. Nehezen ment a katonaegészségügyi szervezet kiépítése is, itt elsősorban fiatalabb polgári orvosok belépésére, illetve a császári hadseregből való átlépésre számítottak. Szerepet szántak a volt 48-as honvéd-

tiszteknek is, bár az akkori katonaorvosi karból reaktiválható már kevés volt. *Bódogh Albert,* bár a szabadságharcban csapat- és nem orvostisztként szolgált, örömmel tett eleget a honvédorvosi felkérésnek, jelentős szerepe volt a Miskolc térségében működő 48. honvédezred egészségügyi szolgálatának megszervezésében, egészségügyi intézményrendszerének kiépítésében, a minősítési (sorozási) elvek kidolgozásában stb. Különben *Bódogh Alberten* kívül a magyar kormány több volt honvédtisztet, a fiatalabb korosztályhoz tartozó volt honvédorvost meghívott hasonló feladatra, így például Hamary Dánielt (1826–1892) is, aki a szabadságharc utolsó hónapjaiban a Komárom várát védő tűzérségnél szolgált tizedesként.

Bódogh Albert katonai pályája 1879-ben befejeződött, amikor a hajdúböszörményi kerületben a Függetlenségi Párt képviselőjévé választották, így tiszti rangjáról lemondott, az országgyűlésben elsősorban közegészségügyi kérdésekben emelt szót. Az egyik parlamenti szószólója volt az orvos-állam viszonyának rendezésének, a vidéki orvostársadalom anyagi helyzetének javításának, a hatósági orvosok fizetésének egységes országos norma szerinti megállapításának, a hatósági orvosok nyugdíjképességének kialakításának. Ezen kérdések valóban feszítő erőként léptek fel az akkori orvostársadalomban, gerjesztve a vidéki és városi orvosok ellentétét, a magángyakorlat körül kirobbant vitákat. Támogatója volt az orvos-érdekvédelmet jelentő ún. kamarai javaslatnak, amely sohasem került végül parlamenti megvitatásra. A vidéki orvostársadalom érdekeit védő Községi Orvostársaság (1881) elnökének választotta, nem rajta múlott, hogy a reális célokat kitűző orvosmozgalom nem érte el céljait. *Bódogh Albert* híve volt az olyan „típusú" szakmai érdekvédelemnek, amely az állammal szemben, az orvosi kérdésekben kevésbé járatos közigazgatással szemben etikai és szakmai kérdésekben a hatósági orvosok védelmezője, amely szakmai felügyeletet gyakorol az orvosok felett, véleményt nyilvánít szakmai állások betöltésénél stb. Az ilyen jellegű feladatokat a testületi elvet gyakorló orvosi kamara tud betölteni, amelynek *Bódogh Albert* elkötelezett híve lett.

Az 1885. évi választásokon nem került be az országgyűlésbe, de országos közegészségügyi felügyelővé nevezték ki, feladatköre elsősorban a vidék közegészségügyi állapotainak rendezésére, a vidéki közegészségügyi igazgatás formáinak tökéletesítésére terjedt ki. E feladatkörnek alig tudott eleget tenni, hiszen 1886. április 14-én váratlanul elhunyt.

Bódogh Albert 1866-tól egyik szervezője és rendszeres előadója lett a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók Vándorgyűléseinek: az 1869. évi fiumei vándorgyűlés titkára volt, ahol először hangzott el javaslat egy egységes hazai orvostársaság megszervezésére. Igaz, ebből akkor még nem lett semmi, sőt *Poór Imre* javaslata valahol elsikkadt az adminisztráció útvesztőjében, de *Bódogh Albert* titkár „igen lelkes szavakkal támogatta az előterjesztést, mindenki által elfogadásra indítványozta". Ezen a vándorgyűlésen hangzott el „A Darwin-elmélet ismertetése" című előadása, ami a darwinizmus egyik első hazai ismertetése lett. Ugyan később Chyzer úgy emlékezett meg erről „...minden oldalról megvilágítva ez elméletet, a meggyőződés hangján ismerte el annak igazságát". E meggyőző mondat ellenére Bódogh mint egy lehetséges elméletet említette Darwin közléseit, ami sok kutatást és bizonyítást kíván az elkövetkezendő évtizedekben. 1872-ben Győrben – a XVII. vándorgyűlésen – a „higanykészítményekről" értekezett, elsősorban a vérbajban szenvedők „leghatásosabb gyógyszereként" vizsgálta.

Igen figyelemre méltó előadást tartott 1876. évi Máramaros-szigeten rendezett vándorgyűlésen, ahol mint a nagygyűlés alelnöke a megnyitó közgyűlésen olvasta fel „Az orvostudomány befolyásáról a közművelődésre" című írását. Ebben az egészségügyi, elsősorban orvosi felvilágosítás szükségességéről szólt, hiszen a legjobb és leghasznosabb kezdeményezések elsikkadnak a hazai közvélemény orvosi és egészségügyi kérdésekben való járatlansága miatt. Az ország közegészségügyét csak művelt emberekkel lehet segíteni, a járványok, a fertőző betegségek terjedését is sokban befolyásolni lehet a felvilágosítás (egészségi nevelés) segítségével.

1882-ben, a debreceni vándorgyűlésen – ismét mint a nagygyűlés alelnöke – „Az átöröklés és öröklékenység" című előadásában arról a társadalmi (és szülői) felelősséget tárgyalta, amely az utódok testi és szellemi elsatynyulódását okozza. A szellemi és testi leépülés és öröklődést egyik okaként az alkoholizmust jelölte meg, azon súlyos társadalmi jelenséget, amely egész nemzedékek szellemi hanyatlását eredményezte. Ebben az időben a társadalom egészségi állapotának javítása területén az állam felelősségéről írt sokat, amit nemcsak törvények alkotásával, hanem az orvosi és betegségmegelőző rendszerek kiépítésével tud elérni.

IRODALOM: 1. Magyar Királyi Honvéd Törzstisztek Albuma. Pest, 1870, *201,* 1. – 2. *Bódogh A.:* Borsod-Miskolczi Közlöny. 1886, *30,* 32. – 3. *Bódogh A.:* Vasárnapi Újság, 1886, 16. – 4. *Chyzer K.:* Megemlékezés a Vándorgyűlés elhunytairól. – 5. *Bódogh A.:* Magyar Orvosok és Természetvizsgálók Munkálatai. Bp., 1887, 79–81.

Kapronczay Károly dr.

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

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Springer Orvosi Kiadó Kft.

Dr. Hőnig Izsó, életbiztosítási orvosszakértő*

A XX. század elejének kiváló hazai életbiztosítási orvosszakértője volt *Hőnig Izsó dr.*

Mostanában úgy gondoljuk, elérkezett az ideje, hogy összegezzük szakmánk – az életbiztosítási orvostan – XX. századi kiválóságainak pályáját.

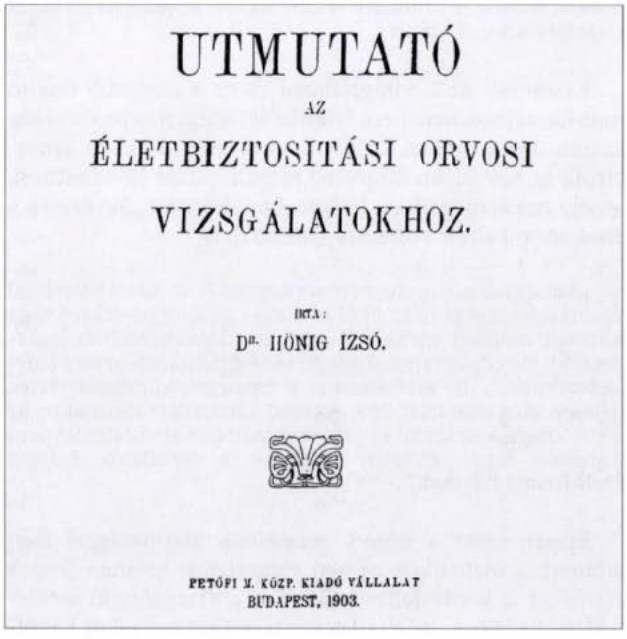
Már rögtön a XX. század elején találunk kiváló szakembert, *Hőnig Izsó dr.-t,* aki méltóképpen folytatta a *Halász Géza* akadémikus által a XIX. században létrehozott és fejlesztett magyar biztosítási orvostan gazdagítását.

Hőnig Izsó dr. sokoldalú orvos volt. Mint klinikus, igen nagy figyelmet fordított a diagnózisok pontosságára, azokat megalapozó fizikális és eszközös vizsgálatokra. Ezt bizonyítják orvosi lapokban megjelent cikkei, röntgendiagnosztikai tevékenysége.

A XX. század elején, amikor *Hőnig Izsó dr.* klinikai munkássága elismerést aratott és szervező munkáját is bizonyította különböző orvosi lapok szerkesztése, akkor figyelt fel rá a kor kiemelkedő biztosítási egyénisége, *Altenburger Gyula* matematikus, aki az Adria Biztosító egyik igazgatója volt.

Altenburger Gyula az életbiztosítási üzlet szempontjából alapvető felismerést tett: hangsúlyozta az életbiztosítási orvostan jelentőségét. Elméletileg is kidolgozta és meghatározta ennek az új diszciplínának a helyét és szerepét a biztosítási tevékenységben. Ugyanis az a tény, hogy a korabeli modern vegyszeres (laboratóriumi) és műszeres orvosi diagnosztika megalapozott, objektív eredményeket mutatott fel, Altenburger Gyula meglátta ebben az ún. „csökkent értékű" – mai kifejezéssel: a krónikus betegségben szenvedő – emberek reális biztosítási lehetőségét. Ez nagy üzleti előrelépést jelentett, hiszen a felnőtt lakosság körében akkor is jelentős számú krónikus beteg ember élt. Azzal, hogy életkilátásaikat már többé-kevésbé helyesen lehetett megítélni, sok új üzleti szerződésre adott alkalmat a korrekt orvosi diagnosztika.

Altenburger Gyula ilyen, az orvosi diagnosztikában jártas és ezen a területen publikáló orvosként ismerte Hőnig Izsó dr.-t. Ezért, amikor az Adria Biztosító üzleti programjába felvette az életbiztosítási üzletág fejlesztését, Altenburger Gyula igazgató Hőnig Izsó dr.-t hívta meg az intézet főorvosának. Egyúttal Hőnig Izsó dr. vezető főorvosa lett a Nemzetközi Baleset- és Kárbiztosító Társaságnak is, ami az Adria egyik leányvállalata volt. Hőnig Izsó dr. e meghívással nagy biztosítótársaság jelentős üzletágának lett az egyik vezető szakembere. Igazi kihívás volt ez számára, hasonló módon, mint jeles elődjének, *Halász Géza* akadémikusnak a biztosítási főorvosi megbízása 50 évvel korábban az Első Magyar Biztosító Társaságban. Halász Géza annak idején szakmailag méltó módon válaszolt e kihívásra: megírta akadémiai értekezésként az első magyar életbiztosítási orvostani útmutatót.


UTMUTATÓ

AZ

ÉLETBIZTOSITÁSI ORVOSI

VIZSGÁLATOKHOZ.

IRTA:

Dr. HŐNIG IZSÓ.

PETŐFI M. KÖZP. KIADÓ VÁLLALAT
BUDAPEST, 1903.

1. ábra: 1903-ban Budapesten kiadott életbiztosítási útmutató címlapja

Hőnig Izsó dr. is – elődjéhez hasonlóan – igényes választ adott. Megírta a második – a korabeli modern orvosi ismereteket feldolgozó – magyar életbiztosítási orvosi útmutatót, amelyet 1903-ban *Budapesten* adtak ki *(1. ábra).* Ilyen útmutató célját, tartalmi célkitűzését ma – e sorok írásakor éppen 95 éve – sem lehetne jobban megfogalmazni, ahogy ezt Hőnig Izsó dr. írja könyve előszavában:

„A gyakorló orvosoknak, főképp azoknak, akik a vidéken folytatják gyakorlatukat, alig van alkalmuk arra, hogy életbiztosítási orvosi vizsgálatok esetén beható tanulmánynyal egészítsék ki ama hiányokat, melyek sokszor igen kényelmetlen helyzetbe hozhatják a vizsgáló bizalmi orvost. Mert e bizalmi orvos feladata nemcsak abból áll, hogy az orvostudomány szabályai szerint a status praesenst felvegye és aztán ennek alapján a biztosításra jelentkezett egyének elfogadhatóságáról vagy visszautasításáról véleményt mondjon, hanem e vizsgálatok egyszersmind ama nehéz kérdés eldöntését is rójják az orvosra, vajjon a biztosításra jelentkező egyén a fennforgó körülmények, esetleg jelenlevő kisebb-nagyobb organikus vagy functionalis eltérések, kifejezett betegségek, foglalkozási hátrányok stb. tekintetbe vételével a korának megfelelő élettartamot elérheti-e vagy sem? Tehát a prognosis megállapítása biztosítási orvosi szempontból az, a mi e vizsgálatoknál a legnagyobb nehézségeket okozza a bizalmi orvosnak és így ezen útmutató czélja főkép az, hogy eme felelősségteljes kérdésben

* A Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság és a Magyar Gerontológiai Társaság 1998. október 20-án tartott „*Dr. Hőnig Izsó Emlékülés*"-én elhangzott előadás alapján. Az országos tudományos programot a rendezők részéről Fehér János dr. elnök, illetve Gergely István dr. alelnök köszöntötte.

a bizalmi orvosnak az eligazodást megkönnyítse és számára gyakorlati tanáccsal szolgáljon."

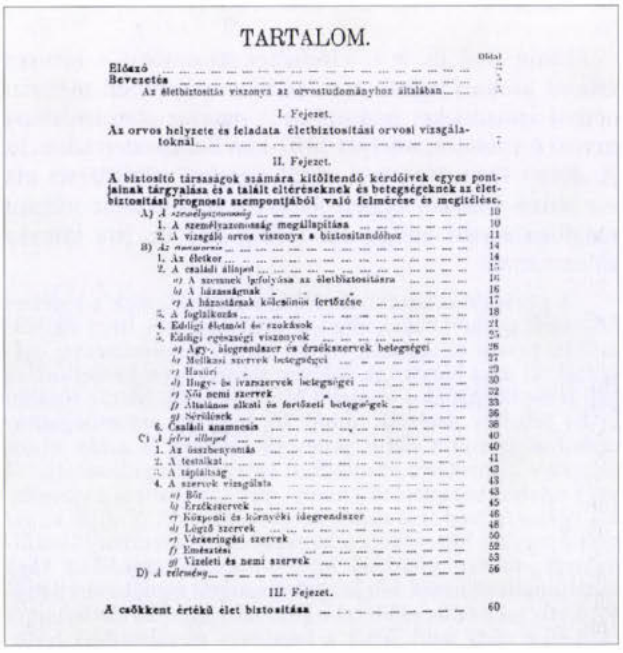
Megjegyezzük, hogy mint oly sokszor, hazánkban a történelem eseményei megakadályozták sok szakmai célkitűzés megvalósítását, sajnos, így alakult Hőnig Izsó dr. szándéka is. Ezt írja ugyanis még az előszavában:

„...arra nem jutott tér, hogy mindazokkal a kérdésekkel, valamint az életbiztosítási orvosi vizsgálat terén felmerülő egyéb tényezővel oly kimerítően foglalkozzam e helyen, a mint ezt egyrészt a tárgy fontossága, másrészt ennek érdekessége megköveteli. A közeljövőben megjelenő nagyobb önálló munkám, mely e tárgyat minden oldalról a lehető legkimerítőbb részletességgel fogja megvilágítani, pótolja majd azokat a hiányokat, melyek az Útmutató szűkre szabott terjedelménél fogva elkerülhetetlenek voltak."

Közbejött az I. világháború és ez a nagyobb önálló munka, sajnos, már nem jelenhetett meg. Nagyon értékes számunkra azonban Hőnig Izsó dr. első, 1903-as útmutatója is, sok olyan alapvető megállapítást olvashatunk, amely ma is megállja a helyét. Amit könyve „Bevezetés"-ében mond el, érvényes napjainkban is:

„Kétségtelen, hogy az orvosi vizsgálat és az abból levonható következtetés vagy ítélet életbiztosítás czéljából jelentkező vagy hozzánk utasított egyén felől, egyike a legnehezebb és legkényesebb, de egyszersmind a legfelelősségteljesebb orvosi ténykedéseknek. ...ha elbírálásunk a tényleges körülményeknek teljesen meg nem felel, úgy egyrészt károsodást szenvedhet az illető vizsgálatra került egyén, míg másrészt simulatio fel nem ismerése vagy helytelen megítélés a társulatok érdekét károsíthatja súlyosan."

Éppen ezért a könyv rendkívüli alapossággal foglalkozik a biztosítási orvosi vizsgálatok minden fontos elemével, a kérdésfeltevésekkel és a vizsgálandó területekkel. Érdemes ezért a könyv tartalomjegyzékét közölnünk *(2. ábra)*, amely tulajdonképpen az orvosi vizsgálati programot írja le.



TARTALOM.

Előszó ... 1
Bevezetés ... 3
Az életbiztosítás viszonya az orvostudományhoz általában ... 3

I. Fejezet.

Az orvos helyzete és feladata életbiztosítási orvosi vizsgálatoknál ... 7

II. Fejezet.

A biztosító társaságok számára kitöltendő kérdőívek egyes pontjainak tárgyalása és a talált eltéréseknek és betegségeknek az életbiztosítási prognosis szempontjából való felmérése és megítélése.

A) *A személyazonosság* ... 10
1. A személyazonosság megállapítása ... 10
2. A vizsgáló orvos viszonya a biztosítandóhoz ... 11
B) *Az anamnesis* ... 14
1. Az életkor ... 14
2. A családi állapot ... 15
a) A szennek befolyása az életbiztosításra ... 16
b) A házasságnak ... 16
c) A házastársak kölcsönös fertőzése ... 17
3. A foglalkozás ... 18
4. Előbbi életmód és szokások ... 21
5. Előbbi egészségi viszonyok ... 25
a) Agy-, idegrendszer és érzékszervek betegségei ... 28
b) Mellkasi szervek betegségei ... 27
c) Hasüri „ „ ... 29
d) Hugy- és ivarszervek betegségei ... 30
e) Női nemi szervek ... 32
f) Általános alkati és fertőzési betegségek ... 33
g) Sérülések ... 36
6. Családi anamnesis ... 38
C) *A jelen állapot* ... 40
1. Az összbenyomás ... 40
2. A testalkat ... 41
3. A táplálkozás ... 43
4. A szervek vizsgálata ... 43
a) Bőr ... 43
b) Érzékszervek ... 45
c) Központi és környéki idegrendszer ... 46
d) Légző szervek ... 48
e) Vérkeringési szervek ... 50
f) Emésztési „ ... 52
g) Vizeleti és nemi szervek ... 53
D) *A vélemény* ... 56

III. Fejezet.

A csökkent értékű élet biztosítása ... 60

2. ábra: 1903-ban megjelent biztosítási útmutató tartalomjegyzéke

Érdekes például az alcím: „A nemnek befolyása az életbiztosításra", ebben írja Hőnig Izsó dr., ami – legalábbis a férfiakra – ma is igaz:

„A férfiak a fiatalabb korban kb. a 45. életévig általában sokkal kedvezőbb anyagot nyújtanak a biztosításra, mint a nők a kiknek életét az e korszakban a nemi élettel összefüggő zavarok és veszedelmek (menstruationalis rendellenességek, terhesség, szülés, elvetélés, klimakterium stb.) meglehetősen kockáztathatják. De ha a nő túl van már a klimakteriumon, azaz 45–50 évnél idősebb, úgy élete sokkal kedvezőbbnek mondható életbiztosítási szempontból, mint a hasonló korú férfié, mert mint tudjuk, a foglalkozás, az élet küzdelmei stb. okozta káros befolyások éppen az 50. életéven túl veszélyeztetik leginkább a férfiélet biztosításában rejlő kockázatot."

Talán nem kell tovább idéznünk Hőnig Izsó dr. munkájából annak bizonyítására, hogy ő is – Halász Géza akadémikus után – másik nagy alakja volt a magyar biztosítási orvostannak.

Egyikünk *(Horváth Imre dr.)* a magyar orvosi szakirodalomban mindmáig egyetlen kézikönyvben fejezetet írt a hazai életbiztosítási orvostan közel másfél százéves történetéről. Ebből idézünk:

„...az 1903-ban megjelent, a biztosítási orvostant összefoglaló magyar kézikönyv (*Dr. Hőnig Izsó:* Útmutató az életbiztosítási orvosi vizsgálatokhoz) tartalma minden olyan lényeges kérdéssel foglalkozik, amelyek ma is a vizsgálati és orvosi szakértői elbírálásának lényeges kérdései. Ennek jó szemléltetője a mű tartalomjegyzéke... Egy ilyen egységes útmutatóra már akkor is nagy szükség volt, mivel a század elején már több társaság foglalkozott életbiztosítással."

1997. december 15-én a Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság és a Magyar Gerontológiai Társaság Budapesten *Dabasi Dr. Halász Géza Emlékülést* rendezett. Ezen méltattuk a jeles elől életművét, a történelmi áttekintésben utaltunk Hőnig Izsó dr. munkásságára is. Célul tűztük ki, hogy búvárkodunk Hőnig Izsó dr., a hajdani kitűnő életbiztosítási szakember pályafutását illetően. Meglepődésünkre igen csekély adatot tárhattunk fel.

Az 1925. évi Orvosegyesületi Évkönyv közli, hogy Hőnig Izsó „rendes tag" volt 1898 óta. Kiderül az is, hogy lakcíme: Budapest V. kerület, Arany János utca 33. A századfordulón a Budapesti Tudományegyetem II. Belgyógyászati Klinikáján gyakornokként dolgozott.

Kitűnő gyógyító intézményről van szó, amelyet a XX. század vége felé* éppen a Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság elnöke, *prof. Fehér János dr* igazgatott. A sors szépsége: jeles elől és kitűnő utód!

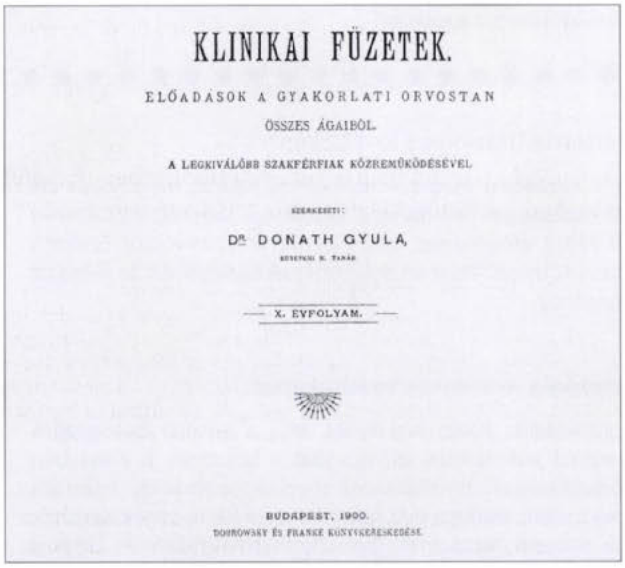
A századforduló előtti és utáni évtizedek magyar ideg- és elmeorvos bibliográfiájában Hőnig Izsó két munkája szerepel:

– A pupillamozgás élettana és kórtana. A Gyakorló Orvos 1897., 1., 3., 5., 9., 11., 13. szám. Ezen irodalmi anyagot sem az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet szakkönyvtárában, sem a Semmelweis Orvostörténeti Könyvtár, Múzeum és Levéltár gyűjteményében nem leltük.

– Alkoholos polyneuritis ataxiás alakja. Ezzel sem rendelkezik az Országos Pszichiátriai és Neurológiai

* (1983–1993)

Intézet, de felleltük a Semmelweis Orvostörténeti Könyvtár Múzeum és Levéltár értékes archiv anyagában. *Donath Gyula dr.* egyetemi magántanár szerkesztette a Klinikai Füzetek sorozatát, amelynek alcíme: Előadások a gyakorlati orvostan összes ágaiból. A címoldal képét azért mutatjuk be, mert szokatlan, érdekes megjegyzés olvasható: „A legkiválóbb szakférfiak közreműködésével" *(3. ábra). Hőnig Izsó dr.* tanulmánya 1900-ban, Budapesten, a X. évfolyamban jelent meg a 3–24. oldalon, mint klinikai gyakornok írta *(4. ábra).* A fejléc: „Közlemény a kir. magy. tud. egyetem II. számú belklinikájáról (igazgató: *Kétly Károly dr.* ny. r. tanár)."


KLINIKAI FÜZETEK.

ELŐADÁSOK A GYAKORLATI ORVOSTAN

ÖSSZES ÁGAIBÓL

A LEGKIVÁLÓBB SZAKFÉRFIAK KÖZREMŰKÖDÉSÉVEL

SZERKESZTI:

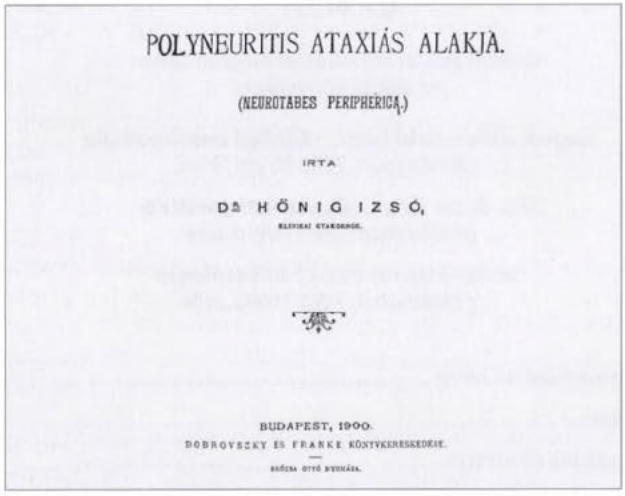
Dr. DONATH GYULA,

X. EVFOLYAM.

BUDAPEST, 1900.

DOBROVSZKY ÉS FRANKE KÖNYVKERESKEDÉSE.

3. ábra: *Donath Gyula dr.* által szerkeztett „Klinikai füzetek" sorozat címlapja


POLYNEURITIS ATAXIÁS ALAKJA.

(NEUROTABES PERIPHERICA.)

IRTA

Dr. HŐNIG IZSÓ,

BUDAPEST, 1900.

DOBROVSZKY ÉS FRANKE KÖNYVKERESKEDÉSE.

4. ábra: *Hönig Izsó dr.* „Polyneuritis ataxiás alakja" című tanulmánya

A továbbiakban röviden ismertetjük a cikket. Elöljáróban megjegyezzük, hogy a korabeli irodalom áttekintését adja, didaktikusan, közérthetően fogalmaz, éppen 100 irodalmi adatot csatol (sorolva magyar, német, angol, francia nyelvű munkákat, idézve többek között olyan szakmai tekintélyeket, mint Strümpell, Nonne, Schaffer, Korszakow, Jendrassik és Kétly). Néhány részlet:

„Ma már, azt hiszem, kétséget nem szenved, hogy a polyneuritis aethiologikus tényezői közül az idült alkoholmérgezést illeti meg a legfőbb szerep. Strümpell, ... voltak az elsők, akik az alkohol fontos szerepére a polyneuritis létrejötténél rámutattak és az azóta gyűjtött tapasztalatok az alkohol káros hatását csak megerősítették."

„Az eset, melyet az 1898-ik év őszén a II. sz. belgyógyászati klinikán megfigyelni alkalmunk volt, a következő: » V. J. 55 éves mészáros igen alapos, gondosan összeállított és elemzett bemutatását olvashatjuk. Az absztinencia jelentős mértékben járul hozzá a gyógyuláshoz.«"

Érdemes csatolnunk a szerző, *Hőnig Izsó dr.* befejező megállapításait:

„Addig is a polyneuritis alcoholica ataxiás alakjának vagy neurotabes perifericának pathogenesisét illetőleg nézetünket abban foglalhatjuk össze, hogy részint a már eddig is ismertetett anatómiai leletek, részint egyes klinikai tünetek (mint a görcsök, ataxia, psychikai zavarok stb.) beható megfontolás alapján ma már kétségen felül áll, hogy a neurotabes a tisztán perifériás idegmegbetegedések közé nem sorozható, hanem hogy mindenkor egyidejűleg oly központi elváltozásoktól van feltételezve, amelyek a gerincagy participálására vonatkozólag már teljes bizonyítékot nyertek, azonban az agyra és pedig a kéreg állományára nézve eddig teljes positivitást ugyan még nélkülözve, de az említettek alapján a bizonyossághoz nagyon közel álló valószínűséggel szintén felvehetők. Azt hiszem, a legközelebbi jövő feladata leend, az utóbbi pontra nézve is a teljes bizonyosságot felderíteni.

Végül kedves kötelességemnek tartom úgy Kétly tanár úrnak az eset szíves átengedéséért, mint Jendrassik tanár úrnak a dolgozat áttekintéséért és az útbaigazításokért őszinte köszönetemet e helyen is kifejezni."

Gulyás Pál a magyar írók életét, munkáit összegező kézikönyvéből a következőket tudtuk meg: Hőnig Izsó Budapesten, 1874-ben született, édesapja *Hőnig Vilmos,* édesanyja *Schlanger Amália.* Orvosi diplomáját 1897-ben nyerte el Budapesten. 1943-ban elektroterápiai és röntgen intézete volt Budapesten. Tudományos közleményei jelentek meg – többek között – 1899-ben és 1900-ban az *Orvosi Hetilapban,* 1905-től 1908-ig „A Polgár" című lapban (írásait H. I. betűjeggyel jelölte). „A Magyar Orvosok Lapja" című folyóiratot szerkesztette 1900. december 6-tól 1901. november 28-ig, 1934-ben és 1935-ben az Orvosi Heti Értesítő szerkesztő-kiadója volt. Az értékes adatok szíves rendelkezésre bocsátását ezúton is köszönjük *dr. Szabó Istvánné* könyvtárvezetőnek (Magyar Tudományos Akadémia Könyvtára, Budapest).

IRODALOM: 1. *Horváth I.:* Történeti áttekintés a közel másfélszáz éves hazai életbiztosítási orvostan dokumentumainak a hitelességével. In: Életbiztosítási orvostan. Szerk.: Fehér J., Horváth I., Lengyel G., Fogarasi I. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1995. 37. oldal. – 2. *Horváth I., Molnár K., Vértes L.:* Dabasi Dr. Halász Géza életműveről. Előadás, a Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság és a Magyar Gerontológiai Társaság Dabasi Dr. Halász Géza Emlékülése. Budapest, 1997. december 15. – 3. *Hőnig I. dr. med.* In: *Gulyás P.:* Magyar írók élete és munkái. Új sorozat, XIV. kötet, Budapest, 1993. 607. oldal. – 4. *Johan B.* (szerkesztette): A budapesti kir. Orvosegyesület 1925. évi Évkönyve. Budapest, 125. 23. oldal. – 5. *Zsakó I., Jó J.* (összeállításában): Magyar ideg- és elmeorvosi bibliographia 1831–1935 években. Országos Pszichiatriai és Neurológiai Intézet Orvosi Könyvtára és az Animula Egyesület, Budapest, 1993. 107. oldal.

Horváth Imre dr.
Vértes László dr.

A **Springer Orvosi Kiadó** ajánlatából

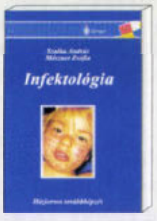
Springer

Szegedi Gyula–Zeher Margit-Bakó Gyula (szerk.): **Klinikai immunológia** (Háziorvos könyvek)

A klinikai orvostudomány területén az elmúlt évtizedekben a klinikai immunológia szolgáltatta a legtöbb újat, számos, korábban ismeretlen patomechanizmusú betegségről derült ki, hogy immunológiai természetű okok idézik elő. Minden gyakorló orvos, így a háziorvos számára is igen fontos, hogy ezen újdonságokról megfelelő és naprakész útmutatást kapjon. A könyv az autoimmun betegségekkel kapcsolatos lényeges tudnivalókat összegzi, 22 kiváló hazai szakember tollából.
A kötet a Házirovos könyvek sorozat utolsó tagjaként látott napvilágot.
Ár: 2200 Ft

Síró Béla–Bódor Csilla (szerk.): **Gyakorlati geriátria** (Háziorvos továbbképzés)

Hazánk lakosságának elöregedése egyre több, a korábban megszokottól eltérő feladat megoldása elé állítja a kezelőorvost. Az idős korban jelentkező betegségek felismerése, kezelése, a szociális és pszichés problémákkal való szembesülés a korábbiaktól eltérő ismereteket, készséget kíván az orvostól. Ezeknek elsajátításában segítenek a szerzők, akik elsősorban az alapellátásban dolgozóknak foglalják össze mindazt a tudást, ami elengedhetetlen az idősek gondozásához.
Ár: 1980 Ft



Szalka András–Mészner Zsófia (szerk.): **Infektológia** (Háziorvos továbbképzés)

A szerzők és a szerkesztők e szakterület legismertebb hazai képviselői, akik a fertőző betegségek legkorszerűbb diagnosztikus, terápiás és prevenciós szemléletét tolmácsolják e kötetben. A könyvben tárgyalt legfontosabb témakörök: a láz, bőrjelenségek, nyirokcsomó-megnagyobbodás, enteralis fertőzések, sárgaságok, légúti fertőzések, cardiovascularis betegségek, férgek okozta betegségek, szepszis és okkult bacteriaemia, állatokról emberekre terjedő fertőzések, behurcolható fertőző és trópusi betegségek, hajlamosító tényezők alapján kialakuló fertőző megbetegedések, prevenció.
Ár: 1980 Ft

Mindkét könyv a Springer Orvosi Kiadó új sorozatának, a Háziorvos továbbképzésnek a része. A sorozat további köteteivel a kiadó olyan segítséget kíván nyújtani az alapellátásban dolgozóknak, amellyel a leggyakrabban feltett kérdésekre – „mit tegyek, ha a beteg arra panaszkodik, hogy…"- adja meg a lehetséges válaszokat.

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

Springer Orvosi Kiadó

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

Megrendelőlap

(OH 99/32.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az alábbi könyveket:

Szegedi–Zeher–Bakó (szerk.): **Klinikai immunológia**
… példányban, 2200 Ft/pld. áron,

Síró–Bódor (szerk.): **Gyakorlati geriátria**
… példányban, 1980 Ft/pld. áron,

Szalka–Mészner (szerk.): **Infektológia**
… példányban, 1980 Ft/pld. áron.

A megrendelő neve: .....

Címe: .....

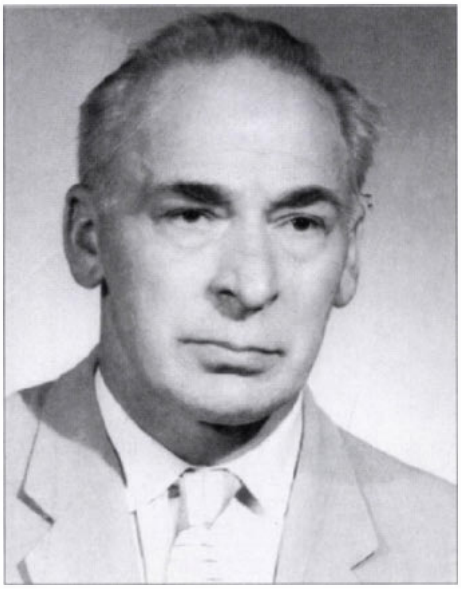
A számla címzettje: .....

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

.....
aláírás

IN MEMORIAM

Búcsú dr. Bencsáth Aladártól, Szent-Györgyi Albert munkatársától



Budapesten, 1999. február 26-án, otthonában elhunyt *Bencsáth Aladár dr.* egyetemi magántanár, osztályvezető belgyógyász főorvos. Szegeden *dr. Szent-Györgyi Albert* professzor munkatársa volt, segítője a P-vitamin felfedezésében.

Budapesten, az Erzsébet Kórházban készültünk ünnepelni, 1996-ban, az intézmény megnyitásának 140. évfordulója alkalmából. Az akkor összeállított köszöntőmből idézek: Szép otthonban beszélgetünk, *Bencsáth Aladár dr.* egyetemi magántanár úr kedves, kellemes, családi környezetében. Változatlanul, most éppen meghaladva a 90. születésnapot, tanul, olvas, körülötte gyönyörű hivatása, a medicina újabb és újabb dokumentumai. Évtizedekről szól, klinikáról, Szegedről, családról, gyermekeiről és unokáiról. Fényképet mutat arról a nagy egyéniségről, akit egész életében tisztel – Nobel-díjasunk, Szent-Györgyi Albert professzorról. Olvasom az ajánlást: „Bencsáth Aladárnak a közös munka emlékére, Szent-Györgyi Albert."

Néhány életrajzi adat. Budapesten, 1907. február 20-án született, édesanyja *Szeghy Jolán.* A Kolozsvárról áttelepített szegedi Tudomány Egyetem 1921–1922-es tanévtől működő Orvostudományi Karán kezdett tanulni 1926-ban. Az oktatói kar: fényes névsor. Rektor, prorektor, a gyógyszertan tanára *Issekutz Béla.* További Emberek és Tudósok: *Baló József* (kórbonctan, kórszövettan), *Szent-Györgyi Albert* (orvosi vegytan), *id. Jancsó Miklós* (belgyógyászat), *Miskolczy Dezső* (ideg-elmekórtan), *Vidakovits Kamilló* (sebészet), *Poór Ferenc* (bőrgyógyászat), *Berecz János* (szülészet-nőgyógyászat). 1932: orvosi diploma. Ezután, 1942-ig az I., 1950-től az akkor *dr. Czoniczer Gábor* professzor vezetésével nyíló II. Belgyógyászati Klinikán dolgozik. Rendszeresen jelenteti meg tudományos közleményeit, elsősorban az Orvosi Hetilapban. Előbb egyetlen belgyógyászati klinika működött Szegeden, onnan írt többek között a „sternalpunctio" jelentőségéről, az ólommérgezésről, a splenomegaliákról. Czoniczer Gábor professzorral közösen összeállított tanulmánya is az Orvosi Hetilapban látott napvilágot: „Klinikai vizsgálatok, itthon előállított B_{12}-vitamin-tartalmában standardisalt májkoncentrátumokkal". 1947: egyetemi magántanár „A hiánybetegségek klinikája" tárgykörből. Tanulmányúton jár Angliában, Dániában, Svédországban. Szegeden, mint klinikus, Szent-Györgyi Albert professzor munkatársaként tagja a P-vitamint felfedező csoportnak.

Amikor a szegedi időszakról érdeklődtem, *Bencsáth Aladár* tanár úr közölte: a kolozsvári egyetem Szegedre költözött oktatói nagyszerű kollektívát alkottak. Szent-Györgyi Albert igénybe vette az orvosok tudását, tapasztalatait. Intézete és a belgyógyászati klinika között értékes együttműködés alakult ki.

Dr. Szent-Györgyi Albert 1937-ben kelt írása: „A P-vitaminről". Ebből emelünk ki néhány sort. „Elkezdtem citromléből izolálni a flavon-frakciót, amelyet mi citrinnek neveztünk el és barátom, Rusznyák István és munkatársai, Armentano és Bentsáth kipróbáltak betegeken." „Bentsáth kimutatta, hogy a hatékonyság szempontjából lényeges az egész glikozidmolekula érintetlensége, az aglikonok (a festék cukor nélkül) inaktívak, de a fenil-benzopironok sorának nem valamennyi tagja hatékony. A citrin mindkét összetevője, a heszperidin és az eriodiktiol glikozidok egyformán hatékonynak mutatkoztak (Bentsáth, Rusznyák és Sz.)." „Bentsáth A. megközelítőleg a citrin szükséges napi adagját is megállapította." „A mérőmódszer kényes volt és úgy látszik, előttünk ismeretlen tényezők is közrejátszottak. Az egyik ilyen tényező Bentsáth és Das kísérletei szerint a kísérlet előtt adagolt táplálék minőségével függött össze." „Végül Bentsáth azt tapasztalta, hogy valószínűleg kísérleti hiba játszott közre, amely nélkül soha nem érhettük volna el eredményeinket." (Az akkoriban használt névírási mód: Bentsáth.)

Emlékkötetet is mutat: „Báró Korányi Sándor dr. egyetemi ny. r. tanár úrnak 70. születésnapjára hálás

tanítványai". Ebben Bencsáth Aladár dr. társszerzővel írott két közleménye is helyet kapott: „Haemoglobinuria és C-vitamin", „A kísérleti anaphylaxia kivédése histamin desensibilisálással."

1952. március 1-től Budapesten a Fővárosi Korányi Frigyes és Sándor Kórház I. Belgyógyászati Osztályának osztályvezető főorvosa. Betegcentrikus, tanít, gyógyít. Hajdani munkatársai nagy szeretettel, megbecsüléssel emlékeznek. Az intézmény 25 éves közkórházi működésének jubileumára kiadott kötet egyik szerkesztő bizottsági tagja és kitűnő tanulmány szerzője: „Újabb szempontok a myocardiopathiákról". Említsük meg, hogy a magyar orvostudomány kiemelkedő egyéniségeivel munkálkodhatott együtt: *Bakay Lajos, Klimkó Dezső, Marik Miklós* sebész tanárokkal, a kardiológus *László Bélával*, a diabetológus *Kolta Ervinnel*.

Bencsáth Aladár dr. távozásáról megkapó, megrendítő gyászjelentést kaptunk: „Kérünk mindenkit, aki ismerte, gyógyító erejétől új életre kapott, s aki az élet bármely fórumán találkozott Vele – emlékezzen Bencsáth Aladár dr. egyetemi magántanár, belgyógyász főorvosra, aki már nem lesz elérhető e földi világban. Szeretett Édesapánktól, unokái és dédunokája. Nagyapjától 1999. március 6-án vett földi búcsút a távozott értékében kárpótolhatatlan család."

Vértes László dr.

Az Orvosi Hetilap 1924, *38*, 33–34.

„Az emlő plastikus műtéteiről"*

Írta: Verebély Tibor dr. egyetemi tanár

Az emlőn végzett csonkító műtétek a bemetszés, kimetszés és eltávolítás mellett aránylag kis szerepet játszanak ez idő szerint az úgynevezett plastikus beavatkozások. Ha ezeket az emlőt pótló és az emlőt javító műtétek csoportjára osztjuk, úgy az előbbire nézve a javallatok ritkasága, az utóbbira, a javító műtétekre nézve pedig az adja ennek a viszonylagos elhanyagoltságnak okát, hogy ezek a műtétek ez idő szerint nem felelnek meg annak a várakozásnak, melyet a tisztán kozmetikus célból végzett beavatkozásokkal szemben joggal támaszthatunk.

Az *emlő pótlására* az egész emlőt elfoglaló, azt sorvasztó jóindulatú daganatok kihámozása után, vagy csökevényes, hypoplastikus emlő megnagyobbítása céljából lehet szükség. Olyan két eshetőség, amelyre a legritkábban ad példát a gyakorlat; a kérdés technikája pedig megoldottnak tekinthető a zsírátültetéssel. Ide vonatkozó első esetemet 14 év előtt volt alkalmam bemutatni, s azóta több sikeres esettel megtoldani. Az *emlőjavításnak* tárgya: a lógó emlő *(mamma pendens)* ugyan a női test szépségének leggyakoribb hiánya, ha mégis ritkán kerül műtétre, az előbb említett technikai nehézségen kívül abban leli magyarázatát, hogy e hiány külsőleg a ruházat kellő módosításával elég jól leplezhető s a nőket, bizonyos különleges helyzetektől eltekintve, csak az fogja a műtét gyakoribb elvégeztetésére csábítani, ha lehetőleg csekély kockázat mellett, lehetőleg tökéletes kozmetikus eredményt ígérhetünk nekik.

Az *emlőlógás* bonctanával és kóroktanával sem igen sokat foglalkozott a sebészet. Pedig az egyes esetekben elérhető eredmény elbírálására, sőt talán a műtéti technika megválasztására is felette szükséges e viszonyok tanulmányozása. Ha csak egynéhány fontosabb típus felsorolására szorítkozom, úgy megemlíthetők: a *túltengett lógómell,* ahol az emlő szövetének lipomatosus vagy mirigyes megszaporodása okozza súlyánál fogva a lecsúszást; a túltengés, mely világrahozott hajlandóságnak bizonyos belsősecretiós zavaroknak lehet következménye, vagy általános elhízásnak részletjelensége, nem ritkán óriási súlyával terheli, keseríti hordozóját. Ettől csak kóroktanilag nem alakításra különbözik a *daganatos lógómell,* amelynél a környezetükkel össze nem kapaszkodó, tehát jóindulatú daganatok többszörös fibroadenomák vagy az egész ritka úgynevezett fibroadenomatosis (mammoma) növeli meg, húzza le s ékteleníti el az emlőt. Az *egyoldali* vagy *asymmetriás* lógómell egyoldali túltengésnek, vagy fordítva, egyoldali hypoplasiának következménye, ami sokszor mastitis neonatorum vagy adolescenticum késői maradványa. A *működési (functionalis) lógómell* egyszeri vagy ismételt szoptatásnak következménye, ha az emlő a tejelés idején szertelenül megnövekedett s szöveti visszafejlődésével a bőr rugalmasságának visszatérése nem tartott lépést. A *sorvadt lógómell* a jellemző fonnyadt emlő, melynek szívós, csomós-göbös állománya petyhüdt, ráncos bőrzacskóban fekszik; sorvasztó betegségeket kiállott, vagy ilyenekben szenvedő, valamint olyan öregedő nőkön fejlődik, kiken a koruk testi összetöpörödésben jelentkezik; feltűnően gyakran észlelhető az emlőnek ilyetén eltorzulása az elvirításnak első jeleként. Az *astheniás lógómellnél* olykor az emlő állománya, mint ökölnyi, vagy nagyobb göb, valóságos kocsánnyá vongálja ki az emlő bőrét, úgyhogy az emlő csúnya, körtealakú képletté lesz, máskor pedig az emlő mintegy egészében csúszik lejjebb a törzsön s közben tengelye körül csavarodva bimbójával felfelé fordul. Typusok ezek, amelyek igen változatos kép mellett valamennyien megegyeznek abban, hogy 1. a bimbónak a kulcscsonttal való távolsága kivétel nélkül valamennyinél megnövekedett, 2. valamennyinél jelentékeny bőrfölösleg támad, és hogy 3. az emlő alapja, illetve a perimammalis zsírszövet ragasztó, tartó képességét, plasticitását a törzzsel szemben elveszítette.

A lógó emlő műtéti javításának főnehézségei éppen ezek a – hogy úgy mondjam – közös hibák amelyeknek nem kellő mérlegelése oka a műtétek sikertelenségének.

Kozmetikusan kielégítő eredményt csakis olyan műtéttel érhetünk el, mely minden esetben elvileg abból indul ki, hogy 1. *a kulcscsonthoz közelebb hozza, tehát emeli a bimbót,* 2. *a fölösleges bőrt eltávolítja,* a bőrt a készítendő emlő számára mintegy újra szabja; 3. *az emlő testét alapjához lehetőleg tartósan rögzíti.* Meg kell pedig ezt csinálni úgy, hogy 4. *a metszésekből lehetőleg kevés látszódjék,* de legalább is metszés a bimbó fölé ne terjedjen 5. a képzendő emlő nagyságát a lógó emlő egész állományának megtartásával, vagy kellő csökkentésével, reductiójával, alakját a mellkas alaki viszonyainak tekintetbe vételével, *egyénenként* kell megszabni, s az így készített emlőt a mellkasfalon helyére eltolni.

Ezek szerint jogosulatlan minden olyan műtét, amely az emlő felső részletében egyszerű bőrplastikával, ovalis vagy háromszögletű kimetszéssel akarja az emlőt emelni, amint azt *Pousson, Michel* és *Dehner* ajánlották. Jogosulatlan az olyan beavatkozás, amely viszont minden bőrplastika mellőzésével, az emlő retromammalis fel-

* 75 évvel ezelőtt írták

húzásával és rögzítésével kíván célt érni, amilyen a *Girard* ajánlotta, szövődött műtét. De indokolatlan az is, ha lógó mell miatt az emlő kiirtása és a bimbó feláldozása mellett zsírátültetéses emlőpótlást végzünk, amint azt *Küttner* leírta.

Mindezeket tekintetbe véve évekkel ezelőtt más eljárással próbálkoztam meg, amelyet azóta sokszorosan lévén módomban megismételni, jó tapasztalataim alapján most már ajánlani is merek.

A műtét fontosabb szakai a következők: 1. A bimbót udvara határán, tehát a festenyzett terület szélén, az emlőszövetig terjedően körülmetsszük; nagy szétvongált bimbóudvar eközben megkisebbíthető. 2. A submammalis redőben, amely helyét a törzsön a lógás bármily nagy foka mellett sem változtatja, a redőt követő félkörös metszést ejtünk, amelyből kiindulva először az emlőről fejtjük le a bőrt és a praemammalis zsírsapkát, természetesen az emlőn maradó bimbó kivételével, azután pedig felfelé haladva, aláaknázzuk a mellkas bőrét fel a II. bordáig; a felpraeparálás megkönnyítésére a bőrlebenyt az alsó metszés közepétől a bimbójukig vezetett metszéssel felezhetjük is, minthogy az a bőrdarab később úgyis kiirtásra kerül. 3. Az emlő alapját felül és belül körülmetszve, az emlő testét a mellkasfalról lefejtjük, kis emlőt alul és kívül, nagy emlőt csak kifelé összefüggésben hagyjuk ilymódon a környező zsírszövettel, amely az emlő számára így alsó-külső, vagy csakis külső, tápláló kocsányt képez. A kiszabandó emlő tehát alul és kívül, vagy csakis kívül tapadó kocsányon lóg. 4. Az emlő szövetéből a bimbó, mint középen kiemelkedő csúcs körül, alacsony, domború gömbszeletet szabunk ki, azáltal, hogy az emlő szövetének felesleges részeit laposan vezetett metszésekkel, rétegenként eltávolítjuk. A gömbszelet szélei fokozatosan elvékonyodnak az emlőkorong pereme felé. 5. Az így kiszabott új emlőt a mellkasfal és a felpraeparált bőr közt a megfelelő magasságig felcsúsztatjuk s két varrattal ideiglenesen felfüggeszjük a pectoralisra. 6. Már most a bőrlebenyt reáhúzva és reáfeszítve az új emlőre, a bimbónak megfelelő helyen és nagyságban lyukat vágunk a bőrbe, alul pedig a bőrből annyit irtunk ki, hogy a bőrlebeny kellő megfeszítésével odaölthető legyen a submammalis metszés alsó ajkához. 7. Ezután az emlőkorongot köröskörül pontosan levarrjuk az alaphoz, végül pedig a bimbót a bőrlyukhoz, a bőrlebeny alsó szélét viszont a submammalis ívmetszéshez öltjük.

Az emlő külső oldalán a kocsánycsavarás helyén megmaradó kis vastagodást, éppúgy, mint az itt olykor képződő bőrcsücsköt, 3–4 héttel később kijavíthatjuk. Ha a bőrvarratok kellő gonddal készültek, az eredmény kifogástalan, mert valósággal tökéletes virginalis emlő képét kapjuk, amely 5 esztendős eseteim tanúsága szerint, tartósan szép marad. Érdekes, hogy a bimbó erectilitását megtartja, hogy az emlőműködés miként viselkedik, eddig nem volt alkalmam megfigyelni.

1923 nyarán a Münchener medizinische Wochenschrift 21. számában *Lexer* klinikájáról *Kraske* tollából jelent meg cikk, amelyben az emlőjavításnak elvileg azonos, technikailag azonban némileg eltérő módját ajánlják. Az eljárás lényege az, hogy a bimbót a submammalis ívmetszéssel vágják körül s ezt a nyelves lebenyt a felső bőrlebeny hasonló alakú kimetszésében tolják el felfelé.

Minthogy egy estemben a szabadon körülmetszett bimbónak fele elhalt s így a bimbó kissé oldalfelé hegesen elhúzódott, s minthogy ily nyelves lebennyel a bimbó sorsa elméletileg biztosítottabbnak látszott, ezt a plastikát is megkíséreltem néhány esetben. Egyszer azonban itt is kaptam bőrelhalást, úgyhogy ez a várt előny nem igazolódott be; viszont hamarosan kiderültek ennek az eljárásnak hátrányai a fentvázolttal szemben. 1. Az emlő mellső felszínén felhúzódó két hosszmetszés olyan ráadás a bimbókörüli és submammalis elkerülhetetlen metszésekhez, amely a kozmetikus eredményt nagymértékben lerontja. 2. Az emlő nagyságának, alakjának kiszabását nagyon megnehezíti a lebeny jelenléte, amely alatt az emlő szövetét feltétlenül meg kell tartani. Az új emlőt emiatt nagyságához viszonyítva, túlságosan szélesre kell megszabni, ami szintén a kozmetikus eredmény rovására történik. 3. A második, javító műtét minden esetben feltétlenül szükséges, a lebeny alapjának resectiója céljából. Bár ez helybeli érzéstelenítéssel végezve, csekély beavatkozás éppenséggel nem járul hozzá a műtét népszerűsítéséhez.

Ugyanez áll még fokozottabb mértékben a *Lotsch* (1923) ajánlotta plastikára is, amely ugyanúgy csúsztatja fel a bimbót, mint a fenntvázolt, de amelynek bimbóalatti hosszmetszése sem kozmetikusan nem kielégítő, sem az emlő kialakításához nem nyújt kellő betekintést.

Éppen ezért ezzel a Lexer-féle plastikával szemben ajánlom a fenntvázoltat azoknak, akiknek ilyen műtét elvégzésére alkalmuk nyílik.

Kommentár

Az Orvosi Hetilap régebben méltán népszerű sorozatának az „50., 75., 100., 125 éve írták" felújítása gondolatébresztő kezdeményezés. A 2000. év küszöbén alkalmat kell találnunk a múltunk megismerésére egy emberöltő szakmai fejlődésének áttekintésére. A Magyar Orvostudomány karizmatikus személyiségeinek véleményét megismerni és értékelni egy plasztikai sebészeti témáról, megtisztelő feladat. Szeretettel és megbecsüléssel kell kézbe vennünk a 75 éve készült munkát és a fény felé tartva, újra fel kell mutatnunk értékeit. A 75 éve volt sebészi elvek és a korabeli gyakorlat értékelésekor figyelembe kell venni a műtéti tevékenység tárgyi feltételeit és a gyógyító környezetet, melyben a műtőorvos végezte munkáját, gyógyította a pácienseit. Látnunk kell mi maradt változatlan szabály, princípium és mi az, amit ma biztosan másként ítélünk meg, másként teszünk. Végül következtetéseink során a fejlődés trendjeit is meg kell mutatnunk, tisztelegve ezzel a nagyszerű sebészek emléke előtt. Ezért megtisztelő és izgalmas feladat *Verebély Tibor* emlőplasztikai sebészeti tevékenységének értékelése.

Amikor Verebély Tibor a magyar Sebésztársaság tizenegyedik nagygyűlésén, 1924. szeptember 11-én elmondta „Az emlő plastikus műtéteiről" szóló előadását ma pontosan nem tudhatjuk kik is voltak a hallgatói, kik voltak jelen és hányan gratuláltak Neki. Biztos vagyok abban, hogy nagyon sokan. Verebély Tibor egyetemi tanár izgalmas korban élt, amikor a sebészet számos területén a magyar orvosok kiválót alkottak. A teljesség

igénye nélkül, szeretnék megemlíteni néhány nevet a kor hazai sebészei és plasztikai sebészei közül: *Pólya Jenő, Ertl János, Czeyda-Pommersheim Ferenc, Blaskovics László, Imre József, Réthi Aurél.* Nevüket és munkájukat, ma is ismeri és elismeri az egész világ. Talán ők is jelen voltak, de legalábbis jelen lehettek volna Verebély professzor előadásán.

– *Pólya Jenő* (1867–1944) korának széles látókörű, újító, kreatív személyisége volt. Sebészi és plasztikai sebészi műtéteket végzett 1911-ben, elsőként alkalmazott masseter izombőrlebenyt a száj területén áthatoló buccahiány pótlására. A gyomorresectiók terén kifejtett újításai és műtéti tevékenysége elismeréseként 1939-ben az American College of Surgeons tiszteletbeli tagjává választotta.

– 1921-ben *Ertl János* (1880–1958) a koponya csonthiányainak pótlását, periostiumával összefüggésben virágszirom alakú csontlemezekkel oldotta meg.

– *Czeyda-Pommersheim Ferenc* (1891–1974) a struma sebészete mellett plasztikai sebészettel is foglalkozott. Teljes ajakrekonstrukciót végzett karlebennyel.

– *Blaskovics László* (1869–1938) és *Imre József* (1884–1945) az alsó szemhéjak pótlására fejlesztették ki az arc bőrének mobilizálását és karéjos metszéssel történő elforgatását, melyet a világ mint magyar lebenyt emlegetett.

– *Réthi Aurél* (1884–1976) fül-orr gégészként zseniális újítója a plasztikai sebészetnek, neve összekapcsolódott a nyitott orrplasztika, a zsugor orr, vagy a nyereg orr helyreállító plasztikai sebészetével.

Verebély Tibor nemcsak kitűnő sebész, de korának egyik legnagyobb emlőhelyreállító és esztétikai műtéteivel foglalkozó plasztikai sebésze volt. Megfogalmazta a helyreállító és esztétikai emlőműtétek napjainkban is érvényes princípiumait, beírta nevét a plasztikai sebészet történetébe.

Verebély 1924. szeptember 11-én „Az emlő plastikus műtéteiről" tartott előadásában megállapítja: „Ha az emlőt pótló és emlőt javító műtétek csoportjára osztjuk, úgy az előbbire nézve a javallatok ritkasága, a utóbbira, a javító műtétekre nézve pedig az adja ennek a viszonylagos elhanyagoltságnak az okát, hogy ezek a műtétek ez idő szerint nem felelnek meg annak a várakozásnak, melyet a tisztán kozmetikai célból végzett beavatkozásokkal szemben joggal támaszthatunk."

Emlőt pótló műtétek

Verebély szerint az emlőt pótló műtétek javallata ritka, emlőpótlásra az egész emlőt elfoglaló jóindulatú daganat eltávolításakor, illetve hypoplasticus emlőmegnagyobbítása céljából került sor. Az elmúlt 75 év alatt az emlőhelyreállító műtétek indikációja jelentősen kiterjedt a veleszületett vagy szerzett, részleges vagy teljes emlőhiány rekonstrukciójára, a mellkas izomzatának és csontos vázának (Poland, Amazon syndroma, pectus carinatum, pectus excavatum) deformitásához társuló emlőtorzulás műtétére, a részleges, a bőrt, emlőbimbót vagy glandularis állományt érintő szövethiány pótlására, az emlő különleges alaki eltérésének pl. tubularis emlő javítására, az emlő extrém súlyának csökkentésére.

Ha feltesszük a kérdést mi változott az emlőhelyreállító műtétek terén az elmúlt 75 évben, akkor a legnagyobb ívű fejlődés plasztikai sebészetben éppen az emlő helyreállító és esztétikai sebészetében figyelhető meg. Az emlőhelyreállító műtétek terén az áttörést az emlődaganatok sebészetében bekövetkezett szemléletváltozás hozta létre. Bizonyítást nyert és világszerte forradalmasította az emlősebészetet az a tény, hogy az emlőtumorok eltávolításakor a sebészi radikalitás kiterjesztése nem növeli a hosszú távú túlélés esélyeit. A tudományos megállapítás a sebészeti beavatkozásokat a csökkentett radikalitású műtétek irányába befolyásolta, ezzel egy időben az emlőhelyreállító műtétek gyakorisága és a műtéttel elért esztétikai eredmények szignifikáns javulása volt felismerhető. Azt mondhatjuk, hogy napjainkban az emlő pótlására a legnagyobb gyakorisággal a rosszindulatú daganatok eltávolítása után kerül sor. A primer helyreállító műtétek száma folyamatosan növekszik. Az Egyesült Államokban a daganat miatt eltávolított emlő azonnali helyreállító műtétei aránya 30–35%. Az emlőhelyreállító műtétek számának növekedését az magyarázza, hogy a helyreállító műtét nem befolyásolja a hosszú távú esélyeit, ennek megfelelően egyre több nő igényli és kéri az eltávolított emlő pótlását a fizikai és lelki megcsonkítottság megszüntetését.

Emlőjavító műtétek

Vizsgáljuk meg „az emlőt javító műtétek" helyzetét Verebély korában „A emlőjavításának tárgya: a lógó emlő ugyan a női test szépségének leggyakoribb hiánya, ha mégis ritkán kerül műtétre, az előbb említett technikai nehézségeken kívül abban leli magyarázatát, hogy e hiány külsőleg a ruházat kellő módosításával elég jól leplezhető s a nőket, bizonyos különleges helyzetektől eltekintve, csak az fogja a műtét gyakoribb elvégeztetésére csábítani, ha lehetőleg csekély kockázat mellett, lehetőleg tökéletes kozmetikus eredményt ígérhetünk nekik." – írja Verebély professzor. A szöveget többször is élvezettel elolvastam. Megragad és nem tudok szabadulni a pontos, szabatos és végtelenül finoman árnyalt tökéletes fogalmazástól. Mennyire fontos és értékes ez a nyelv mely erőltetett, vagy dagályos mondatok helyett tisztán érthetően beszél magyarul. A publikáció egész szerkesztése csodálatos példája annak amikor az elolvasott szövegből kirajzolódik előttünk a szerző nagyszerű sebészi egyénisége, érezzük a páciensei iránt érzett empátiát és óriási emberismeretét. Verebély professzor megfogalmazta a plasztikai sebészet legfontosabb princípiumát, az esztétikai műtétek felelősségét. Egészséges embereken a jobb megjelenés szebb forma, fiatalos alak, érdekében csak akkor végzünk műtétet „ha lehetőleg csekély kockázat mellett, lehetőleg tökéletes kozmetikus eredményt ígérhetünk nekik."

Ma az esztétikai okok miatt végzett plasztikai sebészeti beavatkozás; emlőkisebbítés, formálás vagy nagyobbítás megfelel a legszigorúbb esztétikai elvárásoknak is. Az emlők alakjának megváltoztatásakor elérhető a szimmetria, esztétikus alak, a test ideális proporcióinak megfelelő nagyság. Formálható az emlő alakja teltté és almaformájúvá vagy hegyesebbé, körte alakúvá. A bimbók helyzete, az alsó, és felső és a laterális pólus teltsége is megváltoztatható az esztétikus alaknak megfelelően. Az alak és térfogat együttesen is

megváltoztatható a műtéttel, de a műtéti metszések hegeit bár sikerült csökkenteni, de kiküszöbölni nem lehet.

Verebély emlőplasztikai módszere

Az emlő alakjának, lógásának korrekciójára Verebély egyéni műtéti módszert dolgozott ki. Ez a műtét alapjaiban tartalmazza a bőrmetszés, a glandularis állomány modellálása és fixálása szabályait. Verebély szerint: „kozmetikusan kielégítő eredményt csakis olyan műtéttel érhetünk el, mely minden esetben elvileg abból indul ki, hogy 1. kulcscsonthoz közelebb hozza, tehát emeli a bimbót, 2. a fölösleges bőrt eltávolítja, a bőrt a készítendő emlő számára mintegy újra szabja, 3. az emlő testét alapjához lehetőleg tartósan rögzíti. Meg kell pedig ezt úgy csinálni úgy, hogy 4. a metszésekből lehetőleg kevés látszódjék, de legalábbis metszés a bimbó fölé ne terjedjen, 5. a képzendő emlő nagyságát a lógó emlő egész állományának megtartásával, vagy kellő csökkentésével, redukciójával, alakját a mellkas alaki viszonyainak tekintetbe vételével, egyénenként kell megszabni, s az így készített emlőt a mellkasfalon helyére eltolni."

Emlőformálás, mastopexia

Az emlő plasztikai sebészeti műtéteinek Verebély által felvázolt alapja változatlan; a bimbó és bimbóudvar felemelése, a fölösleges bőr kimetszése, a formálás alapja. A mirigyállomány modellálása adja az emlő alakját, tónusát, a glandularis állomány fixálása az emlő tartását határozza meg. A glandularis állomány modellálásával kettős célt érünk el a bimbó pozíciójának beállítása mellett alma vagy körte formájú emlőt készíthetünk. Az emlő mirigyállományának feszességét és a laza szerkezetű szövetek alakjának megtartást biztosítja a bimbóudvar körül készített irha palást. A metszésvezetésben az elmúlt évek a rövidebb műtéti metszések irányába tértek el. A klasszikus emlőformálás bimbókörüli metszéséhez fordított T-alakú metszés társult. Az elmúlt években a metszések hosszúsága csökkent. A középnagyságú emlők formálásakor a horizontális metszés elhagyható, egyre gyakrabban kerül sor ún. vertikális emlőplasztikára. Ebben az esetben kizárólag periareolaris és a submammaris redőig tartó vertikális metszésre van szükség. Amennyiben diszkrét ptosis korrekciójától van szó a periareolaris mastopexia a bimbóudvar körüli metszésből megoldható. Az emlő formálását, a periareolaris ovális bőrszegmentum kimetszésével és a mirigyállomány modellálásával érjük el.

Méretcsökkentő emlőplasztika

Verebély, a méretcsökkentő emlőplasztika során a glandularis állományból végez kimetszést „Az emlő szövetéből a bimbó mint középen kiemelkedő csúcs körül, alacsony, domború gömbszeletet szabunk ki, azáltal hogy az emlő szövetének felesleges részeit laposan vezetett metszésekkel, rétegenként eltávolítjuk. A gömbszelet szélei fokozatosan elvékonyodnak az emlőkorong pereme felé." Talán ez a legizgalmasabb területe a Verebély emlőplasztikájának. A lateralisan nyelezett mirigyállomány kitűnő vérellátása a nagy biztonsággal végezhető glandularis resectio alapja. Verebély sebészi gyakorlatában a jelentős szöveti mobilizálás és glandularis resectio után csak egy alkalommal alakult ki részleges bimbóelhalás, a szenzibilitás megtartott maradt és a műtéti eredmény öt év után is szép emlőt eredményezett.

Ma hasonlóan a Verebély által lefektetett elvekhez fontosnak tartjuk, hogy a legjobb esztétikai eredményt egyetlen műtéttel érjük el. Az esztétikai emlőműtétnek biztosítani kell a szimmetriát, optimális alakot, teltséget, a megtartott bőrérzékenységet, természetes szöveti tónust és a tartós műtéti eredményt.

Összefoglalóan azt mondhatjuk Verebély professzor elméleti megállapításai és gyakorlati megfigyelései a modern emlőplasztika alapját képezik. Műtéti tervező, elemző és rendszerező tevékenysége, orvosetikai állásfoglalása minden orvos számára példaadó. Verebély professzor művészete az emlőplasztikák terén fényesen bizonyítja, hogy plasztikai sebészetünk alapjait a manuális szakterület forrásából, a sebészetből kell eredeztetnünk. A 2000. év küszöbén őszinte örömmel és büszkeséggel emlékezünk Verebély Tiborra a korszerű emlőplasztikai sebészet egyik magyarországi megalapítójára.

Gulyás Gusztáv dr.

„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

EGIS

Klinikai vizsgálatok GCP, ill.
klinikai mintagyártás GMP
szerinti megfelelőségének ellenőrzésére

GCP auditor

munkatársat keresünk.

Elvárásaink:

- orvos végzettség,
- legalább 3 éves klinikai gyakorlat,
- angol nyelvtudás,
- MS Office (Word, Excel) ismerete,
- jó kommunikációs- és kapcsolatteremtő készség.

A pályázatok elbírálásánál előnyt jelent
a klinikai gyógyszer monitorozás, ill.
a kliniko-farmakológia területén szerzett gyakorlat.

A munkakörre jelentkezni szakmai önéletrajzzal az alábbi címen lehet:

EGIS Gyógyszergyár Rt.,
Személyzeti és Oktatási osztály,
1106 Budapest, Keresztúri u. 30–38.,
Tel.: 265-5578, Fax: 265-5794

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

Belgyógyászat

Ismeretlen eredetű stress-fracturák: Egy bevándorló osteomalaciája. Wagner, S. és mtsai (Institut für Röntgendiagnostik. Medizinische Klinik III. Klinik für Unfallchirurgie. Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt): Unfallchirurgie, 1998, *24*, 284.

A stress-fracturák kevésbé a direkt trauma, mint az erőteljes izomösszehúzódások következményei. Töréshez vezethet egyrészt a nagyfokú tartós izom-igénybevétel normális csontmineralizáció mellett, másrészt kiválthatja a mészanyagcsere zavara fiziológiás terheléssel is, pl. osteoporosis, osteomalacia, m. Paget vagy stress okozta osteopenia esetében. A stresstörések típusos helyei a csontváz megterhelt zónái, mint a tibia proximális része, a calcaneus, a metatarsalisok, a szeméremcsont és a bordák.

33 éves afrikai nő jobb csípőtáji, terhelésre fokozódó panaszokkal jelentkezett. Már két hete érez fájdalmakat különböző testrészein. Traumára nem emlékszik.

A beteg fekete afrikai nő, jól táplált. Levertnek és gyengének érzi magát. A jobb csípőjét kímélve sántít. Fájdalmas duzzanatot észleltek a bal clavicula és a tibia proximális része felett.

A rtg-felvétel különböző korú multiplex töréseket mutatott a jobb combnyakon, a szemérem- és ülőcsontokon, az acetubulumban.

A scintigraphia florid folyamatként feldúsulást jelzett a jobb combnyakban, a tibia proximális részén bal oldalt, a bal claviculában. Régebbi folyamat jeleként multiplex laesiókat mutatott még a bal combcsont fejében és bordákban.

A háromfázisú scintigraphia a változó korú töréseknek megfelelően fokozott csontmetabolizmust igazolt. Kóros nuklidfelhalmozódást észleltek a bal sternoclavicularis ízületben, mindkét femur fejében, a bal tibia felső részében és több bordában.

A laboratóriumi eredmények: Magasabb az AP, LDH, parathormon szintje a szérumban és több a phosphat a vizeletben. Alacsonyabb a szérumban az anorganikus phosphat, a kalcium, a kálium és a D-vitamin értéke.

A törések észlelt átépülési folyamatai és a diffúz elmésztelenedés felvetették az osteomalacia gyanúját, amelyet a csípőbiopsia is megerősített. A klinikai, radiológiai, szövettani és laboratóriumi leletek alapján a diagnózis: Idült D-vitamin-hiány és szekunder hyperparathyreoidismus okozta osteomalacia.

A jobb combnyaktörés relatív stabilitása miatt a műtéttől eltekintettek. Cholecalciferol és kalcium-szubsztitúció hatására tíz napon belül a kalcium-phosphat-anyagcsere rendeződött és négy hét múlva a D-vitamin szintje is normalizálódott. A beteg állapota jelentősen javult. A konzervatív therapia folytatása végett orthopaed rehabilitációs klinikára helyezték.

Felnőtt korban D-vitamin-hiány malasszimilációs szindrómában és máj-, ill. vesebetegség vagy anticonvulsiv therapia kiváltotta D-vitaminanyagcserezavarban fordul elő. Nyugati országokban nutritív D-vitaminhiánnyal csak idősek otthonában találkozhatunk az egyoldalú táplálkozás következtében, de beszámoltak osteomalaciáról bevándorlók között csökkent kalciumfelvétel miatt laktázhiányban és vegetáriánusok között a túlzott phytatbevitel eredményeképp.

Egyes országokban szigorú etikai és vallási szabályok írják elő a nők öltözködését, elfátyolozását, amely az elégtelen inszoláció miatt már az anyaországban osteomalaciát okozhat. Ez a faktor a bevándorlók közt fokozódik, ha kevésbé napsütéses országba kerülnek.

Kollár Lajos dr.

Szív- és keringési betegségek

A QT-diszperzió meghatározása és prognosztikus jelentősége. Schneider, C. A. és mtsai (Klinik III für Innere Medizin, Universitaet Köln): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 396–402.

A kamrák de- és repolarizációja a Q–T-időtartamnak felel meg. A 12-elvezetéses nyugalmi EKG egyes elvezetéseiben *[egy és ugyanazon szívciklusban; ref.]* a Q–T-időtartamok különböző hosszúságúak lehetnek. A maximális és a minimális QT-intervallumok közötti különbséget QT-diszperziónak hívjuk *[diszperzió – szórás, szóródás; ref.]*, amely a kamrák repolarizációs inhomogenitását tükrözi.

A QT-diszperzió (QTD) meghatározásának a QT-intervallum korrekt lemérése az alapja, amely viszont feltételezi a Q-hullám kezdete és a T-hullám vége közötti távolság megbízható azonosítását. Ez egészségeseknél a 12-elvezetéses standard nyugalmi EKG-n általában megbízhatóan kivihető, szívbetegeken viszont gyakorta adódnak problémák, ha a T-hullám vége nem állapítható meg megbízhatóan. A nehézséget legyőzendő csupán azokat az elvezetéseket értelmezzük, amelyekben a T végei kétségen kívül jól megállapíthatók; az egyik alternatíva, ha a T-hullám végeként azt a pontot adjuk meg, ahol a T-hullámra *[a T-hullám leszálló szárára; ref.]* húzott érintő metszi az alapvonalat; a másik lehetőség: a T- és az U-hullám közötti távolság felezőpontját választani a T-hullám végének *[ez utóbbi elfogadhatatlan és nem is használják, hiszen az U-hullám messze nem mindig, vagy csak pontatlanul határozható meg és így a mérési hiba még tovább fokozódna, különben is a T–U-féltávolság nem felel meg a T-hullám végének; ref.]*.

Tanácsos a QT-diszperziót inkább nem meghatározni, mintsem olyan módon kiszámítani, hogy a T-hullám végének megállapítása bizonytalan *[többet ártunk egy téves vizsgálat „értékelésével", mintegy vizsgálat elhagyásával; ref.]*. – Hogy a számítógépes QTD-kiértékelés javítani fog-e a megbízhatóságon, nem tudjuk előre megmondani. – Mivel a QTD 20 ms-os pontossággal reprodukálható, soha ne értékeljünk egy 10 ms-os különbséget még akkor se, ha így esetleg statisztikailag szignifikáns eredményt kapnánk *[nem „még akkor se", de főleg így ne (!); ref.]*. – A QTD-meghatározás megbízhatóságának érdekében mindig tartsuk szem előtt még a következőket: azonos papírsebességet (50, 100 ms) használjunk; a vizsgálatot végző orvos ugyanaz legyen; pitvarremegésben szenvedőknél ne végezzünk QTD-meghatározást; zárjuk ki a vizsgálatból azokat, akiken 9 elveze-

tésnél kevesebb elvezetésben rendelkezünk a QT-intervallum egyértelmű meghatározhatóságának a lehetőségével *[ezt újabban úgy módosítjuk, hogy elvégezzük a szív külső elektromos feltérképezését – „mapping" – ha szükséges, a háti elvezetésekkel is; így csaknem mindig találni fogunk a QTD szempontjából megbízhatóan értékelhető szívciklust; ref.].*

A QTD egészségeseken nem haladja meg az 50, legfeljebb a 60 ms-ot, általában 24,5 ms körül mozog; az értéket sem a kor, sem a nemhez való tartozás nem befolyásolja; nem történtek még vizsgálatok azt megállapítandó, hogy van-e a napszakok váltakozásának hatása a QTD-ra *[éppen ezért, ha egy másik napon készített EKG-n hasonlítjuk össze a QTD-t, a vizsgálatot lehetőleg a nap azonos órájában végezzük; ref.].*

A *QTD prognosztikus jelentőségét átlagnépességben* vizsgálva 5000 egyénen azt találták, hogy azon csoportban, amelyben 60 ms-nál magasabb értéket találtak, az összmortalitás kockázata 1,4, a relatív kardiális rizikó 2,4 és a hirtelen szívhalál viszonylagos kockázata 1,8 volt. Másik, 3000-es népességet felölelő 13 éves követéses vizsgálatban megállapították, hogy 80 ms-ot meghaladó QTD az összhalálozást 1,8-szorosára, a cardiovascularis mortalitást 4,43-szorosára emelte meg *[ez a vizsgálat városi népességen történt; ref.].*

Az QTD és a MT összefüggését – 280-as számú betegcsoporton 32 hónapos követési idővel – tanulmányozva megállapítható volt, hogy azon 30 személynél, akiken újabb kardiális történést észleltek *[reI, szívelégtelenség, szívhalál, coronariaműtét szükségessé válása; ref.]*, QTD-jük messze nem különbözött szignifikánsan a többiekétől (65 vs. 61 ms). – Ami viszont a szívfrekvencia-variábilitást, az RR-intervallumot és a bal kamra ejekciós frakciót illeti, jelentős prognosztikus korrelációkat észleltek. *[helyteleníthető a szívfrekvencia-variábilitás és az RR-intervallum merev különválasztása, sőt egyáltalán külön említése, mivel ad 1. a legrövidebb és a leghosszabb RR-szakasz különbségének, vagy a kettő arányának napi folyamatos ábrázolása meglehetősen pontatlan módszer, úgyhogy nem is igen végzik már, ad 2. az RR-intervallumok fent említett vizsgálata magának a szívfrekvencia-variábilitás vizsgálatának az egyik módszerét képezi („time domain method"), ad 3. a szívfrekvencia-variábilitás („heart rate variability" – HRV) valamennyi módja („time domain method", statisztikai módszer: SDNN, RMSSD – „root mean square of successive differences", SDNN index-meghatározás, SDANN kiszámítása; a geometriai módszer: az RR-intervallumok hisztogramjának és az RR-intervallumok különbségeinek hisztogram-leképzése; a frequency domain módszernél a Fourier-transzformációs periodogram elkészítése stb. mind-mind az RR-intervallumok elemzésén alapulnak; ref.]* – A QTD-t illetően nem találtak jelentős különbséget 163 MI után meghalt betegnél – a túlélő MI-os betegekhez képest. Ugyanezen kohorszban viszont szignifikáns volt a QTD-különbség a 163 MI után exitált betegnél, ha az első és az utolsó EKG-jukat hasonlították össze. – Az exitált betegeknél a QT-diszperziócsökkenés elmaradása fokozott repolarizációs inhomogenitást jelez, ami malignus ritmuszavarok föllépésének kedvez. *[Akut MI-ben prognosztikus jelentősége van viszont a korai kamrai utópotenciálok megjelenésének: MI akut fázisában a ritmuszavarok fellépését ugyan még nem jelzi előre, de a 7–10. naptól kezdődően már prognosztikus – mind a hirtelen szívhalálra, mind a rosszindulatú kamrai tachycardiás epizódokra; ha a kamrai utópotenciálokat MI-t követő 7–14 nap utáni időszakban észleljük, 3-szor gyakoribb a veszélyes VT és ezt az antiaritmiás kezelés sem befolyásolja számottevően, de a sebészi abláció igen; a korai kamrai utópotenciálok fellépésének csakis MI-ban van prognosztikus jelentősége, tehát kizárólag ischaemiás cardiomyopathiában; ref.].*

A *pangásos szívelégtelenség*ben relatíve gyakori a malignus tachycardiás ritmuszavar. Egyértelműen kimutatható, hogy a dekompenzált szívbetegek közül azok haltak hirtelen szívhalált, akiken a QTD 90 ms felett volt. *[Ez a megállapítás azért is igen fontos, mivel a szívelégtelenségben szenvedő betegek többsége még azelőtt meghal, mielőtt elérné a végstádiumot és a halálozás többsége éppen a magas frekvenciájú malignus ritmuszavarokra vezethető vissza; ref.].*

Dilatatív cardiomyopathiában exitáltak és a túlélők között nem volt szignifikás QTD-differencia; úgyszintén nem volt cardiomyopathia dilatative miatt szívtranszplantációban részesülteknél.

Ez ellentmond annak, hogy többen úgy találták: dilatatív cardiomyopathiánál ritmuszavarban szenvedőknek hosszabb QTD-juk volt (95 vs 62 ms); 80 ms fölötti QTD-os betegek hirtelen halál kockázata 4,88-szorosa volt a normális QTD-s csoporténak.

Nagy EF-csökkenéssel rendelkező, súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegek 1 éves letalitása 25% *[elfogadottabb a 40%-os letalitási ráta; ref.].* Mivel ezen betegek csak szívátültetéssel menthetők meg, jórészüket „várólistán" jegyezték elő; ezen utóbbiak közül sokan – a rendelkezésre álló szervek kevés száma miatt – még a műtétre kerülésre várva meghaltak; ez hallatlan kihívást jelent az orvos számára, azt eldöntendő, hogy kik legyenek a feltétlen elsőbbséget élvezők – függetlenül az előjegyzési sorrendtől (!). Megállapítható volt, hogy az átültetésre várva exitáltaknak szignifikánsabban hosszabb QTD-juk volt, mint azoknak, akik a várakozást „túlélték"(112 vs. 85 ms). A 140 ms-os QTD-s várakozók letalitásrizikója 4,1-szeres.

Beszűkült kamrafunkciós betegeken vizsgálták a *malignus ritmuszavarok fellépésének a QTD-val való összefüggését:* azoknál, akiken az elektrofiziológiai vizsgálatkor VT kiváltható volt, QTD-juk kétszerese volt annak, mint akiken VT-t nem tudtak provokálni. – Azokon a betegeken, akiken nem tartós (non-sustained) VT-t regisztráltak, a QTD szignifikánsan hosszabb volt, mint a kontrollcsoportban (88 vs. 58 ms, $P<0{,}001$).

Még nem tisztázott, hogyan kell fenti igen fontosnak tűnő megállapításokat egyénre szabottan hasznosítanunk: elméletileg megfontolandó lenne, hogy a beszűkült kamrafunkciójú, hosszú QTD-val rendelkező betegeket – megelőzendő a malignus ritmuszavarokat – profilaktikusan pl. amiodaron-kezelésben részesítjük; ilyen vizsgálat mind ez ideig nem történt.

A kórélettani mechanizmusokat tekintve: a QT-intervallum a kamrák akciópotenciáljának tükröződése, ennek tartama élettani körülmények között is *[egy szívcikluson belül; ref.]* (apicobasalisan és transmuralisan) különböző lehet. Azon tényezők, amelyek az akciópotenciál időtartamát

regionálisan megváltoztatják, közvetlenül befolyásolják a repolarizáció inhomogenitását és így a QTD-t. Ilyen faktor a szívizomischaemia, a MI utáni átépülési folyamat („remodelling"), elektroliteltérések, inzulinhatás, ill. egyéb gyógyszerhatások, valamint korai utópotenciálok megjelenése *[utópotenciálnak a QRS után 40 ms-on belül jelentkező, 25 millivoltnál kisebb amplitúdójú hullámokat nevezzük; oka a myocardium elektromos instabilitása; ref.]*.

A szívizomischaemiának az akcióspotenciál megváltozásában központi szerep jut. – Állatkísérletek igazolták, hogy myocardium-ischaemia nemcsak megrövidíti az akcióspotenciált, de a rövid és a normális akcióspotenciálok egymás mellettisége által fokozza a repolarizációs inhomogenitást.

A myocardium-ischaemia emberen is megnöveli a QTD-t: terheléskor az ischaemia mértéke és a QTD-növekedés között szignifikáns az összefüggés. Terheléskor coronariabetegeken a QTD tartama 39-ről 63 ms-ra nőtt ($P<0,001$), míg a kontrollcsoportban nem volt változás (41 vs. 42 ms). – Maximális terheléskor a QTD a laktátextrakciós rátával negatívan korrelál ($r = -0,81$, $P<0,001$), vagyis minél nagyobb az ischaemia, annál kifejezettebb a QTD-megnyúlás.

A MI-t követő kamrafunkció-romlás és a QTD-megnyúlás között nincs szignifikáns korreláció; szignifikánsnak találták a viszonyt a QTD-megnyúlás és az élő szívizom mértéke között, mely utóbbit 18-fluorodeoxyglucose-positronemissiós tomographiával határozták meg (FDOG-PET), ami arra utal, hogy a QTD-t nem annyira a szívizomfunkció károsodás, hanem sokkal inkább a MI utáni hegesedés nagysága befolyásolja; ezt támasztják alá azok a tanulmányok, amelyek megbízhatóan kimutatták, hogy a QTD-megnyúlás azon esetekben a legkifejezettebb, ahol a lízisterápia sikertelen volt; az a régi klinikai megfigyelés látszik igazolódni, hogy a nagy kiterjedésű MI – függetlenül a szív funkciókárosodásától – életveszélyes ritmuszavarok fellépésére prediszponál. – Ezeknél a betegeknél különféle mechanizmusok (elektrolitzavarok, magas szérum-katecholaminszint, megnövekedett szívizomfalfeszülés) az akciópotenciál-tartam növekedéséhez és így korai utópotenciálok fellépéséhez vezetnek; a végeredmény a regionális repolarizációinhomogenitás-növekedés, amely maga után vonja a QTD-meghosszabbodást.

Viszonylag még kevés gyógyszert vizsgáltak abból a szempontból, hogy milyen befolyással vannak a QTD-re. A béta-receptor-blokkolók, a szimpatolitikumok, a kombinációs antihipertenzív kezelés csökkentik a QTD-t. A sotalol- és az amiodaronnak a QTD-s hatása nem egyértelmű. Az Ia-antiaritmiás szerek közül a chinidin, a procainamid és a disopyramid a QTD-t tetemesen megnyújtják és életveszélyes torsade-de-pointes tachycardiához vezethetnek. – A chinidin-indukálta QTD-meghosszabbodást iv. káliuminfúzióval szignifikánsan csökkethetjük *[inkább ne!; miért kellene nem-életveszélyes jelet (mint a meghosszabbodott QTD) – életveszélyes szövődményeket előidézhető terápiás beavatkozással (káliuminfúzió) „kezelni"?; káliuminfúziót csak végszükségben, életveszélyes ritmuszavarnál adjunk, ha nincs időnk várni (akkor is szigorú monitorozás és az infúziós sebesség gondos betartása mellett); káliumot – ha lehet – csakis szájon át adjunk, főleg ha nem áll fönn felszívódási zavar. Mindezt szinte nem lehet elégszer és eléggé hangsúlyozni: sajnos sok kolléga szenved „furor therapeuticus"-ban; ref.]*. Pangásos szívelégtelenségben adott káliuminfúzió *[perorális kálium is; ref.]* csökkenti a meghosszabbodott QTD-t: ez összevág azzal a megfigyeléssel, miszerint a megengedett felső határon levő sekáliumszintnél csökken a ritmuszavarok előfordulási gyakorisága.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a QTD prognosztikus jelentősége bizonyított az átlagpopuláció mortalitásában és egyes szívbetegségeknél; 80 ms-ot meghaladó QTD egyértelműen magasabb halálozási kockázatot jelent. – Hogy meghosszabbodott QTD-nél speciális gyógyszeres profilaxissal (béta-receptor-blokkolók, amiodaron) vagy antitachycardiás rendszerek beültetésével javíthatunk-e valamit a prognózison, még kérdéses. *[Még igen sok a tisztázásra váró kérdés mind a pontos patomechanizmus, mind a különféle megbetegedésekben a QTD-re vonatkozó okokozati összefüggés megválaszolásában, mind a veszélytelen és hatásos megelőzés tekintetében. – Ne feledjük el viszont, hogy az egész kérdéskomplexus még alig tízéves múltra tekint vissza; ref.]*.

Fischer Tamás dr.

Endokrinológia

A pajzsmirigy-megnagyobbodás kivizsgálása és kezelése. Thomas, W. E. G. (Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, Anglia): J. R. Soc. Med., 1998, *91* (Suppl. 33), 21–27.

Az összefoglaló jellegű cikk az irodalomban hiányzó vagy nem egységes vizsgálati és kezelési protokollokra tesz javaslatot 36 közlemény áttekintésével.

Diffúz, vagy multinodularis golyva esetén, ha az euthyreoid és nem jelent kozmetikai panaszt és a malignitás biztosan kizárható, teendő nincs. Diffúz strumában thyroxinkezelés, göbös struma esetén radiojód hatásos lehet. Nagy struma vagy jelentős substernalis terjedés esetén „subtotal" vagy „near-total" thyreoidectomia választandó.

Klinikai gyanú esetén, de műtét előtt mindenképpen calcitonin meghatározást kell végezni. Ha a beteg csupán kozmetikai ok miatt szeretne műtétet, mérlegelni kell a keloidos heggel való gyógyulást is, főleg feketékben és délkelet-ázsiaiakban. Egy göböt vagy domináns göböt tartalmazó struma esetén a malignitás kizárása a legfontosabb, finomtűbiopsia (FNA) segítségével.

A follicularis adenoma és carcinoma FNA-val nem különíthető el egymástól, ebben az esetben a malignitáshoz és malignitási gyanúhoz hasonlóan műtét végzendő. A műtét jellegének (teljes vs. részleges thyreoidectomia) megválasztására az ismert prognózispont számítások (AGES, AMES) javasoltak. A műtét jellegétől függően radioablatio, minden esetben szuppresszív thyroxinkezelés szükséges.

Gondozás, követés képalkotó eljárásokkal és thyreoglobulinszint-méréssel 20 évig szükséges. Medullaris carcinoma esetén a részletes családi anamnesis és a MEN2 syndromák egyéb endocrin eltéréseinek keresése fontos. Műtét után külső irradiáció végezhető.

A követés calcitonin-meghatározással történik. Anaplasticus carci-

nomára gondoljunk, ha a meglevő struma hirtelen nőni kezd. Irradiációval, kemoterápiával is rossz a túlélés. Struma és hyperthyreosis esetén, ha azt forró göb okozza, 40 éves kor alatt lobectomia javasolt, idősebbekben radiojód kezelés. Graves-kór esetén elsőként thionamidokkal kell próbálkozni fél-két évig. Ha recidíva jelentkezik, radiojódkezelés vagy műtét végzendő.

Mindenképpen műtétet válasszunk, ha a struma nagy, a beteg együttműködése nem megfelelő, ha radiojód lenne szükséges, de az kontraindikált. Műtét előtt a beteget euthyreoiddá kell tenni. A maradék pajzsmirigy kb. 5 g legyen. Hypothyreosis gyakrabban alakul ki kis struma műtétje után és lymphocytás infiltratio esetén.

[Ref.: A leírtakat és az itt nem idézett részeket is fenntartással kell fogadnunk. A közlemény számos esetben már túlhaladott nézetet képvisel, pl. a pajzsmirigydaganatok kezelésének és gondozásának vonatkozásában. Valójában elfogadott, hogy differenciált pajzsmirigy carcinoma esetén nem 20 éves, hanem életfogytiglan gondozás szükséges. Sem a cikkben említett régebbi, sem a bizonyítottan jobb újabb carcinoma prognózis-pontszámok nem szükségesek a műtét jellegének eldöntéséhez, a méret, kiterjedés és a szövettani típus ehhez elegendő. Graves-kór és hideg göbök egyidejű megléte esetén műtét választandó, mert az ilyen göbök gyakrabban malignusak, mint a hideg göbök Graves-kór nélkül. Soliter forró göb esetén enucleatio elegendő lehet. Diffus strumát jódhiány is okozhat, ez megfelelő kezelésre gyógyul stb.].

Nagy Endre dr.

Nephrologia

Peritonealis dialízis. Gokal, R., Mallick, N. P. Pr. (Department of Renal Medicine, Manchester Royal Infirmary, Manchester, U. K.): Lancet, 1999, *353*, 823–828.

A neves szerzők áttekintik a peritonealis dialízis történetét, a veseelégtelenség kezelésében jelenleg betöltött szerepét és a jövő lehetőségeit.

A végstádiumú veseelégtelenség kezdeti terápiája, az intermittáló peritonealis dialízis, széles körben nem terjedt el. *Popovich és munkatársai* vezették be azt a technikát, amellyel a jelenleg elfogadott continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) kialakult. 1997 végére a peritonealisan dializált betegek száma világszerte 120 000, ez körülbelül az összes dializált beteg 15%-a.

Peritonealis dialízisben a folyadék és oldott anyagok cseréje a peritoneum kapillárisainak vére és a dializáló oldat között a peritoneumon keresztül történik, amely az érfalból, az interstitiumból és a mesothelből áll. A folyadék mozgása követi a fizikai diffúziós törvényt és a konvektív transzportot. Az áramlás aránya kapcsolatos az ozmózissal, amelyet a dializáló oldathoz adott megfelelő ozmotikus anyaggal lehet létrehozni. Mivel sem a peritonealis blood flow, sem a membrán vascularisatiója nem változtatható, az egyetlen tényező, amelyel maximális oldott anyag és folyadékelvonást érhetünk el, a dializáló oldatok áramlási aránya. A folyadék diffuzibilitása a peritonealis membrán permeabilitásától is függ. A membránrések nagyságának és számának megközelítő mérésére használják a peritonealis equilibratiós tesztet (PET), amellyel a membrán transzporttulajdonsága jellemezhető. A magas transzportáló állapot nagy permeabilitású membránt jelez, mellyel a folyadék eltávolítása korlátozott. A peritoneum traszporttulajdonságát minden betegnél fel kell mérni, hogy a megfelelő kezelést lehessen alkalmazni.

A CAPD modell, amelyet *Popovich és munkatársai* alkalmaztak, az a legkisebb dializáló oldat mennyisége, azaz, az a legalacsonyabb dializátum áramlási arány volt, amely elegendő volt az uraemia megelőzésére. Kettőspool (a test az egyik, a peritonealis üregben levő folyadék a másik) modellt alkalmazva látták, hogy a szervezetben felhalmozódó metabolitok mennyisége egyenlő a keletkezési arány és a teljes dializátum clearence, plusz a maradék veseműködés különbségével. Ennek az alapján állapították meg, hogy a napi 4 × 2 liter, vagy több oldatcsere esetén a beteg állandó ureakoncentrációjú állapotban marad. A nagyon nagy molekulasúlyú (nagyobb, mint 500 Da) anyagok eltávolításában a CAPD kb. hatszor hatásosabb, mint a cellulóz membránon keresztül történő hemodialízis (HD) kezelés esetén. A CAPD zárt rendszer, amelyben a folyadékot először a gravitációnak megfelelően a hasüregbe juttatják és néhány órával később kifolyatják. Az alap CAPD rendszer műanyag zsákokból áll, amelyben 0,5–3,0 liter dializáló oldat van, továbbá egy összekötő rendszerből (transzfer szet) és egy állandó hasűri katéterből. Az összeköttetést a zsák és a transzfer szet között naponta 3–4-szer kell létrehozni, szigorúan steril, érintésmentes technikával. A leggyakoribb összeköttetési megoldás „Y" rendszeren alapul, így a folyadék egy új zsákba bocsátható le az „Y" egyik szárán, a másik száron befolyatható az új dializáló oldat. Elzárók segítségével az oldat ki- és befolyása úgy oldható meg, hogy a kifolyó folyadék kimosható a rendszerből, mielőtt az új dializáló oldatot beengedik, így a két oldat nem keveredik.

Az oldatok laktátot, nátriumot, káliumot és ozmotikus ágensként glükózt tartalmaznak. A laktáttartalmú oldatok pH-ja 5–5,5. A laktát helyettesíthető bikarbonáttal, ami peritonealis dialízisben ideális puffer. A glükóz az oldatokat hiperozmolárissá teszi, ezért nem fiziológiás és nem biokompatibilis. Régóta használják, mert olcsó és biztonságos, de felszívódása miatt rövid idejű ultrafiltrációt eredményez. Metabolikus komplikációja a hyperinsulinaemia, hyperlipidaemia és a napi 100–200 g glükózbevitel miatt testsúlynövekedést okoz. A hiperozmolaritás és az alacsony pH káros hatással van a mesotheliumra és a macrophagokra. A stromafehérjék glycatiójának az eredménye advanced glycation end-product (AGE), amely további károsítja a peritoneumot. Alternatív ozmotikus ágensek lehetnek az Icodextrin (glükóz polymerek), aminosavak keveréke, az utóbbi, főleg alultáplált beteg fehérjepótlásában előnyös. A jövőben a folyadékcseréknek ezen ozmotikus anyagok váltogatásával kellene történnie.

A CAPD előnye, hogy könnyű megtanulni, otthoni kezelésre alkalmas, könnyebb a beteg mozgása, szabadabb a diétája, alkalmasabb gyermek és idős ember számára, valamint diabeteses betegnél és cardiovascularis instabilitás esetén. A folyadék és az oldott anyagok eltávolítása folyamatos és a CAPD legalább 25%-kal ol-

csóbb, mint a kórházi HD, a kórházi költségeket is beleszámítva.

Fő hátránya a fertőzés veszélye és a rendszerből adódó technikai komplikációk, az inadequat dialízis veszélye és a malnutritio. Különböző tanulmányok szerint CAPD és HD kezelés esetén a túlélés hasonló. A halálozás 50–60%-a cardiovascularis. A szerepet játszó tényezők az uraemia, az anaemia, a hypertonia, a folyadéktúlterhelés és a hyperlipidaemia. Ugyanakkor a betegek általában jobban szeretik a HD-t, mint a peritonealis dialízist. A kórházi felvétel kissé gyakoribb peritonealisan dializált beteg esetén. Az életminőség tekintetében nincs különbség a különböző dialízisterápia között, egyik sem éri el a sikeres transzplantációt. A CAPD ritkán folytatható 8 év után (1–4%). Ez elsősorban a peritoneum épségétől függ, amelyet nagymértékben károsít a peritonitis, különösen, ha ismétlődő. A fertőzés elsősorban a katéter lumenén keresztül történik vagy a katéter mentén. Az esetek 75%-ában Grampozitív baktériumok okozzák, megközelítően 50%-ban Staphylococcus epidermidis. Súlyos fertőzéseket Staphylococcus aureus, a pseudomonas törzsek és gombák okoznak. A kezelés intraperitonealisan alkalmazott antibiotikummal történik és az esetek 80%-ában otthon végezhető. A jelenlegi CAPD rendszerekkel 2–3 évenként 1 peritonitis fordul elő. Ismétlődő peritonitis a dializáló katéter eltávolítását és HD kezelésre való áttérést tehet szükségessé.

Hosszú távú CAPD kezelés során számos veszélyes metabolikus zavar jelentkezhet a kis molekulasúlyú nitrogén végtermék eltávolításának alacsony arányából, a dializátumon keresztül történő fehérje- és aminosavvesztésből és a nem megfelelő táplálékbevitelből eredően. Hosszú távon a betegek 10%-a súlyosan alultápláltá válik és további 30% közepesen, vagy kismértékben. Az alultápláltság növeli a morbiditást és a mortalitást. Azon betegek halálozási aránya szignifikánsan magasabb, akik szérum albumin koncentrációja 35 g/l alatti. Bár a kis molekulasúlyú oldott anyagok clearence-e alacsonyabb peritonealis dialízissel, mint hemodialízissel, de ezzel a kezeléssel is az uraemiás állapot hatásos kontrollja érhető el. Az alacsony molekulasúlyú oldatok clearence-ét több tényező befolyásolja. Legfontosabb a beteg súlya, a peritoneum permeabilitása és a maradék veseműködés. A dialíziskezelési előírásoknak ezeket a tényezőket személyre szabottan kell figyelembe vennie. Ma világszerte 4 × 2 liter napi oldatcsere a standard kezelés a betegek kb. 90%-ában, anélkül, hogy a fentieket figyelembe vennék. A dialízis hatásosságára (adequancy of dialysis) vonatkozó mérések kidolgozása után, azok figyelembevételével megelőzhető az uraemia kialakulása, a csökkenő fehérjebevitel.

Nagyobb volumenek cseréje (2,5–3,0 liter) javíthatja az oldott anyag eltávolítását, de több betegnél panaszt okoz (teltségérzés, fájdalom, fulladás). Ezeknél a betegeknél automata peritonealis dialízis (APD) kísérelhető meg. Az APD egy automata készülék segítségével történő otthoni kezelés, többnyire éjszaka. Az APD kezelés sokkal drágább, mint a CAPD. Ennek ellenére az utóbbi 5 évben nagymértékben elterjedt. A szerzők szerint a peritonealis dialízis a dialízis kezelés kezdeti formája egészen a transzplantációig, vagy amíg a kezelés elégtelenné nem válik (kb. 5 év a dialízis kezdetétől). Ha a kezelés elégtelen, a HD-re való áttérés elengedhetetlen. Ha a transzplantáció sikertelen, gondoskodni kell a betegről, hogy újrakezdhesse a dialízist, tanácsot kell adni a lehetőségek birtokában. A peritonealis dialízisnek és a hemodialízisnek egyaránt elérhetőnek kell lennie. Egyik kezelési módot sem tekinthetjük önállónak, hanem egy egységes rendszer részeinek.

Harsányi Judit dr.

Subcutan és intravénásan alkalmazott epoetin kezelés hatásosságának összehasonlítása hemodializált betegeknél. Kaufman, J. S. és mtsai (Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. Boston, USA): N. Engl. J. Med., 1998, *339*, 578–583.

Végstádiumú veseelégtelenségben a recombinans humán erythropoietin (epoetin) kezelés bevezetése javította a betegek cardiovascularis állapotát és életminőségét, ugyanakkor a kezelés költsége 1994-ben elérte a 700 millió dollárt. A kezelés optimalizálására tett kísérletek: a leghatékonyabb alkalmazási mód és azoknak az állapotoknak a megszüntetése, amelyek a hormonnal szemben rezisztenciát okoznak (vashiány, hyperparathyreosis, inadequat dialízis). A kezdeti vizsgálatok során a hemodializált betegek intravénásan kapták az epoetint a kezelés alatt. A farmakokinetikai tanulmányok szerint subcutan alkalmazás esetén a epoetin hasznosulása kisebb, de féléletideje hosszabb, mint intravénás alkalmazáskor. Az eredmények arra utaltak, hogy kisebb mennyiséget kell alkalmazni subcutan adáskor, de ezek nem randomizált minták voltak vagy nagyon kis betegszámot öleltek fel. Az eddigi tanulmányok alapján nincs világos különbség a két alkalmazási mód között, ugyanakkor a subcutan adott injectio fájdalmat okozhat, ami alkalmazhatóságát limitálhatja.

Ezért a szerzők elsődleges célja az volt, hogy a kétféle alkalmazási mód esetén összehasonlítsák a célhematokrit (30–33%) fenntartásához szükséges heti dózist és a hosszútávon hemodialízis kezelést igénylő betegek toleranciáját. A randomizált nyílt vizsgálatban 24 hemodialízis centrumból 208 beteg (99% férfi) vett részt, akiket végstádiumú veseelégtelenség miatt legalább hat hónapja dializáltak. Minden betegnél követelmény volt a 30–33% hematokritérték és a vashiány kizárása. Kizárták továbbá azokat is, akiknél az epoetin terápia nem lehetett biztonságos (nem kontrollált hypertonia), vagy ahol a szokásos adagra nem várhattak megfelelő választ (akut gyulladásos betegségek, gastrointestinalis vérzés, ismert hematológiai betegség) vagy akik a megelőző nyolc hétben transzfúziót kaptak.

A vizsgálatot 26 hétre tervezték. A randomizáció után minden betegnél 50%-kal csökkentették az epoetin dózist, de nem jobban, mint 60 U/kg/hét minden hat hétben, egészen addig, míg a hematokrit 30% alá csökkent két egymást követő héten. A dózist ezután növelték 30 U/kg/hét mennyiséggel minden negyedik héten, addig, míg a hematokrit legalább 30%-os lett két egymást követő héten. A betegek csak ezután kerültek a 26 hetes fenntartó fázisba, amikor az epoetint egy specialis algoritmus szerint alkalmazták, hogy a hematokrit 30–33% közötti legyen.

Az epoetint a szükségletnek megfelelően 30 U/kg/hét dózissal emelték vagy csökkentették, de négy héten belül nem változtatták. Minden betegnél oralis vaskezelést kezdtek el, ahol vashiány alakult ki, ott egymást követő 10 hemodialízis során 100 mg vas-dextrán készítményt adnak intravénásan.

A 208 betegből 138 került a teljes 26 hetes fenntartó fázisba. Hetven beteget a randomizációs fázis után hagytak ki a vizsgálatból, ezek között 12 esetben az epoetin kezelést megszüntették, mivel a dózisredukció után sem csökkent hematokritértékük 30% alá. A vizsgálat során az urea redukciós ráta nem változott (dialízis hatékonysága), nem volt szignifikáns változás a diastolés vérnyomásban, de szignifikánsan nőtt a systolés vérnyomás. Az intravénás terápiás csoport betegeinek 84%-a, a subcutan terápiás csoport betegeinek 83%-a kapott legalább 1 sorozat intravénás vas-dextrant. A két csoportban adott vas mennyisége között szignifikáns különbség nem volt. Transzfúziót az intravénás terápiás csoport betegeinek 12%-a kapott (összesen 78 E vvt-massza), a subcutan terápiás csoportból 9% (összesen 79 E vvt-massza). A subcutan alkalmazás esetén jelentkező fájdalmat a betegek jól tolerálták, csak egy betegnél kellett ezt a kezelési módot felfüggeszteni.

Az eredmények azt mutatták, hogy átlagosan 32%-kal kevesebb epoetin szükséges subcutan alkalmazás esetén, mint intravénás alkalmazáskor, hogy a hematokrit 30–33% közötti legyen. Ez jelentősen alacsonyabb költséget jelent, még akkor is, ha a ma ajánlott célhematokrit 33–36% közötti. Ma már lehetőség van benzil-alkohollal konzervált epoetin adására, amely csökkenti a subcutan injectio okozta fájdalmat anélkül, hogy csökkentené a gyógyszer hatékonyságát.

Harsányi Judit dr.

Endoszkópia

Hozzájárulás, beleegyezés problematikája: avagy mit tegyünk, ha egy beteg colonoscopia során „megálljt" parancsol, folytathatjuk-e a vizsgálatot? Ward, B. és mtsai (Leicester General Hospital): J. R. Soc. Med., 1999, *92*, 132–133.

A beleegyező nyilatkozatok szükségessége jelenleg a klinikai gyakorlat és az orvosi kártérítési perek homlokterében áll. A pácienseknek szükséges tudniuk, megérteniük a vizsgálati eljárás lényegét, komplikációit, mielőtt a konkrét eseményre kerülne sor.

A colonoscopos vizsgálatokat általában iv. szedálásban végezzük, ami a beteg válaszait, percepcióit alterálhatja. A nagy kérdés az, hogy ezen „csorbított" ítélőképességű betegek visszavonhatják-e az előzőleg, a klinikai diagnózis, eredményesség érdekében adott hozzájárulásukat?

Száz, iv. szedációs colonoscopián átesett beteg és ugyanennyi gasztroenterológus véleményét értékelték kérdőívek segítségével. Az orvosoknak feltett kérdés a következőképpen szólt. Ha egy szedált beteg a vizsgálat megszakítását kéri, mit tesz? – azonnal megáll és kihúzza az eszközt – megáll, megnyugtatja, bátorítja és befejezi a vizsgálatot – folytatja és befejezi. A betegek kérdése a következőképpen volt megfogalmazva: Néhány betegnek a colonoscopos vizsgálat során hasi dyscomfortja van, ami fájdalomcsillapításra nem enyhül. A szedáció megnehezíti a betegek tiszta döntését. Ha Ön megkéri orvosát, hogy hagyja abba a vizsgálatot, mit tart valószínűnek? – megáll és abbahagyja – folytatja és nem veszi figyelembe kérését. A száz vizsgálóból 71 válaszolt, ebből 12-t kizártak, mert már nem praktizál. 59-ből 1 az első kérésre abbahagyja a vizsgálatot. A maradék 58-ból 51 ismételt kérdésre hagyja abba. Ebből 23 gondolja azt, hogy a szedált beteg képes racionális döntésre. Hét vizsgáló semmibe veszi a kérést és befejezi a vizsgálatot. Száz betegből 59 küldte vissza a kérdőívet, 51-nek volt elegendő információja a vizsgálat engedélyezésével kapcsolatban. 25 úgy gondolta, hogy a vizsgáló azonnal abbahagyja, 26 pedig úgy, hogy véghezviszi. A fentieket figyelembe véve mindenképpen szükséges a vizsgáló és a beteg között az alapszabályok rögzítése, mielőtt a szedációs vizsgálathoz hozzákezdenénk.

Bálint László dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

Szocioökonómiai különbségek az orvosi konzultáció igénybevételében: prospektív kohorsz vizsgálat angliai és walesi általános orvosi körzetekben. Saxena, S., Majeed, A., Jones, M. (Cancer and Public Health Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, WC1E 7HT, England): BMJ, 1999, *318*, 642.

A szerzők az orvosi konzultációk gyakoriságát mérték fel 0–15 éves angliai és walesi gyermekek (n = 106 102) körében az 1991 szeptembere és 1992 augusztusa közötti időszakban. A vizsgálat 60 általános orvosi körzetre terjed ki, külön értékelték a betegség miatti és megelőző célú orvosi konzultációt a rendelőben, illetve a beteg otthonában történő felkeresését.

A vizsgálat adatokkal is alátámasztotta azt a nyilvánvaló tényt, hogy a fiatal gyermekekkel több az orvosi teendő: a 0–4 éves korú gyermekek konzultációs gyakoriságát 1-nek véve az 5–9 éves korcsoportban ez az érték 0,41-nek, a 10–15 éves korcsoportban 0,39-nek adódott. A csak az egyik szülővel együtt élő gyermekek semmivel nem igényeltek gyakoribb orvosi konzultációt, mint a mindkét szülővel együtt élők. Nem volt számottevő különbség a fehér bőrű, az afrikai és a dél-ázsiai családok között sem, az orvosi konzultációk gyakoriságában. A IV–V. szociális csoportba (eredetiben: social class) sorolható családok gyermekei 1,18-szor gyakrabban igényeltek orvosi konzultációt, mint az I. szociális csoportba tartozó családokéi. A családok szocioökonómiai helyzete közötti különbség még határozottabban megmutatkozott a beteg gyermek otthoni felkeresésében: a IV–V. szociális csoportba tartozó szülők gyermekeit kereken kétszer gyakrabban kellett otthonukban felkeresnie a háziorvosnak, mint az I. szociális csoportba tartozó családokéit.

A szerzők vizsgálataik eredményeit elsősorban a gyermekorvosi alapellátás feladatainak tervezése szempontjából tartják jelentősnek.

Decsi Tamás dr.

A hiperaktivitást kísérő figyelemzavar kezelése. Elia, J., Ambrosini, P. J., Rapoport, J. L. (Department of Child and Adolescent Psychiatry, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia Main Bldg., Rm. 3636 34th St. Philadelphia, PA 19104–4399 USA): N. Engl. J. Med., 1999, *340*, 780.

A név: Attention Deficit Hyperactivity Disorder rövidítését, ADHD, használják Szerzők közleményükben. A syndroma *diagnózisa* a klinikai tünetek alapján történik meg. Ezek a következők: a fejlődési foknak meg nem felelő hiperaktivitás, impulzivitás és figyelmetlenség. Bármely életkorban, rendszerint gyermekekben kezdődik, de megmaradhat felnőttekben is. Gyakorisága különböző szerzők szerint tág határok, 1,7–17,8% között változik. Keletkezésében öröklés is szerepel, aránya 0,75–0,91%.

Prospektív vizsgálatok szerint a gyermekkorban kezdődő ADHD tünetei változatlanok legalább az ifjúkor kezdetéig, majd fokozatosan enyhülnek és megszűnnek. A ritkább, persistens esetekben gyakoribb az antiszociális magatartás. E betegek foglalkozása többnyire nem felel meg iskolázottságuknak.

Az ADHD *kezelésében* 60 év óta a pszichostimulánsoké a főszerep. Amphetaminok hatására a javulás azonnali és gyakran drámai. A kedvező eredményt számos gyermek-, serdülő- és felnőttkori rövid időtartamú (néhány hetes) vizsgálat megerősítette. A methylphenidat, a dextroamphetamin és a pemolin 70%-ban vált be. Nem „jósolható meg" előre a végeredmény. Ha vannak egyidejű epilepsziás tünetek és tickek, azok a gyógyszerektől nem rosszabbodnak.

A normál és retard-készítmények egyformán jól beváltak. Azonos kedvező hatás eléréséhez egyénenként változó adag szükséges, a határok szűkek és betegfüggőek. A kívánt mennyiség tünetenként is változó lehet. Pl. jó tanulási eredmény kevesebb, nyugtalanságcsökkenés több gyógyszerrel érhető el ugyanazon esetben. A methylphenidat vagy dextroamphetamin kezdő adagja 2,5–5 mg naponta (iskoláskor előtt arányosan kevesebb). A mennyiséget 3–5 naponként a kedvező hatás, ill. a mellékhatások megjelenéséig kell emelni. Pemolinből valamivel több szükséges. Törekedni kell a legkisebb hatásos mennyiség folyamatos tartására.

Mind a normál, mind a retard-készítmények *mellékhatása* hasonló, dózisfüggő. A gyermekek kb. 80%-ának csökken az étvágya, 10–15%-uknak pedig testsúlya is. Álmatlanságot 3–85%-ban, míg hasi fájdalmat, szédülést, depressziót jóval ritkábban írtak le. A gyógyszerek minimális testhossznövekedés-elmaradást okozhatnak, amit a gyermekek idővel „kinőnek".

A pemolin következtében ritkán előfordul enyhe toxicus hepatitis, de leírtak hetek alatt kialakult lethalis májelégtelenséget is.

Az ADHD nem jár euphoriával, gyógyszerfüggőség kivételes. A kezelés tartama változó, néha felnőttkorban sem lehet abbahagyni.

Egyéb gyógyszerek, így az *antidepresszió*s készítmények a közlemények szerint csak átmenetileg kedvezőek; leírtak desipramin- vagy imipraminkezelt gyermekekben hirtelen halált is. Így csak kivételesen ajánlják, ha egyéb nem használ.

Az *alpha-adrenerg-agonista* szerek közül a clonidin hatása mérsékelt. Négy hirtelen szívhalálról is beszámoltak adása során.

A tünetektől függően alkalmazott rövid *pszichoszociális kezelés* csak átmenetileg eredményes.

Máttyus Adorján dr.

A keringő pro- és kontrainflammációs cytokinek és a nekrotizáló enterocolitis súlyossága. Edelson, M. és mtsai (Division of Neonatal-Perinatal Medicine, Department of Pediatrics, and the Division of Pediatric Surgery, Medical College of Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia): Pediatrics, 1999, *103*, 766.

Feltevés szerint a nekrotizáló enterocolitis (NEC) súlyos szisztémás betegség, a pro- és kontrainflammációs cytokinek egyenlőtlensége. Egyes szerzők az IL-6 cytokin vérszintjét magasnak találták NEC-ben, de csak akkor, ha a vértenyésztés pozitív volt. Mivel a betegek több, mint $^3/_4$-ében a tenyésztés eredménye negatív, az IL-6 használata nem értékelhető. Más kutatók a TNF-t és az IL-6-ot vizsgálták. Szerintük a TNF értéke nem nagyon változik sem az idővel, sem a kórkép súlyosságával, de az IL-6 koncentrációját magasabbnak észlelték a NEC 3. fokozatában.

A szerzők célja a proinflammációs IL-1béta és IL-8, valamint a kontrainflammációs IL-1ra (IL-1-receptor-antagonista) és IL-10 cytokinek összefüggésének a kiértékelése NEC-ben. Vajon a cytokinek előre jelezhetik-e a kórfolyamat súlyosságát?

Kezdetben a NEC 3. fokozatában mind a négy cytokin koncentrációját magasabbnak találták. A súlyosabb esetekben az IL-8 és az IL-10 szintje a 24. órában jelentősen emelkedett. Megfigyelésük alapján a NEC veszélyességét nem az ellenreguláló cytokinek hiánya okozza. Szerintük az IL-8, az IL-1ra és az IL-10 órákon belül jelzi, melyik csecsemőben fog kialakulni NEC. Mivel késői szűkület egyik betegben sem jött létre, ezért sem valószínű, hogy a kontrainflammációs cytokinek megnőtt értéke befolyásolná a kórlefolyást.

A cytokinek kiértékeléséhez még további vizsgálatok szükségesek.

[Ref.: A cytokineket termelő sejteket nem a logika, hanem a szabályozás és a rejtélyes vezérlés kibernetikai rendszere irányítja. Másrészt a sejtek, pl. a leukocyták pleiotrop viselkednek. A változékony viselkedés pleiotropiának nevezzük.

A SIRS-ről, sepsisről, akut pankreatitisről, a cytokinekről írt közlemények gyakran ellentmondó és homályos adatai a folyamatok kibernetikai rendszerben élő szereplőinek a logikától idegen és pleiotrop viselkedésének következményei.]

Kollár Lajos dr.

Neurológia

Csökkent melatoninszint a postmortem cerebrospinalis folyadékban az öregedéssel, az Alzheimer-kórral és az apolipoprotein E-ε4/4 genotípussal összefüggésben. Liu, R. és mtsai (Netherlands Inst. for Brain Research, 1105 AZ Amsterdam ZO, The Netherlands; Anhui Geriatrics Inst., The First Affiliated Hosp. of Anhui Med. Univ., Hefei, Anhui, People's Republic China): J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, *84*, 323.

Korábbi vizsgálatok a melatonin (M)-szekréció circadian ritmusát szabályozó suprachiasmaticus magban

(SCN) az arginin-vasopressin- és a vasoaktiv intestinalis polypeptid neuronok számának a csökkenését állapították meg az öregedő emberben, ami még drámaibb mértékben nyilvánul meg Alzheimer-kórban (Ak). Emellett az idős emberekben és még inkább az Ak-os betegekben a M-koncentráció circadian ritmusa is károsodott a pinealis szervben. Ennek következménye az alvás-ébrenlét zavara és az éjszakai nyugtalanság.

Amíg számos vizsgálat történt a M-circadian ritmusának az öregedéssel járó romlására vonatkozólag, addig csak korlátozott ismereteink vannak a szérum M-szintről dementiában és teljesen hiányzik minden információ a cerebrospinalis folyadék (CSF) M-szintjéről.

A szerzők a halál bekövetkezése után 1–12 órával – az agy kivétele előtt – 85 Ak-os és 82 kontroll (primer neurológiai vagy pszichiátriai betegség nélküli) halottból nyertek kamrai CSF-ot, amelynek pH-ját azonnal megmérték, majd centrifugálták. A felülúszót 250–1000 µl-es adagokra osztották és –80 °C-on tárolták. Vizsgálták a postmortem intervallumot, az agy súlyát, a nemet, az életkort és a halál bekövetkezésének óráját és hónapját. Minden agyat neuropatológus vizsgált meg és a hippocampusban, ill. öt corticalis területen talált szenilis plaque-ok, összekuszált neurofibrillumok, dystrophiás neuritis és neuropilema rostok alapján erősítették meg az Ak diagnózisát. (A Parkinson-kór kizárására a substantia nigrát is megvizsgálták.) Annak az eldöntésére, hogy a M-szint mutat-e circadian variációt, a halottakat két csoportra osztották, 10.00 és 22.00, valamint 22.00 és 10.00 óra között elhunytakra. Az évszakos ritmus vizsgálatára pedig négy csoportot állítottak fel az elhalálozás dátuma alapján: tavasz (márc. 21.–jún. 21.), nyár (jún. 21.–szept. 21.), ősz (szept. 21.–dec. 21.) és tél (dec. 21.–márc. 21.).

A M mérése közvetlen RIA-jel történt. Az apolipoprotein E-t (Apo E) az Ak-os betegek cerebellumából extrahált DNS-ben határozták meg.

A szerzők megállapították, hogy a kontrollok agyának a súlya (1215 ± 15 g) szignifikánsan nagyobb volt az Ak-ban meghaltakénál (1056±17 g; $p = 0,001$). Előbbiek M-szintje a CSF-ban (273±47 pg/ml) ötszöröse volt az Ak-osokénak (56±7 pg/ml; $p = 0,001$). Ugyancsak szignifikáns különbség ($p = 0,0001$) volt az idős AK-osok M-szintje (59±8 pg/ml) és a 65 évesnél idősebb kontrolloké (270±54 pg/ml) között. Nem találtak M-szint különbséget az Ak-osoknál a dementia súlyosságával, a betegség időtartamával összefüggésben, valamint azzal kapcsolatban, hogy milyen életkorban lépett fel a betegség.

A kontrolloknál szignifikánsan csökkent a CSF M-szintje az életkorral. A 80 évnél idősebbeknél 50%-kal alacsonyabb volt (176 ± 58 pg/ml), mint a 41–80 éveseknél 330 ± 66 pg/ml; $p = 0,016$).

Sem az Ak-osoknál, sem a kontrolloknál nem mutatott a CSF M-szintje napszakos vagy évszakos variációt. A circadian ritmus hiányát a szerzők azzal magyarázzák, hogy mind az Ak-osok, mind a kontrollok hospitalizáltak voltak. *Uchida* és mtsai (1996) és *Baskett* és mtsai (1991) kimutatták, hogy a hospitalizáció hatására magasabb lesz a nappali plazma M-szint, korábban kezdődik az éjszakai szintemelkedés és a szekréciós minta sokkal változékonyabb. Valószínűleg a kórházi fényviszonyok nem elégségesek a nappali-éjszakai M-szekréció fiziológiás beszabályozásához.

Érdekes megállapítása a szerzőknek, hogy szignifikáns összefüggés van az Apo E típusa és az Ak között. Az Apo E egy 34 kDa fehérje, amely kulcsszerepet játszik a lipidek anyagcseréjének a szabályozásában és három izoformja van (E2, E3 és E4). Az Apo E–ε4 genotípus az Ak rizikófaktora, Apo E immunoreaktivitás található az AK-osok szenilis plaquejában és a cerebralis ereiben. A szerzők úgy találták, hogy az Apo E-$\varepsilon^3/_4$ genotípusú betegek CSF-ában a M-szint szignifikánsan magasabb (71 ± 11 pg/ml), mint az Apo E-$\varepsilon^4/_4$ genotípusúaké (32 ± 8 pg/ml; $p = 0,02$).

Mind az életkor előrehaladásával, mind az öregedéssel járó betegségekben a M-produkció csökkenése a ritmuszavarok klinikai tüneteivel, pl. az alvás-ébrenlét felbomlásával jár együtt. A szerzők szerint meg kellene vizsgálni, hogy a M krónikus pótlásával az Ak-os betegek állapotában elérhető-e bizonyos mértékű javulás.

M. Odorfer Magdolna dr.

Stroke

Az idő szerepe a láz-függő agykárosodásban ischaemiás stroke esetén. Castillo, J. és mtsai (Department of Neurology, Hospital Xeral de Galicia, 15 705 Santiago de Compostela, Spain): Stroke, 1998, *29*, 2455.

Ismert tény az, hogy ischaemiás stroke esetén még a mérsékelten emelkedett testhőmérséklet is fokozza az agykárosodás mértékét, elősegíti az ischaemiás penumbra infarctusba való transzformációját és gyorsítja az ischaemiás necrosis kifejlődését. A hyperthermia oka lehet infekció, vagy kiválthatja sejtnecrosis, ill. a hypothalamus elülső magcsoportjában lévő hőszabályozó központ léziója. Azt viszont eddig még nem vizsgálták, mekkora az az időablak, amely során a fellépő testhőmérséklet-emelkedés növeli a morbiditást, a mortalitást és az infarctusvolument.

A prospektív vizsgálat során összesen 297 beteget vizsgáltak (koponya CT-vel igazolt ischaemiás stroke). Ebből az első 3 napban meghalt 37 beteg, ők nem vehettek részt a további vizsgálatban. Az axillaris testhőmérsékletet az első 3 napban 2 óránként regisztrálták. *Hyperthermiának definiálták a 37,5 °C vagy afölötti értéket.* Minden hyperthermiás betegnél esetleges infectio irányába vizsgálatokat végeztek (vérkép, mellkasröntgen, haemocultura, köpet-, vizeletleoltás, ezek negativitása esetén székletleoltás, lumbalpunctio-liquorleoltás, bronchus-aspirátumleoltás). Ezek negativitása esetén a lázat nem-infekciós eredetűnek definiálták. Az állapotfelmérésre felvételkor, valamint a 7. napon és 3 hónap múlva a Kanadai Stroke Skálát (CSS), a funkcionális kapacitás mérésére 3 hónap múlva a Barther-indexet (BI) használták.

Az első 72 órában a betegek 60,8%-ában alakult ki hyperthermia (1. nap: 91 beteg, 2. nap: 49 beteg, 3. nap: 18 beteg). Ebből (100%) infekciós eredetű 58%. Az első 3 napban meghalt, így a vizsgálatból kizárt 37 beteg testhőmérséklete szignifikánsan magasabb volt. A 3 napot túlélt betegek között a mortalitási ráta 1% volt a normothermiásoknál, 15,8% a hyperthermiásoknál (az első 72 órában kialakult hyperthermia esetén a mortalitás nagyobb volt a hyperthemiás betegekben, a CT nagyobb infarctusvolu-

ment igazolt a normothermiások közül 9,8%-ban és a hyperthemiások közül 39,2%-ban. Az infekciós eredetű hyperthermia esetén a testhőmérséklet és a mortalitás magasabb volt, mint az azon túl kialakult esetén: 17,1% versus 5,6%). A CSS és a BI értéke is szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a nem-infekciós esetén (22% versus 7,5%), a végső infarctusvolumen és a funkcionális kapacitás (BI) viszont nem mutatott szignifikáns különbséget e két csoport között. *Csak a stroke kezdetétől mért 24 órán belül fellépő hyperthermia növelte szignifikánsan a végső infarctusvolument és rontotta a betegek neurológiai állapotát és a későbbi restitúciót.* E kedvezőtlen hatás független volt attól, hogy a lázat infekció váltotta-e ki, vagy sem.

Összegezve: a legnagyobb kockázatot a stroke kezdetétől számított 24 órán belül fellépő testhőmérséklet-emelkedés jelenti. Ezen megfigyelés még további megerősítésre szorul, de addig is javasolják a szerzők minden stroke-os beteg testhőmérsékletét 37,5 °C felett azonnal, és hatékonyan csökkenteni, különösen a első 24 órában.

Mód Gabriella dr.

Mérsékelt hypothermia alkalmazása súlyos arteria cerebri media infarctusban szenvedő betegek kezelésében. Schwab, S. és mtsai (Department of Neurology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany): Stroke, 1998, *29*, 2461.

A mély hypothermia neuroprotektív hatása már régóta ismert, de a számos mellékhatás (súlyos arrhythmia, fertőzések, véralvadási zavarok, hidegrázás), ill. a kivitelezési nehézségek miatt nem alkalmazható. Az elmúlt évtizedben viszont igazolták, hogy az enyhe (34–36 °C) és a mérsékelt (28–34 °C) hypothermia is csökkenti a károsodást a kísérletes stroke, ill. koponyatraumák során. A mechanizmus pontosan nem ismert, de valószínűleg az alacsony hőmérséklet csökkenti az agyi anyagcserét, csökkenti az excitátoros aminosavak szintjét, stabilizálja a vér-agy gátat és membránstabilizáló hatású.

A német szerzők nem találtak korábbi közleményt a mérsékelt hypothermia klinikai alkalmazásáról agyi infarctusban. Két közlemény számolt be eddig a testhőmérséklet jelentőségéről a betegség kimenetelét tekintve: *Reith és mtsai* alacsonyabb mortalitást és kedvezőbb kimenetelt észleltek enyhe (<36,5 °C) hypothermia esetén, *Azzimondi és mtsai* pedig kimutatták, hogy a stroke-ot követő 7 napban fellépő láz rontja a beteg esélyeit. Számos idegsebészi közlemény számol be viszont koponyasérültek kezelése során az enyhe hypothermia kedvező hatásáról.

A jelen visgálatban 25, koponya CT-vel is igazolt art. cerebri media (ACM) területi infarctusban szenvedő beteg (18 ffi, 7 nő, átlagéletkor: 49 év) vett részt. Monitorizálták a betegek intracranialis nyomását (20 Hgmm felett mannitolt adtak), az agyi perfúziós nyomást, EKG-t, a kilégzésvégi pCO_2-t és a vérnyomást. A hűtést a stroke kezdetétől számított átlag 14 órán belül kezdték meg: a külső hűtést hűtő takarókkal, hideg lemosással, ventillátorral, a belső hűtést hideg infúziókkal végezték, közben sedatiót és neuromuscularis blokádot alkalmaztak. A betegeket 33 °C maghőmérsékleten tartották 48–72 órán át (az agyszövet és a húgyhólyag hőmérsékletét folyamatosan ellenőrizték). A visszamelegedés átlagban 24 órán át, passzívan történt. A vizsgálat során a betegek túlélését, ill. a javulás mértékét vizsgálták (4 héttel és 3 hónappal a stroke után az 58 pontos Skandináv Stroke Skála és a Rankin-skála, valamint a Barthel-index segítségével) azokhoz a betegekhez képest, akik a hagyományos kezelést kapták.

Az észlelés során az intraparenchymás agyi hőmérséklet a hűtés megkezdése előtt átlag 1,5 °C-kal meghaladta a hólyagban mértet, a különbség nem függött az intracranialis nyomástól és az agyi perfúziós nyomástól. A hűtés alatt e két hőmérséklet közötti eltérés átlag 0,3 °C-ra csökkent. E hőmérséklet-grádiens már a neurotraumát szenvedett betegek vizsgálatából ismert, összefüggésben állhat az agyszövet fokozott metabolikus aktivitásával, vagy annak lehet a következménye, hogy a csökkent agyi vérátáramlás kevésbé tudja az agyi anyagcsere során termelődő hőt elvonni.

Összesen a térfoglaló, súlyos ACM területi infarctusos betegek 44%-a halt meg (25 betegből 11), szemben a standard kezelési elvek mellett ilyen esetben átlagos 80%-os mortalitással. A betegek állapota gyorsan romlott, 2–4 nap alatt beékelődési tünetek alakultak ki. Minden beteg kimerítette a „malignus ACM infarctus" diagnosztikus kritériumait. A 11 meghalt betegből 6 már a hypothermia alatt beékelődött, 5 pedig a felmelegítés során. (A felmelegítés a hypothermiás kezelés legkritikusabb fázisa, ilyenkor ugyanis rebound intracranialis nyomásemelkedés következhet be, melynek oka valószínűleg hipermetabolizmus lehet – e jelenséget már a cardiopulmonaris bypass műtéteknél is leírták.) A klinikai kimenetel a túlélt betegekben kedvezőbb volt a standard módon kezeltekhez képest: a Barthel-index 70 pontos volt (a 100-ból), szemben a 60 ponttal.

A leggyakoribb mellékhatás a pneumonia volt (40%). Az aktivált prothrombin és a parciális thromboplastin idő változatlan volt, de a thrombocytaszám szignifikánsan csökkent és alacsonyabb is maradt a felmelegedés utáni 3. napig, bár ennek nem észlelték semmilyen klinikai tünetét. A vizeletmennyiség és a CK-érték nem változott szignifikánsan, a szérum amiláz és lipáz viszont szignifikánsan megemelkedett a betegek 28%-ában, de akut pancreatitis tüneteit nem észlelték és a jelenség teljesen reverzíbilis volt. A se Na nem változott, de a se K kifejezetten csökkent (3,1–3,9 mmol/l-re). Tizenöt betegben észleltek szívritmuszavart (megnyúlt PR és QT intervallum, sinus bradycardia), de egy betegben sem alakult ki számottevő hypotensio, ill. gyógyszeres beavatkozást igénylő ritmuszavar.

Konklúzió: a mérsékelt hypothermia csökkenteni képes az intracranialis nyomást súlyos stroke-ot szenvedett betegekben, így javítja a túlélést, ill. kedvezőbbek a javulás esélyei. Számottevő mellékhatások: a pneumonia, a reverzíbilisen csökkent thrombocytaszám és emelkedett pancreasenzim értékek. Annak eldöntésére, hogy a 6 órán belül megkezdett mérsékelt hypothermia alkalmazása képes-e csökkenteni az infarctus kiterjedését, további vizsgálatok szükségesek.

Mód Gabriella dr.

Az akutan mért vércukorszint és az ischaemiás stroke kimenetele közötti kapcsolat. Bruno, A. és mtsai (Department of Neurology, Indiana University School of Medicine, 541 Clinical Drive, Indianapolis, USA): Neurology, 1999, *52*, 280.

A glükóz az agy fontos tápanyaga, mégis a humán vizsgálatok és az állatkísérletek szerint a hyperglycaemia növeli az ischaemiás agykárosodását. Emellett egyes adatok szerint a hyperglycaemia fokozza az ischaemiás stroke haemorrhagiás transzformációjának gyakoriságát is. A legtöbb, hyperglycaemia hatását vizsgáló tanulmány kis esetszámú és nem megfelelően kontrollált. Jelen közlemény szerzőinek célja az volt, hogy nagy esetszámmal, megfelelő kontrollcsoportokkal vizsgálják az ischaemiás stroke-ban szenvedő betegek klinikai állapotának kialakulását az akutan mért vércukorszint függvényében.

A szerzők a TOAST (Trial of ORG 10 172 in Acute Stroke Treatment) vizsgálat adatait használták fel (ez a tanulmány 1259 betegen vizsgálta egy alacsony molekulatömegű heparinoid terápiás hatását placebóval szemben, multicentrikus, randomizált, kettősvak módszerrel). A betegek átlagéletkora 66 év volt (22–85), 60% volt ffi, 29% volt diabeteses, az átlagos kórházba kerülési idő 7,3 óra volt. A betegség kimenetelét a Glasgow-skála és a módosított Barthel-index alapján, a betegség súlyosságát felvételkor a NIH (National Institutes of Health) stroke-skálája alapján a vérzéses stroke-ba való transzformációt koponya CT alapján ítélték meg. Minden beteget lacunaris-, vagy nem-lacunaris-stroke csoportba soroltak.

Eredmény: a nem-lacunaris és a kombinált stroke csoportban a hyperglycaemia kedvezőtlenebb kórlefolyással és végkimenettel járt, míg a lacunaris stroke csoportban a placebót kapók között a magasabb vércukorszint kedvező hatású volt, a gyógyszert (alacsony molekulatömegű heparinoid) kapók esetében viszont a hyperglycaemia jelentősen rontotta a prognózist. A vérzéses stroke-ba való transzformációt ők nem észlelték gyakoribbnak magasabb vércukorszint esetén.

Azokban a korábbi kísérleti modellekben, ahol az ischaemiás agyszövet reperfúziója is megtörtént, a hyperglycaemia egyértelműen növelte az infarctus méretét, amelyben viszont nem volt reperfusio, ott a hyperglycaemia vagy nem volt hatással a stroke kimenetelére, vagy javította azt. Valószínű, hogy ezzel magyarázható a hyperglycaemia esetén fennálló különbség lacunaris és nem-lacunaris stroke-ban, ugyanis lacunaris stroke-ban nem, vagy csak kis mértékű, nem-lacunaris stroke-ban viszont jelentős mértékű reperfúzióval kell számolni. A hyperglycaemia káros hatása valószínűleg azzal magyarázható, hogy az akut agyi ischaemia során növeli a lokális szöveti acidosist, fokozza a vér-agy gát permeabilitását és részben ennek köszönhetően fokozza a vérzéses transzformáció veszélyét. Nem számottevő reperfusio esetén ezen kedvezőtlen hatások nem érvényesülnek, viszont a magasabb vércukorszint javítja az ischaemiás sejtek tápanyaggal való ellátását.

Fentiek értelmében úgy tűnik, hogy nem-lacunaris stroke esetén hasznos lehet a magas vércukorszint csökkentése, míg lacunaris stroke esetén inkább káros. (A TOAST vizsgálatban alacsony molekulatömegű heparinoidot kapók esetén eltérő eredményre nem tudnak jelenleg magyarázatot adni.) Megfigyeléseiket a későbbiekben prospektív vizsgálatoknak is meg kell erősíteni és így a stroke-kezelés standard terápiáját ennek megfelelően lehet majd módosítani.

Mód Gabriella dr.

Allergológia

Atopia az antropozófia életstílusú családok gyermekeiben. Alm, J. S. és mtsai (Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical Immunology. Division of Environmental Epidemiology, Karolinska Institute. Vidar Clinic, Järna. Sachs' Children's Hospital, Stockholm): Lancet, 1999, *353*, 1485.

Az ipari országokban minden harmadik gyermek atopiás. Keletkezésében az öröklés mellett egyéb tényezők is szerepet játszanak. A respiratory syncytial vírus infekció elősegíti az atopiát, a kanyaró, a hepatitis A és a tuberculosis gátolja. A gyermekkori fertőző betegségek változása és a vakcinációs program hozzájárulhat az atopia gyakoribbá válásához.

A bél mikroflórájának az immunológiai szerepét is vizsgálták az allergia kialakulásában. Az észt gyermekek között ritkább az atopia, mint a svédeknél, az ő bélflórájuk több Lactobacillust tartalmaz. Tejallergiás és atopiás dermatitises csecsemők tünetei megjavultak, ha a tejüket Lactobacillusokkal dúsították.

Az antropozófiát *[Ref.: anthropos = ember, sophia = bölcsesség]* századunk elején *Rudolf Steiner* alapította és a nevelésben (Steiner-iskola), a medicinában, a mezőgazdaságban alkalmazzák (biodinamikus gazdálkodás). Az antropozófiás orvosok korlátozzák az antibiotikumok, a lázcsökkentők és a vakcinák használatát. Utóbbit csak a tetanus és a polio ellen alkalmazzák, amelynek következtében Svédországban a kanyaró elsősorban a Steiner-iskola családjaiban fordul elő. Csak a helyben termelt biodinamikus elvek szerint előállított ételekkel táplálkoznak. A spontán fermentációval készült zöldségféléket már a kisgyermekek is fogyasztják.

A szerzők összehasonlítottak 295 Stockholm környéki 5–13 éves falusi, Steiner-iskolához tartozó gyermeket hasonló korú, de a hagyományos iskolához tartozó kontroll gyermekkel 1997. április és október között. Bőr prick-teszteket végeztek 13 közönséges allergénnel, és vizsgálták a szülők, valamint a gyermekek allergénspecifikus IgE szintjét. (Az első adat a Steiner-iskolára vonatkozik, a második a kontrollé.)

Életében már kapott antibiotikumot 52, ill. 90%. Ez vonatkozik a lázcsillapítókra is. Immunizálva lett kanyaró, mumps és rubeola ellen 18, ill. 93%, amelynek eredményeképpen a Steiner-iskolások 71%-a a járvány idején morbillit kapott. Élő Lactobacillusokat tartalmazó fermentált zöldségeket fogyasztott 63, ill. 4,5%-uk. Az anyatejes szopás időtartama 5,7, ill. 4,3 hónap volt. A gyermekek száma a családban 2,8, ill. 2,5.

Atopiás múltja volt 13, ill. 25%-nak. Nátha 3,1, ill. 7,6%, asthma 2,7, ill. 9,5%. Pozitív bőr prick-teszt 7, ill. 13%. Ételallergia 24, ill. 34%.

Az antropozófiás életstílus és az atopia előfordulása között fordított arányt találtak.

[Ref.: 50 évvel ezelőtt, falusi körzeti orvosi pályám elején az egyik idős

szomszéd kollégától a következő útravalót kaptam: „Amelyik orvos nem tud szülést levezetni, fogat húzni és lábszárfekélyt gyógyítani, az szedje fel a sátorfáját". Ekkor még sok gondot okozott a kanyaró és a vörheny. Állandóan szorgalmaznunk kellett a köztermek köpőcsészéinek a tisztaságát és hogy minden falusi udvarban legyen WC. Kellemetlenné tette az életünket a betegektől kapott legalább napi 1–2 bolha. Hónapokig vártam, míg kerékpárt tudtam vásárolni. Atopiás gyermek talán nem is volt. Tudatlanul is az antropozófia világában éltünk.

Ma már az utcán is az allergiáról (atopia) beszélnek. „Tempora mutantur..."]

Kollár Lajos dr.

Szemészet

Gancyclovir implantatum és perorális gancyclovir kezelés cytomegalovirus retintisben szenvedő AIDS betegeknél. Martin, D. F., Kuppermann, B. D., Wolitz, R. A. és mtsai (Dept. of Opthalmology, Emory University School of Medicine, Atlanta, USA): N. Engl. J. Med., 1999, *340*, 1063–1070.

AIDS-ben szenvedő betegek látásromlásának leggyakoribb oka cytomegalovirus (CMV) retinitis. Szisztémás gancyclovir, foscarnet, cidofovir kezelés átmenetileg gyógyítja a retinitist, de igen gyakori a rövid időn belül jelentkező relapsus, melynek oka az általánosan adott gyógyszerek csak kismértékű bejutása a szembe.

A gancyclovir implantatum (a szem temporális alsó quadransában 5–6 mm-es pars plana bemetszésen keresztül 0,5 ml-nyi üvegtestet eltávolítanak vitrectommal, a sclerán belülre implantatumot helyeznek, melyet a sclerához varrnak) direkt az üvegtesti térbe juttatja a gyógyszert, mely tartósan magas intraocularis gyógyszer-koncentrációt eredményez. Ugyanakkor az implantatum gyógyszertartalma nem jut ki a keringésbe és ezért a betegek veszélyeztetettek általános CMV betegség kialakulására.

Korábbról ismert, hogy a per os szedett gancyclovir effektív CMV betegség megelőzésében, amennyiben még nem alakult ki szervi manifesztáció.

A jelen tanulmány 377 egyoldali CMV retinitisben szenvedő AIDS betegnél vizsgálja, hogy hogyan védhető ki legeffektívebben a másik szem vagy más szervek CMV fertőzése.

A betegeket három csoportba randomizálták, az egyik csoport gancyclovir implantatumot kapott a beteg szembe és mellette napi 4,5 g gancyclovirt szedett per os, a másik csoport placebót szedett az implantátum mellett, míg a harmadik csoport csak intravénás gancyclovir terápiában részesült. Hat hónap múlva a CMV betegség incidenciája az implantatum plusz placebo csoportban 44,3%, az implantatum plusz per os gancyclovir csoportban 24,3%, az intravénás gancyclovir csoportban 19,6% volt. Az új megbetegedés legtöbbször a másik szem retinitise volt, míg extraocularis betegség (mint oesophagitis, gastroenteritis, colitis, hepatitis, pneumonia) sokkal ritkábban fordult elő.

A per os szedett gancyclovir 37,6%-kal csökkentette az új CMV megbetegedés incidenciáját az egyéves megfigyelési idő alatt. Ugyanakkor a betegek egy csoportjában, akik proteázgátlókat szedtek, az új CMV megbetegedés incidenciája hasonlóan alacsony volt függetlenül attól, hogy mely gyógyszercsoportba tartoztak. A per os adott gancyclovir 75%-kal, az intravénásan adott 93%-kal csökkentette a Kaposi-sarcoma rizikóját a placebo csoporttal összehasonlítva. Az elhalálozás rizikóját is csökkentette az általánosan adott gancyclovir (a per os adott jobban, mint az intravénásan adott, mert iv. adás mellett gyakrabban fordult elő súlyos neutropenia, sepsis).

Összefoglalásul, a CMV retinitisben szenvedő AIDS betegeknél a gancyclovir implantatum mellé adott perorális gancyclovir csökkenti az újabb CMV betegség kialakulásának veszélyét és lassítja a retinitis progresszióját. Az általánosan (per os vagy iv.) adott gancyclovir csökkenti a Kaposi-sarcoma rizikóját is.

Pámer Zsuzsanna dr.

Ritka kórképek

Egy férfi diabetessel és duzzadt lábbal. Sagar, M. és mtsai (Department of Medicine, Division of Rheumatology, Johns Hopkins Hospital, Room, Baltimore): Lancet, 1999, *353*, 116.

31 éves hypertensiós és insulindependens diabeteses férfinek mindkét lába megduzzadt és fájt. Az oedemáját diabeteses nephropathiának gondolták. Öt hónap múlva a combjai is megduzzadtak. Az izombiopsia „nemspecifikus myopathiának megfelelő gyulladást" jelzett. A szövettenyésztés negatív lett. Két héten át corticosteroiddal kezelték és megjavult.

Három hónap múlva a bal combja fájdalmasan megduzzadt. A UH nem utalt mélyvénás thrombosisra. A MRI a bal vastus lateralis jelentős terimenagyobbodását mutatta vérzés nélkül. Az izotópos vizsgálat az osteomyelitist kizárta. A 38,4 °C láz és a 17 000-es leukocytosis miatt antibiotikumot adtak. Nem javult, ezért másik osztályra helyezték.

A bal combja vörös, duzzadt és rajta 12 × 3 × 4 cm-es indurálódott massza. A fájdalom miatt képtelen volt a bal lábát megterhelni. A láza 38,5 °C, a fvs.-szám 21 900, a kreatinkinase szintje 917 IU/l, a serum kreatinin 300 mikromol/l, a proteinuriája 4,5 g/d. A diagnózis: invasiv pyomyositis. A therapia: antibiotikum.

A sebész izombiopsiás anyagot vett. Baktérium, vírus, gomba és saválló nem tenyészett ki. A szövettan diffúz izomnekrózist mutatott, akut izomgyulladás nélkül. Az ereken arteriosclerosis látszott, amely megerősítette a diabeteses izominfarktus diagnózisát. A 7.nap beszüntették az antibiotikumok adását és konzervatívan kezelték: ágynyugalom, fájdalomcsillapítás a hypertensio és a diabetes therapiája mellett.

A következő hónapokban folytatódtak az intermittáló magas lázak és a leukocytosis, de fokozatosan megszűntek és fél év múlva a láb funkciója helyreállt.

A diabeteses izominfarktus az insulindependens diabetes mellitus ritka szövődménye. Esetünkben a klinikai lefolyás nem volt összeegyeztethető infekciós vagy autoimmun okokkal. A szokásos megnyilvánulása a lábszár hetek alatt fokozatosan kifejlődő atraumás duzzadása, szisztémás tünetek nélkül. A duzzanat a microvascularis betegség következménye és egyéb szervek károsodásá-

val jár együtt: retinopathia és vesebetegség.

A diabeteses izominfarktus infekciós folyamatot utánozhat. „Bár az oka ismeretlen", a kezelése a vércukor szigorú ellenőrzése, a pihenés és analgetikumok adása.

[Ref.: „A diabeteses izominfarktus oka ismeretlen", írják a szerzők. A biológiai rendszereket nem az ész logikája, hanem a szabályozás és az örökölt genetikai programokban megjelenő rejtélyes vezérlés biokibernetikai kényszere irányítja, amely érthetetlen elemeket is tartalmaz. Ezért felfoghatatlan a gólyák hazatérése Afrikából, a pók hálószövése, az újszülött szopása és a SIRS reparatív mechanizmusa a szövetekben. (Ha az infekció okozta SIRS kisiklik, autoaggresszív sepsissé fajul.)]

KollárLajos dr.

A máj gyulladásos pseudotumora és terhesség. Maze, G. L. és mtsai (Department of Medicine, University of Texas Health Science Center at San Antonio): Am. J. Gastroenterol., 1999, *94*, 529.

A máj gyulladásos pseudotumora (inflammatory pseudotumor of the liver, IPL) ritka, ismeretlen eredetű daganat. 1953-ban írták le először és ezóta 110 esetet közöltek.

29 éves spanyol nő láz, a has felső jobb negyedének a fájdalma, hányinger, hányás, produktív köhögés és kétnapos pleuralis mellkasi panaszok miatt került kórházba. Öt héttel korábban, terhességének 12. hetében az UH és a CT tűbiopsiával megerősített IPL-t fedezett fel. A 3 × 3 × 4 cm nagyságú massza szövettani képe fibroblastokat, lymphocytákat, plasmasejteket és macrophagokat mutatott, polymorphonuclearis neutrophilok és a malignitás jelei nélkül. Prednison kezelés a panaszait megszüntette.

Két nap óta ismét fáj a hasának jobb felső negyede. Láztalan. Nem tűnik súlyos betegnek. A jobb tüdő bázisán durva crepitatiót és a has jobb felső quadransában érzékenységet észleltek. A rutin laboratóriumi vizsgálatok eltérést nem mutattak. A köpetében Streptococcus pneumoniae-t találtak. Pneumonia diagnózist állítottak fel. Antibiotikum után a tünetek megszűntek.

Az újra elkészült hasi sonogramm nem mutatott eltérést az IPL nagyságában. Az irodalmi adatok alapján a beteget konzervatívan kezelték. A steroidot 3 hét után fokozatosan elhagyták. Therapiás abortust nem javasoltak. Az anya panaszok nélkül kihordta a terhességét és vaginalisan egészséges gyermeket szült.

A szülés után fél évvel a nő tünetmentes, a CT nem jelez változást az IPL méreteiben. A sebészi beavatkozást elutasítja, gyógyszerek nélkül jól érzi magát.

Az IPL minden életkorban előfordulhat. A közölt betegek fele ázsiai. A kiváltó oka ismeretlen. A diagnózisa nehéz. El kell különíteni a májadenomától, a fokális nodularis hyperplasiától, a haemangiomától és a hepatocellularis ráktól. A legtöbb beteg nem kerüli el a laparotomiát, a biopsiát. A diagnózist a szövettan biztosítja.

A prognózisa jó, a kezelésén még vitatkoznak.

A szerzők először közöltek terhesség alatt észlelt IPL-t.

Kollár Lajos dr.

Diagnosztikai kérdések

Purulens pericarditis, mint oesophagus-carcinoma első tünete. Kohl, O., Schäffer, R. és Doppl, O. (Med. Klinik I, Kardiologie und Angiologie, Inst. für Pathologie und Med. Klinik II der Justus-Liebig-Universität, Gießen, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 381.

Az oesophagus-carcinoma incidenciája a németajkú országokban férfiakban 2,5–5,0/100 000 és nőkben 1,5–2,5/100 000 lakos. Tünetei ismertek. Egyedülálló esetet ismertetnek, akinél az előrehaladott folyamat egyetlen tünete purulens paricarditis volt, tamponáddal együtt.

A 71 éves nőbeteg mintegy két hónapja fullad, bal mellkasában a nyakba és a bal karba sugárzó mellkasi szorító fájdalma van. Testsúlya nem változott, láztalan, dysphagiáról v. regurgitációról nincs tudomása. Szeszes italt alkalomszerűen fogyaszt, viszont évente 50 csomag cigarettát szív el. Intézetbe szívinfarktus gyanúja miatt utalták be, amit biztosan kizártak. Echocardiographia alkalmával viszont 0,9 cm széles pericardialis folyadékgyülemet találtak, ezért punkcióra került sor, melynek során 900 ml sárgás-zavaros folyadékot szívtak le. A beteg hemodinamikai állapota javult. Rtg-vizsgálattal pneumopericarditis derült ki. A beteg jól fejlett és táplált, szívhangjai halkak, a frekvencia 90/min., nyirokcsomókat nem lehetett tapintani. Hasi statusa rectusdiastasistól és appendectomiás hegtől eltekintve negatív. Ekkor bizonytalan aetiologiájú pericarditist állapítottak meg, a rtg lelet alapján viszont a pneumopericardiumon kívül bronchus-, ill. oesophagusfistula vetődött fel.

Laboratóriumi leletei közül a vvs.-süllyedés emelkedett, a C-protein 178 mg/l. Hgb.: 12,4 g/l, Fvs.: 12,700/µl, vérkép balra tolt. Egyéb haematologiai paraméterei normálisak. Normálisnak bizonyult a beteg véralvadása is. Egyedül a se. lipase és GPT volt enyhén emelkedett, a CEA tumormarker és az SCC (squamous cell carcinoma antigén) se. koncentrációja viszont normálisnak bizonyult. Mivel a pericardialis folyadék újból felszaporodott, ismételt punkcióra volt szükség, melynek során 400 ml purulens folyadékgyülemet szívtak le és drénen keresztül időnként átöblítették. A punktátum üledékében igen sok granulocytát találtak coagulase-negatív staphylococcusokkal együtt, tumorsejtek nélkül. A fisztula jelenlétét a punktátumban talált ételmaradékok is megerősítették.

Későbbiekben a felső oesophagusharmad magasságában 2,5 cm átmérőjű nagy nyirokcsomó látszott. Oesophagoscopia alkalmával carcinoma gyanúja vetődött fel perforációval együtt. A fogsortól mért 30–33 cm-es magasságban, felhányt szélű ulcus látszott, de stenosist nem okozott. Biopszia során mérsékelten differenciált, nem elszarusodó laphámrák derült ki, az eddigiek szerint III. ($T_4N_1M_0$) stádiumban.

Az előrehaladott folyamat miatt sem műtét, sem radio/kemoterápia nem került szóba. A legcélszerűbb megoldást választva 17 mm-es fémsztentet helyeztek be, melynek alsó lumene 32 mm-re tágulva fixálódott. A pericarditist antibiotikus öblítésekkel kezelték, melyek hatására a kórokozók eltűntek és a drént el lehetett távolítani. Három héttel felvétele után hazabocsátották, jól előkészített és megrágott ételeket ezután különö-

sebb probléma nélkül tudott nyelni. Hat héttel később progrediáló alapbetegségében halt meg. Boncolás nem történt.

Az oesophagus-carcinomának több rizikófaktora van és többek között az USA-ban 80–90%-ban a mértéktelen alkoholizálás és dohányzás, leggyakoribb a 6. és 7. évtizedben; a daganat 85%-a laphámrák, 5–10%-ban adenocarcinoma, mely rendszerint Barrett-oesophagus talaján keletkezik. A közölt esetben az volt a különös, hogy jellegzetes tünetet nem észleltek és csak alapos vizsgálat derítette ki az alapbetegséget. Fisztula kialakulása ritka és 1956–1985 között mindössze 29 esetet közöltek, az alapbetegséghez társuló pericarditist legtöbbször boncolás deríti ki. További szövődmény a szívtamponád, amit punkcióval lehet megelőzni. Az esetek felében a punktátumban nem lehet malignus sejteket észlelni, de az ételmaradékok felhívják a figyelmet a fisztulára. A diagnózis időpontjában a folyamat rendszerint gyógyíthatatlan és kuratív műtét csak 30–40%-ban jön szóba. Regionális nyirokcsomó-metasztázisok esetében v. T_4 stádiumban radio-kemoterápia végezhető cisplatin + 5-fluorouracillal. Újabb vizsgálatok szerint agresszív preoperatív kemo/radioterápiával elért eredmények jobbak, jóllehet a toxicitás kifejezett. Távoli metasztázisok esetében műtétnek nincs értelme. Palliatív terápiához sorolható a laser-koaguláció, percutan gastrostomia szonda behelyezésével. A közölt esetben a nyelőcsövet nem kellett tágítani és sztent behelyezésével sikerült a nyelészavart elhárítani.

Az oesophagus-carcinoma prognózisa igen rossz, a betegeknek csak 5–15%-a van életben öt év múlva. Laphámrák prognózisa valamivel jobb, mint az adenocarcinomáé, de tekintetbe kell venni a tumor lokalizációját, kiterjedését, a beteg életkorát és tápláltságát.

Bán András dr.

A dohányzás ártalmai

Nikotin-orrspray és nikotintapasz a dohányzás elhagyására: kettős vak kísérlet hatéves utánkövetéssel. Blondal, T. és mtsai (Reykjavik Health Care Centre, Reykjavik and National University Hospital, Izland): BMJ, 1999, *318*, 285.

A közlemény a dohányzásról való leszoktatásra használt nikotintapasznak nikotinos, ill. placebo orrspray-vel kombinációban mutatott hatásosságát hasonlítja össze kontrollált kettős vak kísérletben. A szerzők a munka elvégzését azzal indokolják, hogy noha a helyettesítő terápiában részesülő dohányosok tartós leszokási aránya (1 : 5) jobb, mint az önerőből próbálkozóké (1 : 10), az eredmény még messze nem kielégítő; és a tapasz (esetleg más pótszer) hatásosságáról, ezáltal az eljárás költséghatékonyságáról, nem állnak rendelkezésre egyértelmű adatok.

A vizsgálatban 237 felnőtt (21–69 éves) dohányos (napi egy vagy több cigaretta legalább három évig) vett részt. Az önkéntes alanyok öt hónapon át csökkenő dózisú nikotinos tapaszt kaptak, valamint egy éven át tetszőlegesen alkalmazható nikotintartalmú vagy placebo (feketeborsolaj) orrspray-t. A résztvevőkkel az első kontaktus a dohányzás elhagyására kitűzött napot néhány héttel megelőző adatfelvétel volt. A kitűzött nap előtti napon csoportos instrukciókat kaptak, a dohányzásmentesség 1., 8., 15. és 22. napján pedig csoportos támogató konzultációt. Az alanyok sorsát (kitartás/visszaesés) egyéni követéssel vizsgálták 6 hét, ill. 3, 6, 12 (a spray-használat vége) és 72 hónap elteltével. A vizsgált kimeneti változó a tartós dohányzásmentesség hossza volt. Visszaesőnek azt tekintették, aki csak egyszer is rágyújtott, a dohány egyéb formáit vagy a rendelteken felüli nikotinos készítményt használt, 10 ppm fölötti vér-CO szintet mutatott, vagy kiesett a követésből. A tapasz és a spray mellékhatásai egyaránt mérsékeltek voltak.

A követés során világosan kiderült, hogy a kombinált kezelés hatásosabb: 6 év elteltével a kezelt csoportban az absztinensek aránya 1 : 6, míg a placebo-csoportban 1 : 12 volt és a közbenső időben is szignifikánsan (odds ratio ≈2) többen estek vissza az „üres" orrspray-t használók közül. A tapaszok használata hasonlóan alakult a két csoportban, de a placebo-spray mellett tovább tartott a nagyobb nikotintartalmú tapaszok használata. Az alanyok vér-kotinin szintjének (a nikotin lebontási terméke) alakulása viszont azt mutatta, hogy a nikotinos orrspray-t használók több hónap elmúltával is még nagyobb mennyiségű nikotint juttattak szervezetükbe, mint a kontrollok (akiknek a tapaszhasználat elmúltával nem állt rendelkezésükre pótszer). Nagyon valószínű, hogy ez a jobb leszokási arány magyarázata, azon felül, hogy a spray használatával az alanyok sikeresen küzdhették le a rohamszerűen jelentkező nikotinéhséget. Négy résztvevő még az egyéves időszak végén is nagyobb mennyiségű nikotint adagolt magának a spray formájában (azaz elhagyták ugyan a dohányfüst élvezetét, de nikotinfüggőségük megmaradt...).

A szerzők záró gondolata: bebizonyosodott, hogy kombinált helyettesítő kezeléssel a hosszú távú dohányzásmentességi arány megduplázható – de azt is tudni kell, hogy tíz volt dohányos közül átlagosan hét nem bírja ki egy évnél tovább.

Papp András dr.

Intenzív betegellátás

Szepszis neutropeniás állapotban. A német haematologiai és onkológiai társaság infektológiai és haematologiai munkacsoportjának elfogadott javaslatai. Ostermann, H. és mtsai (Abt. Innere Med. A, Med. Klinik und Poliklinik, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, III. Med. Klinik, Universitätsklinik, Mainz, Sektion Infektologie und Klinische Immunologie, Med. Universitätsklinik, Ulm, Med. Klinik III, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximalians-Universität, München, Inst. für Mikrobiologie und Hygiene der Charité, Humboldt-Universität Berlin, Abt. für Antimikrobielle Therapie und Infektionsimmunologie, Dr. von Haunersches Kinderspital Universitätsklinik der Ludwig-Maximalians-Universität, München, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 14. Supplement.

A szeptikus állapot központjában humorális kaszkádrendszereknek a robbanásszerű aktivációja áll (komplement, véralvadás, kallikrein-kinin szisztéma), továbbá a gyulladásos reakcióban résztvevő kompetens sejtek (granulocyták, mono- és lymphocyták, macrophagok, endothelsejtek)

melyek inflammációs mediátorokat, valamint vazoaktív és citotoxikus effektorokat szabadítanak fel. A folyamatot részben szinergista és antagonista, de sokszor fölösleges interakciók jellemzik és ezért pleiotrop hatásprofil következtében a mediátorokat és effektorokat nem is lehet egymástól elkülöníteni. A szepszis ma messzemenően elfogadott kritériumainak az alapja egy pontrendszer, melynek definícióját az America College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) konszenzus konferencián határozták meg. Kiindulópontja az infekció a különben steril szövetekben mikroorganizmusok inváziójával. A szisztémás gyulladásos válaszreakciót (SIRS) 38,0 °C feletti v. 36,0 °C alatti testhőmérséklet, <90/min. szívfrekvencia és >20/min. légzésszám vagy <32 Hgmm $PaCO_2$ és >12 000/µl leukocytaszám, v. éppen leukopenia <4 000/µl, valamint balra tolódás >10%, jellemzi. A szepszis kritériumai ugyanezek; szisztémás reakcióról akkor van szó, ha a fenti leletek közül legalább kettő vagy több mutatható ki. Súlyos szepszisben nemcsak egyes szerveknek a funkciózavaráról van szó, hanem a perfúzió csökkenéséről, amit rendszerint lactacidosis, oliguria, akut elmezavar kísér a szisztolés és diasztolés vérnyomás csökkenésével együtt. Szeptikus shockban a kritériumok változatlanok, de folyadékpótlás ellenére a hypotonia nem változik. Többszervi működészavarszindrómában (MODS) az egyes szervek működészavara olyan fokú, hogy a homeostasis csak beavatkozással biztosítható.

A rizikófaktorok közül a fvs.-szám különböző mértéke és tartama az egyik leglényegesebb szempont (<1000, <500, <100/mm^3), ami a bőr- és nyálkahártyabarrier-zavart integritásával, malnutritióval, parenterális táplálással jár együtt. Mindezt a kórházi kezelés és antibiotikus terápia következtében keletkező nosocomialis fertőzések súlyosbítják.

A neutropeniás szepszist, akár a nem neutropeniás formát, citokinek, pontosabban proinflammációs, de antiinflammációs származékok emelkedett szérumtükre jellemzi (pl. TNFα, IL-6, IL-8, IL-1RA, IL-10), melyek a folyamat súlyosságával párhuzamosak. A MODS gyakran szövődik szisztémás alvadászavarral, a fibrinolízis aktivációjával, alvadási és fibrinolitikus inhibitorok felhasználásával. A reprodukálható, prognosztikailag fontos paraméterek közül meg kell említeni a plasminogen-activator-inhibitor 1 típust (PAI-1) az antithrombint és C-proteint. A PAI-1 és AT prognosztikus jelentőségét prospektív vizsgálatok igazolták.

A terápia sokrétű. Legfontosabb ma is a kórokozók elpusztítása, esetenként gócok eltávolítása, optimális szöveti oxigenizáció biztosítása, az életfontos szervek működésének a fenntartása. A primer infekciót rendszerint széles spektrumú antibiotikumokkal kezdik kezelni, mivel célzott terápiára csak a haemocultura eredménye után van lehetőség. A kezelésnek ma is ez az alapja. Biztosítani kell a cardiorespiratoricus elégtelenség zavara folytán kialakult volumenpótlást, a szív pumpafunkcióját és az alacsony vérnyomás megszűntetését. Amennyiben a folyadékpótlás sikertelen, ki kell egészíteni inotrop szerekkel, sőt vasopressinnel is. Ide tartozik a gázcsere biztosítása akár gépi lélegeztetés segítségével. Veseelégtelenségben a folyamatos vénás hemofiltráció hatásosabb, mint az intermittáló dialízis. A különböző anyagcserefunkciók fenntartásához és a beteg táplálásához napi 30–35 kcal tartalmú étrendre van szükség, lehetőleg per os.

Gyulladásgátló tulajdonságuk révén a corticosteroidok fékezik a komplement-kaszkád aktivációját, csökkentik TNTα, IL-1 stb. release-t, ezért elméletileg szóbajöhettek, de randomizált vizsgálatok nem bizonyították effektusukat. Ugyancsak randomizált vizsgálatokat végeztek heparinnal és ATIII-al, elsősorban szeptikus shockban és disszeminált intravascularis koagulációs formában. ATIII lerövidítette a DIC fázist és a mortalitást, de aztán kiderült, hogy nem szignifikánsan. Mindezek ellenére ATIII a legjobb szupportív terápia. Az anticitokin terápia nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket. Újabb ismeretek szerint a kezdeti hiperinflammációs fázist kritikus hipoinflammatorikus fázis követi, ezért kézenfekvőnek látszott különböző terápiás stratégiákat biztosítani a szepszis különböző fokozataiban. Míg proinflammatorikus citokineket blokkoló szerek a korai fázisban ígéretesek, addig a következményes gyulladáscsökkentő fázisban inkább a szervezet immunválaszát stimulálják. Nitrogén-monoxid (NO) fokozott felszaporodása kifejezett értágulatot és vérnyomáscsökkenést vált ki, ami vazopresszin kezelésre nem reagál és egyik oka a magas mortalitásnak szeptikus shockban nemneutropeniás betegekben. Granulocytopeniás betegekben a NO-szintetáz-inhibitor L-NAME (n^G-L-Arginin-Methyl-Ester) képes a hemodinamikát stabilizálni, anélkül, hogy negatív hatása lenne a szívindexre vagy a pulmonalis artériás nyomásra. Poliklonális immunglobulinok elméletileg megalapozottak, hatásuk széles körű, de csak kis mennyiségben, melyek bakteriális toxinok, mint endotoxinok v. proinflammatorikus citokinek ellen irányulnak (TNFα, IL-1). Az immunglobulin terápia mindeddig csak bizonyos esetekben volt hatásos.

Tulajdonképpen a szepszis kezelése neutropeniás betegekben nem különbözik a nem-neutropeniásokétól, ezért ma is empirikus és lényege a célzott antibiotikus kezelés.

Bán András dr.

A részleges liquid ventiláció kísérleti endotoxaemiában és akut tüdőkárosodásban csökkenti a leukocyták felhalmozódását a tüdőben. Rotta, A. T., Steinhorn, D. M. (Division of Pediatric Critical Care Medicine, The Children's Hospital of Buffalo, 219 Bryant Street, Buffalo, NY, 14222–2006, USA): Crit. Care Med., 1998, *26*, 1707–1715.

Az ARDS-t a tüdőmechanika és működés súlyos károsodása jellemzi. Diffúz gyulladásos reakcióval társul, amely másodlagos károsodáshoz vezet. Az ARDS kialakulásának korai eseménye a leukocyták felgyülemlése és aktiválódása a tüdőben. A neutrophilek szerepét az ARDS kifejlődésében az bizonyítja, hogy az akut tüdősérülést megelőző granulocyta-depletio mérsékli vagy megelőzi a pulmonalis dysfunctiót – habár ARDS előfordulhat súlyos neutropenia mellett is, a tüdő neutrophil beszűrődése nélkül. A lélegeztetési stratégiák is fontos szerepet játszanak az ARDS kifejlődésében és súlyosbodásában. Azok a lélegeztetési módok, amelyek inhomogén tüdőfelfújást engednek meg, progresszív atelectasiával, magas inflációs nyomással, az egyes tüdőegységek foltos túlfeszülésével,

a tüdőcompliance globális csökkenésével és progresszív strukturális károsodással járnak. Megfordítva, ha a stratégia célja homogén alveolaris infláció [pl. nagyfrekvenciás oszcilláció (HFO)], akkor a kimenetel javul. A HFO minimalizálja a neutrophilok beáramlását, aktiválódását és csökkenti a tüdőkárosodást kísérletes surfactans-hiányban is.

A részleges liquid ventiláció (PLV) perfluorokarbonokkal sok tanulmány tárgya volt, mint a légzési elégtelenség és az akut tüdőkárosodás (ALI) támogatási lehetősége. Már makroszkóposan is látható, hogy csökkenti az atelectasiát, vérzést és nekrózist. Mikroszkóp alatt is egyenletesebb felfújódás, kevesebb gyulladás és szövetkárosodás látható, mint gázventiláció mellett. A jótékony hatás mechanizmusa ismeretlen, bár kimutatták, hogy a perfluorokarbonok csökkentik a szabad gyökök keletkezését az alveolaris macrophagokból és így csökkentik az oxidatív károsodást.

Ismerve a neutrophilek fontos szerepét a szövetkárosodás kialakulásában, szerzők feltételezték, hogy a PLV csökkentheti a neutrophil-felszaporodást a tüdőben, az ALI korai szakában. Ezt a kérdést tanulmányozták prospektív, kontrollált állatkísérletben, in vivo, 41 fehér nyúlon. Az állatokat tracheostomán át altatták, relaxálták, hemodinamikailag monitorozták. Tizenöt állatot PLV-ben részesítettek, 18 ml/kg perflubron intratrachealis instillációja után (amit óránként 2–4 ml/kg-mal pótoltak). Öt állatot HFO-val lélegeztettek (1,0 F_IO_2-vel, 10 Hz frekvenciával, 12–13,5 vízcm légúti középnyomással, 33%-os belégzési aránnyal, 18–22 vízcm amplitúdóval). Tizenöt állatot konvencionális mechanikus módszerrel (CMV) lélegeztettek, 8–10 ml/kg légzésvolumennel, 1,0 F_IO_2-vel, 5 vízcm PEEP-pel, 25–35/perc frekvenciával, normocarbia fenntartásához. Végül 6 állat kontroll volt, ezeket is CMV-vel lélegeztették.

Az állatok (a 6 kontroll kivételével) ezután 0,9 mg/kg E. coli endotoxint kaptak iv. 30 perc alatt, majd a háromféle lélegeztetést 4 órán át folytatták. Ekkor az állatokat iv. pentobarbitállal leölték és tüdejüket szövettanilag feldolgozták. Megszámolták a neutrophileket mintánként 5–5,500 ×-os nagyítású látótérben. A tüdőmintákat további feldolgozás után mieloperoxidáz (MPO) aktivitás szempontjából is analizálták.

A kontroll állatok szövettana normális tüdőarchitektúrát mutatott. A PLV és HFO csoport tüdőiben lényegesen kevesebb volt a fehérjedús exsudatum, a congestio, oedema, nekrotikus sejttörmelék és gyulladásos sejtes infiltráció, mint a CMV csoportban. A látóterenkénti fehérvérsejtszám is szignifikánsan kevesebb volt ($4 \pm 0{,}3$–$0{,}4$) az előbbi két csoport tüdőiben, mint a CMV csoportéban ($10 \pm 0{,}9$, $p<0{,}01$). Továbbá a MPO aktivitás is lényegesen kisebb volt a PLV és HFO csoportban (61 ± 13, ill. $43{,}3 \pm 6{,}8$ egység/tüdő/kg), mint a CMV csoportban ($140 \pm 28{,}5$ egység/tüdő/kg, $p < 0{,}01$). Az egészséges kontroll állatokban volt a MPO aktivitás a legkisebb ($2{,}2 \pm 2$ egység/tüdő/kg, $p < 0{,}001$).

Szerzők eredményei szerint a PLV csökkenti a neutrophilek akkumulációját és aktivitását endotoxinnal előidézett ALI-ban. A pulmonalis leukostasis mérséklése azonos fokú volt, mint amilyent az atalectasiát gátló és a ciklikus alveolaris distensiót és collapsust minimalizáló egyéb lélegeztetési stratégiával (HFO) lehet elérni. Oka valószínűleg multifaktoriális.

A PLV-t először *Fuhrman és mtsai* írták le 1991-ben. Azóta kísérletes ALI modellekben, újszülöttkori RDS-ben és felnőtteken is alkalmazták, hatékonyan és biztonságosan. Idejekorán bevezetve tompítja az ARDS-hez vezető szöveti károsodást, fenntartja a FRC-t, megelőzi a surfactans inaktiválódását és a neutrophil-akkumulációt és aktiválódást.

Gázventiláció fix légzésvolumene helyenként atalectasiát, másutt túlfeszülést, barotraumát okozhat. Az egyes alveolusok közötti nyíró erők fokozzák a capillarisok permeabilitását, a fehérjeszivárgást, a másodlagos surfactans-elégtelenséget.

A PLV a surfactans elégtelenségében is javítja a compliance-ot, mivel a FRC-t az alveolusok felületi feszültségének a csökkentésével és a nagy fajsúlyú perflubron feszítő erejével biztosítja. A PLV a surfactans szintézisét is megőrzi.

Incze Ferenc dr.

Részleges liquid ventiláció során csökken a tüdőben a neutrophilek akkumulációja. Colton, D. M., Till, G. O., Johnson, K. J. és mtsai [F3970 Mott Hospital Box No. 02451, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, MI 48109–0245, USA (Dr. Ronald B. Hirschl)]: Crit. Care Med., 1998, 26, 1716–1724.

Vizsgálatok bizonyították, hogy a perflubronnal végzett liquid ventilatio javítja a gázcserét és a tüdő működését légzési elégtelenségben. A kutatást részben „teljes", részben „részleges" liquid ventilatio (PLV) alkalmazásával érték el. Az utóbbival már a prospektív, randomizált, kontrollált II/III fázisú klinikai vizsgálatokig jutottak el, RDS-es újszülötteken és felnőtteken. Újabb közlemények e módszerrel a gyulladás és a tüdősérülés csökkenését írták le, a gázventilációval (GV) összehasonlítva. Ennek komoly terápiás vonzata lehet, hiszen a légzési elégtelen betegek egy része fibrosishoz vezető progresszív gyulladásos folyamat miatt hal meg.

Szerzők célja az volt, hogy vizsgálják a perfluorokarbon képességét a neutrophilek odavonzódásának és felszaporodásának a csökkentésére, oxigén szabadgyök függő állatmodellben, amikor az akut tüdőkárosodást 20 E/kg kobraméreggel (CVF) idézték elő. Ezen kívül a PLV védőhatását összehasonlították a pozitív kilégzésvégi nyomásával (PEEP) is.

Vizsgálataikat 120 db, 500 g körüli patkányon végezték. Az állatokat 8, egyenként 15 db-os csoportra osztották (ezekből a kísérlet végén 12–12-ben a myeloperoxidase-tartalmat mérték, 3–3-ban pedig szövettani metszetben a neutrophilszámot határozták meg): 1. GV-CVF, 2. PLV, majd CVF, 3. 5 vízcm PEEP, majd CVF, 4. CVF, majd PLV, 5. CVF, majd 5 vízcm PEEP, 6. csak PLV, 7. csak GV, 8. spontán légző kontroll.

A myeloperoxidase-tartalom a 2. és 3. csoportban fele akkora volt, mint az 1. csoportban ($p = 0{,}02$–$0{,}01$). A fordított sorrendű, 4., ill. 5. csoportban kétharmadára csökkent a myeloperoxidase-tartalom, de ez nem volt szignifikáns. A nagy nagyítás melletti, látóterenkénti granulocytaszám minden csoportban szignifikánsan csökkent az 1. csoportéhoz képest.

Szerzők tapasztalatai kimutatták, hogy az intratrachealisan alkalmazott

perflubron csökkenti a neutrophil granulocyták akkumulációját kobraméreggel előidézett akut tüdőkárosodású patkányok tüdejében, főleg, ha a PLV megelőzte a kobraméreg beadását. De a PLV-től ugyanez következett be normális tüdejű patkányokon is, szemben a konvencionális GV-val.

Azt, hogy ugyanez a hatás emberen is bekövetkezik-e, illetőleg, hogy e hatás javítja-e a kimenetelt, a folyamatban lévő vizsgálatok fogják eldönteni.

Incze Ferenc dr.

Nem invazív szívperctérfogat monitorozás aortás véráramlás meghatározással: A Sometec Dyneme-3000 rendszer értékelése. Cariou, A., Monchi, M., Joly, L.-M. és mtsai (Medical Intensive Care Unit, Cochin-Port Royal University Hospital, 27 rue du Faubourg Saint Jaques, 75679 Paris Cedex 14, Franciaország): Crit. Care Med., 1998, *26*, 2066–2072.

Gyakori kívánalom a folyamatos információ az intenzíven kezelt betegekről. Nemrégiben a monitorozás csak a szívverésre, vérnyomásra és az EKG-ra korlátozódott. A szívperctérfogat (CO) meghatározása csak a súlyos, hemodinamikailag instabil betegekre korlátozódott, a mérés drágasága és kockázata miatt.

Az ultrahang e célra való alkalmazásáról régóta folynak kísérletek, de csak azóta válhatott klinikailag gyakorlattá, amióta a Doppler mérőfejet beágyazták egy oesophagealis stethoscopba. Probléma maradt még, hogy az aorta átmérőjének a meghatározása pontatlan volt, s ráadásul az aortás középnyomástól függően változott is.

A Sometec Dynemo-3000 rendszer speciális oesophagealis mérőfeje folyamatosan méri a leszálló aorta átmérőjét egy A-scan transducerrel és a véráramlás sebességét egy pulzáló Doppler áramlásmérővel. E két paraméterből a készülék automatikusan és folyamatosan kiszámítja az aorta véráramlását (ABF). Ez új hemodinamikai paraméter, ami a CO-nak egy részét képezi.

Szerzők a műszer pontosságát vizsgálták az ABF módosulásainak a kimutatásában, párhuzamosan termodilúciós CO-méréssel, olyan szempontból is, hogy hogyan tükrözi a dobutamin-okozta CO növekedést. Az aorta átmérőjének a mérését kétdimenziós transoesophagealis echocardiographiával (TEE) validálták.

A vizsgálatokat 20, szedált, lélegeztetett betegen végezték. Meghatározták a termodilúciós szívperctérfogat (TC-CO) és az ABF alapértékét, majd 30 perces dobutamin infúzió (65 μg/kg/perc) alatti értékeket, végül újra az alapállapotot. Az eredményeket statisztikailag elemezték.

Az aorta átmérője A-scannel 23,0 ± 2,8 mm-nek, TEE-vel 24,2 ± 2,7 mm-nek bizonyult. A tévedés 1,1 mm, a precizitás 1,4 mm volt. A dobutamin infúzió közben a TD-CO értéke 6,65 ± 1,43 l/percről 9,3 ± 2,5 l/percre növekedett ($p = 0,0008$), a párhuzamos ABF érték 4,34 ± 1,18 l/percről 5,7 ± 1,63 l/percre ($p = 0,0029$) emelkedett. A két módszer jól korrelált egymással ($r = 0,80$). A megnövekedett (>6,0 l/perc) TD-CO kimutatásának pozitív és negatív jósló ereje 87, ill. 86% volt. 13%-nál nagyobb variáció kimutatásában ezek 80, ill. 94%-nak bizonyultak.

A Dynemo-3000 rendszer alkalmasnak mutatkozott a valódi aortás átmérő kevéssé invazív kimutatására. Megbízható eszköz a CO becslésére és változásainak nyomonkövetésére.

Változatlanul kérdéses marad, hogy a CO értékének vagy változásainak mi a klinikai jelentősége a töltőnyomások ismerete nélkül? Ezt további vizsgálatoknak kell eldönteni. Végül, a Dynemo-3000 rendszer származtatott hemodinamikai paramétereket is tud szolgáltatni: systolés időintervallumokat és teljes vascularis resistentiát – de ezeket is validálni kell még.

Incze Ferenc dr.

A Szent Grál keresése: Nem invazív vagy „kevéssé invazív" szívperctérfogat-monitorozás. Szerkesztőségi közlemény. Soble, J. S. (Rush Medical College, Chicago, Ill., USA): Crit. Care Med., 1998, *26*, 1953–1954.

Élettani változók monitorozása az intenzív betegellátás magva. A szívritmuszavarok monitorozása vezetett az infarctusos halálozás első nagyobb csökkenéséhez és indította el a Coronary Care egységek elterjedését. A gépi lélegeztetés hozta létre a vérgáz-monitorozást. A pulmonalis arteriás ballonkatéter (PAC) kifejlesztése tette lehetővé az intracardialis nyomások, a szívperctérfogat (CO) és ezzel a széles körű ágy melletti hemodinamikai monitorozás elterjedését. Ezeket – a ma már hagyományosnak tekintett – lehetőségeket a neurológiai status, a szívteljesítmény és a szöveti perfúzió monitorozása egészítette ki.

A monitorozással nyert adatok értékébe vetett hit adott lökést a folyamatos (v. közel folyamatos) CO-mérés kifejlesztéséhez. A PAC módosítása a kevert vénás saturatio folyamatos és a CO csaknem folyamatos termodilúciós mérését tette lehetővé. A mellkasi impedancián alapuló készülékeket a CO folyamatos, nem invazív becslésére alkották meg. A transoesophagealosi Dopplert több, min 10 éve tanulmányozzák, mint a leszálló aorta véráramlásának (ABF) „kevéssé invazív" mérési alternatíváját és a CO lehetséges helyettesítőjét.

Ebben a számban *Cariou és mtsai* a Sometec Dynemo-3000-el nyert klinikai tapasztalatokról számolnak be. Ez a műszer az aorta átmérőjének közvetlen meghatározásának és a lineáris Doppler véráramlási sebességnek az alapján méri a leszálló ABF-t. Ez a korábbi módszereknél fejlettebb, mert nem igényel kalibrálást, minthogy a rendszer elfogadható precizitással méri az aorta átmérőjét. Kimutatja a 6 l/percnél nagyobb CO-t is és a dobutamin okozta változások követésére is alkalmas.

Bár az eredmények biztatóak, az ABF meghatározásának a klinikai értéke még bizonyításra szorul. Nem vizsgálták azt, hogy mennyiben tükrözi a szöveti perfúziót. Nem bizonyos, hogy milyen körülmények között helyettesíti a CO klasszikus mérését, az ABF/CO arány betegek közötti és ugyanazon beteg különböző körülmények közötti variabilitása (44%–90%) miatt. Bár kevésbé invazív, mint a PAC, azonban a beteg szedálását, az eszköz oesophagealis bevezetését és huzamos pozícionálást tesz szükségessé. Lényeges a vizsgáló ügyessége és tapasztalata is.

A szöveti perfúzió a perioperatív és intenzív kezelés központi kérdése, ezért folyamatos CO-mérés, főleg, ha az nem invazív vagy csak kevéssé invazív, régi vágya a klinikusoknak.

Kérdés azonban, a $\dot{D}O_2$-$\dot{V}O_2$ viszony alapos tanulmányozása alapján, hogy a globális CO tükrözi-e a regionalis szöveti perfúziót intenzív betegen? Ráadásul a CO manipulációja (szupranormális $\dot{D}O_2$ elérésére) nem volt eredményes SIRS okozta MODS-ban. Ennélfogva a CO mérésének akkor van értelme, ha abnormisan alacsony értékeket kell felismerni és kezelni. *Cariou és mtsai* anyagában szeptikus és hiperkinetikus keringésű betegek voltak túlsúlyban, 41/perc fölötti CO értékekkel. Így az a kérdés, hogy az ABF megbízható-e az alacsony CO kimutatására – nyitva marad.

1995-ben a „Coalition for Critical Care Excellence" vezérfonalakat közölt az intenzív monitorok hatékonyságára vonatkozó bizonyítékok standardjairól. Ennek konklúziója: „Ha egy monitor nem elfogadott vagy nem tisztázott mechanizmusú, de potenciálisan klinikailag hasznos változót mér, meg kell határozni az eszköz biztonságosságát, teljesítő képességét, az adott változóra vonatkozó elv hitelességét és kontrollált klinikai tanulmányok hasznosságát." Ennek alapján a Sometec Dynemo-3000 további klinikai vizsgálatokat igényel, összevetve a beteg(ség)ek kimenetelével.

Incze Ferenc dr.

Két, antibiotikummal impregnált centrális vénás katéter összehasonlítása. Darouiche, R. O. és mtsai [Veterans Aftairs Medical Center, Infections Disease Section (Rm. 4B-370), 2002 Holcombe Blvd., Houston, TX 77030, USA): N. Eng. J. Med., 1999, *340*, 1–8.

Prospektív, randomizált klinikai vizsgálatokkal hasonlítottak össze minocyclinnel és rifampicinnel (M/R), ill. klórhexidinnel és ezüstszulfadiazinnal (C/E) impregnált 3 lumenű, poliurethan centrális vénás katétereket bakteriális kolonizáció, valamint katéterekkel összefüggésbe hozható véráramfertőzés szempontjából. Az M/R típusú katéterek külső-belső felszíne, míg a C/E típusúaknak csak a külső felszíne volt impregnálva. Kontrollcsoportként nem impregnált katétereket alkalmaztak.

A vizsgálatba bevont katéterek száma 356 (M/R), ill. 382 (C/E) volt. A katétereket a kezelés befejezésekor, ill. infekció esetén távolították el. Mikrobiológiai vizsgálatot a subcutan szakaszból és a levágott katétervégből végeztek (roll-plate, szonikáció, ill. PCR módszerek). Amennyiben a katéter kivétele infekció gyanúja miatt történt, a kivétel előtt, ill. közvetlenül utána perifériás vérmintát is vettek.

Eredmények: mindkét katétertípusnál csökkent a kolonizáció és az infekció a nem impregnáltakhoz képest. Az M/R katéterek esetén – még hosszabb katéteridő után is – szignifikánsan kevesebb volt a bakteriális kolonizáció ($^1/_3$ a C/E típushoz képest). Coagulase-negatív Staphylococcus és Gram-negatív infekció tekintetében a különbség kisebb mértékű ugyan, de szintén szignifikáns volt. A Staphylococcus aureus infekciót tekintve nem volt különbség a kétféle katéter között. Amennyiben mindkét katétertípusból ugyanazon kórokozó tenyészett ki, nem volt különbség az alkalmazott antibiotikum MIC és MBC értéke között.

Katéterrel összefüggő véráramfertőzés és/vagy szepszis 14 esetben lépett fel, átlagosan 11 napos katéterekkel. Ezek közül 13 C/E katéter volt. M/R típusú katéterek esetében – 7 vagy több napos katéteridő után – a véráramfertőzés valószínűsége $^1/_{12}$ volt a C/E típushoz képest. Szerzők nem tartják valószínűnek, hogy az alkalmazott antibiotikumok, ill. bakteriosztatikus anyagok fokoznák a bakteriális-rezisztenciát. Ehhez azonban további vizsgálatok szükségesek.

[Ref.: Az impregnált katéterek újabb reménysége a minocyclin-rifampicin kombináció – az eddigi bevonatok nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket. A minocyclin-rifampicin katéterekkel ez az első jól megtervezett, meggyőző mikrobiológiai diagnosztikára alapozott klinikai vizsgálat. Az a tény, hogy a katéter anyagába is inkorporálták az antibiotikumokat, biztató arra nézve, hogy a kombináció klinikai alkalmazásra tartósan alkalmas lesz.]

Ökrös Ilona dr.

Alternatív medicina

Alternatív terápia használata neurológiai betegségekben – Agydaganatos betegek vizsgálata. Verhoef, M. és mtsai (Department of Community Health Sciences, 3330 Hospital Driwe NW, Calgary, AB, T2N 4N1, Canada). Neurology, 1999, *52*, 617.

A szerzők akkor kezdtek érdeklődni az alternatív kezelési módok iránt, mikor azt észlelték, hogy több agydaganatos betegük tenyere narancsos színárnyalatú. Megkérdezvén őket, azt a választ kapták, hogy béta-karotint szednek. A szerzők arra voltak kíváncsiak, vajon milyen gyakori agydaganatos betegekben az alternatív medicina alkalmazása, milyen módszereket alkalmaznak, mi motiválja a betegeket abban, hogy ehhez a gyógymódhoz forduljanak, mennyibe kerül ez a betegnek és végül milyen a hatásfoka, ill. milyen mellékhatásokkal járhatnak.

Az alternatív medicina népszerűsége egyre növekszik, annak ellenére, hogy elég kevés bizonyíték van a hasznosságukat tekintve. Nehéz is definiálni, pontosan mi is tartozik ezek közé. Úgy lehetne fogalmazni, hogy mindazon módszerek összessége, melyek a mai orvosi gyakorlat terápiás standardjába nem tartoznak bele, ill. nem oktatják az orvostudományi egyetemeken. A daganatos betegek 9–45%-a alkalmazza, ill. veszi igénybe. Az American Cancer Society felmérése szerint a legkisebb számban hólyagtumoros betegek (2%), a legnagyobb számban agydaganatos betegek (21%) használják. Egy másik felmérés szerint a neurológiai betegek 9–56%-a veszi igénybe az alternatív medicinát (a daganatok mellett Alzheimer-demencia, sclerosis multiplex, epilepsia, migraine, postcontusios állapot esetén).

A prospektív vizsgálatot 167 beteg által kitöltött kérdőív alapján végezték. A betegek radiológiailag és szövettanilag igazolt, primer agytumoros betegek voltak, egy 1,3 milliós populációt képviseltek, mindegyikük radio- és kemoterápiában és részesült.

Alternatív terápiát 24%-uk vett igénybe, ez a fele volt azoknak, akik tudtak e kezelési módszer létezéséről. Gyógynövény terápiát 65%-uk, testlélek terápiát 33%-uk, állati-növényi eredetű ételek fogyasztását (pl. cápaporc, gomba), 25%-uk, vitaminok fogyasztását (pl. béta-karotinok) 20%-uk, diétát (pl. makrobiotikus) 15%-uk és egyéb kezelést (pl. akupunktúra, reflexologia, homeopathia, chiropraktika) 20%-uk vett igénybe.

Arra a kérdésre, hogy miért, a leggyakoribb válasz az volt, hogy a konvencionális kezelést nem tartották elég hatásosnak. Az alternatív terápiát gyakran úgy nevezték meg, mint „utolsó lehetőség"-et, mikor a hagyományos kezelés már nem adott több reményt. A másik ok az volt, hogy a betegek aktívabban akartak részt venni a kezelésükben és végül, biztosak akartak lenni abban, hogy „mindent megtettek, amit csak lehetett". A betegek $^2/_3$-a úgy gondolta, hogy az alternatív kezelés növeli az energiaszintjüket, javítja a fizikális és mentális állapotukat, így járul hozzá a gyógyuláshoz, $^1/_3$-uk pedig úgy gondolta, hogy a kezelés megakadályozza a daganat növekedését, vagy eltünteti azt. Az alternatív terápia hatékonyságát objektíven ez a vizsgálat nem tudta megítélni, hiszen miden beteg „hagyományos orvosi kezelés"-ben is részesült, de általánosságban elmondható volt, hogy a betegeknek megnyugtató érzést adott az, hogy úgy érezték, mindent elkövettek a gyógyulásukért és ők is aktívan részt vettek benne. A betegek szubjektív véleménye a kezelést 73%-ban értékelte hasznosnak, leggyakrabban a fizikai és szellemi állapotuk javulását említették és energiájukat többnek érezték. 10%-ban fordult elő mellékhatás, leginkább rossz lehellet. Súlyos toxicitást ők nem észleltek.

Arra a kérdésre, hogy mennyibe kerül e kezelés havonta, csak az alternatív terápiát igénybe vevő betegek 37%-a adott választ. A válasz igen eltérő volt: átlag havi 55 $-t említettek (7–420 $-ig). De volt olyan beteg, aki kevés összegről nyilatkozott, de a családja a későbbiekben elárulta, hogy egy „tisztító kezelés"-ért 22 ezer $-t fizettek ki! A betegek 65%-a teljesen maga fizette a kezelést, 10%-nak a családja, 15%-nak a család és saját maga, 10% pedig nem felelt a kérdésre.

A betegek 45%-ának kezelőorvosa tudott arról, hogy ilyen gyógymódot is igénybe vesz, 23% orvosa nem tudott róla, 33% pedig nem volt biztos a válaszban. Azok, akiknek orvosa tudott az alternatív kezelésről, 28%-uk tapasztalt pozitív, 33% negatív és 39% semleges hozzáállást az orvos részéről. A használók között több volt a fiatal, a magasabb keresetű, az olyan, akit már korábban kezeltek radioterápiával vagy kemoterápiával, aki rendszeresen járt kontroll vizsgálatokra, aki rosszabb általános állapotban volt. Továbbá a malignus gliomában és a glioblastoma multiformeban szenvedők is gyakrabban vették igénybe az alternatív kezelést.

Figyelemre méltó volt az, hogy a betegek a második megkérdezéskor már többnyire nem alkalmazták ugyanazt a kezelési módot. A férfiak inkább kitartottak ugyanazon terápia mellett mint a nők.

Összegzésképpen elmondható az, hogy az orvosoknak számolniuk kell azzal, hogy betegeik jelentős számban alternatív gyógymódokat is igénybe vesznek. Ezek hasznosságáról nincsenek meggyőző adatok, ennek ellenére az orvosnak ismeretekkel kell rendelkezni róluk, hogy tanácsot tudjon adni betegének legalább arról, hogy milyen esetleges toxikus hatásokkal kell számolni és figyelmeztetheti arra, hogy a kezelés esetleg nagyon drága. Szükségesek lennének továbbá olyan objektív vizsgálatok, melyekkel meg lehetne ítélni az egyes módszerek hatékonyságát, emellett a konvencionális és alternatív kezelés esetleges interakcióit is fel kellene tárni. Mivel a betegek többsége azért fordul az alternatív kezelési módokhoz, mert ily módon akar aktív részese lenni a kezelésnek, érdemes lenne a „hagyományos kezelés" során a betegnek ezt a lehetőséget megadni, éreztetni vele, hogy a kezelésében bizonyos határon belül ő is dönthet, aktívan részt vehet.

Mód Gabriella dr.

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

Kiegészítés Radnót Magda professzor életrajzához

T. Szerkesztőség! Nagy örömmel olvastam *Betkó János dr.* cikkét volt főnökömről Radnót Magda professzorról. A SOTE I. sz. Szemklinikán előbb az Illés utca 15-ben majd a Tömő utca 25–29-ben könyvtárosként dolgoztam így alkalmam nyílt Radnót professzornő életét közelebbről megismerni, ezért szeretném Betkó dr. által közölt életrajzi adatokat kiegészíteni, illetve helyesbíteni.

Radnót Magda 1911. szeptember 17-én született Vicsápatán. 1934-től 1935-ig a pécsi Erzsébet Királyné Tudományegyetem Kórbonctani Intézetének gyakornoka *Entz Béla professzor* mellett. 1935-től 1938-ig, a pécsi Erzsébet Királyné Tudományegyetem Szemklinikáján dolgozott. 1939-től ifj. Imre József igazgatósága idején az Állami Szemkórházba került (VIII. Illés u. 15. itt volt igazgató ifj. Imre József 1929–1939 között), majd a professzorral együtt ment a Pázmány Péter Tudományegyetem Szemklinikájára (VIII. Mária u. 39.), ahol 1946-tól adjunktus, ugyanebben az évben egyetemi magántanár a szemészeti pathologia tárgykörében. 1939-ben jelent meg első monográfiája a baseli Karger Kiadónál (Die pathologische Histologie der Tranendrüse). 1950-ben nevezték ki egyetemi tanárnak a Szegedi Orvostudományi Egyetem Szemklinikájára, ezt az állást el is foglalta, és Budapestről lejárt Szegedre. 1951-ben lett a Budapesti Orvostudományi Egyetem I. sz. Szemklinika igazgatója. (VIII. Illés u. 15., majd VIII. Tömő utca 25–29.) 20 külföldi társaság tiszteletbeli, vagy rendes tagja, kilenc bel- és külföldi tudományos folyóirat szerkesztőbizottságának tagja volt. 1960–1972 között oktatási rektorhelyettes a Budapesti Orvostudományi, illetve jogutódján a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen.

IRODALOM: 1. A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Klinikáinak és Intézeteinek története (1945–1975). Bp., 1976. – 2. Orvosegyetem 1991/12. – 3. Orvosegyetem 1991/19–20. – 4. Radnót Magda személyes iratai.

Szabóné dr. Balogh Klarissza

T. Szerkesztőség! Szabóné dr. Balogh Klarissza főmunkatársnak a „Kiegészítés Betkó János dr.: Kommentár »A diabetes mellitus szemészeti vonatkozásai« című, 50 éve megjelent közleményéhez.", az Orvosi Hetilap 1999, *140*, 1009. oldalán megjelent közleménnyel kapcsolatos észrevételéhez az alábbiakban reflektálok. A „Kommentár" elsősorban a közlemények az ismertetésére, felelevenítésére, méltatására íródott. Radnót Magda életrajzára itt csak vázlatosan, ebből adódóan hiányosan kerülhetett sor. Az ő személyében olyan kiemelkedő egyéniségről van szó, akinek bibliográfiájára, előadásaira, oktató és szervező munkásságára, társadalmi tevékenységére, emberi magatartásának méltatására stb. külön tanulmányban akár monográfiában is kötelességünk minél előbb visszatérni. A kiegészítéseket és a helyesbítéseket ezúton is hálásan köszönöm.

Betkó János dr.

BESZÁMOLÓK

Egy szakma szárba szökkenése
Gondolatok a Gömör Béla egy. tanár 15 éves tanszékvezetői működése alkalmából sorra került tudományos ülés kapcsán.

1999. május 28-án az ország közeli és távoli városaiból gyűltek össze a reumatológia kitűnőségei, aktív művelői, valamint a szakma iránt érdeklődő orvosok és munkatársaik, hogy belelássanak a reumatológia hazai fejlődésébe. Az ünnepi ülés az elismerés mellett az eredményeket és a fejlődés nehézségeit egyaránt taglalta. Az ülés díszelőadója *Dr. Jan Dequeker professzor* volt, a Leuven-i Egyetem Reumatológiai tanszék vezetője, valamint az EULÁR vezetőségi tagja és az ILAR elnöke. Ő az oktatás problémáját taglalta elegánsan és nagy tapasztalat birtokában. Kiemelte a betegágy melletti tapasztalatszerzés döntő fontosságát, s ezt jó volt hallgatni ebben a korban, amelyben az orvosok többsége a gépekre bízza azt, amiről maga is meggyőződhetnék. Természetesen fontos az is, hogy az orvos tudományos munkát is végezzen mert különben „állóvízben elakad."

A rheuma oktatása fölvetette mindazokat a kérdéseket, amelyeket ma az egyetemi (graduális és posztgraduális, szakorvos) képzésnek föl kellene vetnie. Mert a tudomány, főleg pedig az orvostechnika rendkívül örvendetes gyors haladása átstrukturálódást követel, de sajnos az egyéni érdekek, a positioféltés ennek ellene dolgozik.

Még azt se mondhatjuk, hogy világszerte jobb a helyzet, érdekes módon még az sem alakult ki egyértelműen, hogy a mozgászervi betegeket amerikai módra az ortopéd ovos lássa el, vagy az európai minta szerint a belgyógyászati eseteket reumatológus, az operatívokat pedig ortopéd sebész kezelje. Mi magyarok az utóbbi systema szerint kezdtük el feladatvállalásunkat és büszkék lehetünk arra az útra, amit a reumatológia az utóbbi évtizedekben megtett. Ebbe *Gömör professzor* előadása révén láthattunk be, későbbi történelmét sokan személyesen is végigkísérhettük. Már a két háború között kitűnő magányos nagyságok törték a jeget és alkottak maradandót *(Schulhof Vilmos* majd *Ödön, Irányi, Mirgai, Moll, de Chatel stb.),* majd a mindnyájunk által nagyrabecsült *Bozsóky professzor* kezdte meg harcát, hogy korszerű, immunológiára épülő országos hálózatot alakítson ki akkori munkatársaival, akik közt ott volt Gömör Béla, aki kinevezése óta ezt a modern vonalat vitte tovább és fejlesztette a tudomány gyorsan alakuló eredményei alapján valóban méltó országos intézetté és első egyetemi munkahellyé. Azt hiszem, kevés országban ment végbe ilyen gyors és ilyen eredményes munka, adtak ennyi jólképzett szakembert a betegek támogatására és alakult ki fokozatosan egyrészt a részterületek magasszintű képviselete, másrészt az országos hálózat (nem kis ellenállást áttörve és erről jelen sorok írója is tudna szólni, aki végülis a Markusovszky kórházban *Bozsóki és Gömör professzorokkal* vívott harc után nem legyőzötten, hanem meggyőzve állt be a sorba és szervezte meg a megyei szintű Reumatológiai osztályrészt). Sokhelyt, főleg kórházakban már működtek reumetológiai osztályok.

Gömör professzor a tanszék 15 éves működését ismertette számok, adatok, eredmények tükrében meggyőző ábrákkal demonstrálva mondanivalóját. Láthattuk azt a nagy munkát és sok erőfeszítést, amellyel munkatársaival szakvizsgák, szervezés, consultatiók, továbbképzés vonalán előrevitték a szakterületet és nagy erővel hozták föl európai színvonalra.

A szakma 1971-ben kapta meg első tanszékét, látszólag tehát minden rendben volt. Ám – és ez a helyes –, a reumatológia felelősei nem elégedettek, mint az a kialakult beszélgetésből is kiderült. Felkért referensek számoltak be az ország 5 régiójának jelen helyzetéről: *Prof. Czirják* POTE, *Géher Pál dr. főo.* HIETE, *Prof. Gergely* SOTE, *Dr. Pokornyi docens* SZOTE, *Prof. Szegedi* DOTE. Debrecenben a többi egyetemet megelőzve 20 éve folyik immunológiai-reumatológiai oktatás és ott kapják a hallgatók a legnagyobb óraszámot. A többi klinika is megszervezte az oktatást, de mindenütt keveslik az óraszámot és főleg a gyakorlatokat. Talán csak Pécs áll jobban, ahol Harkány és Szekszárd vállalt ebből a munkából fontos részt, minthogy élükön az egyetemen nevelkedett kitűnő klinikusok állnak.

Mit szűrtünk le a hozzászólásokból? 1. Az alapképzést kell elsősorban az ország régióiban biztosítani reumatológiai tanszékek alapításával. Nem elég a belgyógyászati előadások terhére adni néhány órát ennek a fontos feladatkörnek (A gyakorló orvos beteganyagának 20–30%-a mozgásszervi beteg!). A feladatot vállalhatja a kórház rheumaosztálya, ha a személyi feltételek adottak. Addig véleményem szerint az ORFI nem engedheti ki hatásköréből az ország egyetlen területét sem és neki kell megszabnia, külföldi, főleg gazdag kis országok, mint Hollandia, Dánia, Norvégia stb., de természetesen az angol és német nyelvterület példáit integrálva, a színvonalat, a súlyozást, a betegmozgás rendszerét. Szerencsére nálunk nincs rivalizálás a reumatológusok és ortopédek között, ami nagy előny.

A dilemma: A magyar orvosképzés már most is sokszorosan túlhalmozott előadásokkal. Ezt növelni nem szabad. Az egész képzést újra kell gondolni, el kell fogadnunk, hogy „általános orvostudor" túlhaladott, ergo szakorvost kell képezni. De hol kurtítsuk meg az átadott tudásanyagot? Sehol ne kurtítsuk, de mindenütt szabjuk a specialitáshoz (elhangzott, hogy már az anatómiának célzottan kell a mozgásszervekkel, csont-ízület-kötőszövet-izomtannal foglalkoznia mégpedig úgy, hogy a szakorvosjelölt később felhasználhassa).

A fogászati képzést hoznám fel példának: együtt indulnak az általános orvosokkal, azután elválnak. Ugyanitt kellene a többi specialitásnak is elválnia.

Ehhez persze megújított alapképzés kellene, amely a későbbi klinikum szükségleteit venné figyelembe, elhagyva az elavult részleteket. Alaptantárgyak: anatómia, szövettan, patológia, élettan, biológia (ezek subspecialitásokból tevődnének össze, mint biokémia, genetika, mikrobiológia, immunológia, általános gyógyszertan), valamint általános belgyógyászat (benne orvos- és betegpsychologia alapjai), elsősegély-sebészet, (beleértve a fülészet, szemészet akut beavatkozásait és a háziorvos által felismerni köteles betegségeit és a velük kapcsolatos teendőket). Külön vizsgálómódszerek, mert végül is minden orvosnak kell tudnia a radiológia csodás új képalkotó módszereiről, kell látniuk scopos diagnosztikát és terápiát, punctiós technikákat, megismer-

kedni a labor alapokkal, a biopsiavétellel és kiértékeléssel, fizioterápiás eszközökkel stb. Informatika az orvoslásban. Akut ellátás, mentőorvoslás, intensiv medicina alapjai. Végül a tudományos munka megkezdéséhez szükséges tanulmányok: kísérlet megszervezése, randomizálás, evidence based medicine lényege, eredmények kiértékelése (statisztika alapjai). Hozzátenném: jó lenne ha minden leendő kutató képet kapna arról, mik a gyógyító orvoslás legfőbb gondjai, hogy lehetőség szerint ilyen irányban induljon. (Nem mintha teljesen elvontnak látszó ötlet egyszer-egyszer nem vezethet nagyszerű gyakorlati eredményre!)

Ez a betegellátó orvosi szakmák alapképzése 3 vagy 4 éves. Ez után szétválnak az utak és a hallgatónak döntenie kell

- sebészi vagy nemsebészi,
- akut (intensiv, mentőtevékenység) vagy chronicus munka érdekli-e?
- Végül dönt a specialitásáról, amelyben tevékenykedni kíván.

El kel érni azt, hogy ahogy egy fogorvosnak az ínybetegségből diagnosztizálnia illik a leukaemiát, úgy kell minden szakmabelinek ismernie a határterületeit: reumatológusnak a belgyógyászat rávonatkozó részeit (anyagcserebetegségek, immunbetegségek, endokrin kórképek) a genetikai kórokat, ortopédia diagnosztikáját és műtéti lehetőségeit, urológiai területen jelentkező infekciókat.

Az összejövetelen élénk vita folyt arról is, hol kell kezdeni a képzés megújítását? A graduális (egyetemi) vagy a posztgraduális (specialista képzés) szintjén?

Úgy gondolom, a kettő nem elválasztható. Első lépés lehetne a régiókban a tanszékek megalapítása. A második a mozgásszervek előtérbe hozása: csont-izom ízülettant a reumatológia szemszögéből tanítsák, ugyanígy a kórtan-kórbonctanban is a specialitások jelenjenek meg (*Bálint dr. főo.* javaslata). Erre alapozható a második, specializált egyetemi oktatási szintben a részletes belgyógyászat felosztása szubspecialitásokra (gastroent., cardiologia, hepatologia, haematol., anyagcserebetegségek-diabetológia, mozgásszervi betegségek), ezeket a specialisták tanítanák. Minden speciális tanszak kapna határterületi képzést, a tanszék pedig időt a szomszédos szakmában a képzésre.

Látszólag elszaladt a beszámoló, de a vitában mindezek a kérdések előkerültek és jó lenne, ha nem csendesülnének el, hanem megindulna az orvos-nevelés új érája, amelyben minden szakmának meg kellene újulnia (horribile dictu lemondania megszerzett előnyeikről). Be kell látnunk, a medicina alapvetően megváltozott, nem gondolkodhatunk a régi keretekben, ha már régóta az újakban dolgozunk.

Sokat ér egy olyan tudományos ülés, amely megmozgatja maga körül a világot. És ez ilyen volt, élvezet volt részt venni.

Hankiss János dr.

A Román Gasztroenterológiai Társaság (RGT) 8. nemzeti kongresszusa

Egy héttel a MGT balatonaligai nagygyűlése után, *1999. június 16–19.* között Temesvár adott helyet a *Román Gasztroenterológiai Társaság (RGT) 8. nemzeti kongresszusának.* A RGT több mint 40 éve alakult meg, a Gasztroenterológiai Világszervezet alapító tagja. Nemzeti-nemzetközi kongresszusait (a mindenkori politikai lehetőségeknek megfelelően) 4 évenként rendezték, időszakosan az egyes szekciók (endoszkópia, vastagbél, hepatológia, hasi ultrahang) országos vagy regionális közgyűléseit tartották meg.

Az 1999-es kongresszust a nemzeti és a Bánát-Kőrös megyei Gasztroenterológiai Társaság közösen rendezte. Ezúttal került sor első alkalommal az endoszkópos asszisztensek első nemzeti kongresszusára is. A rendezők már a programfüzetben hangsúlyozták a helyszín történelmi jellegét, kiemelve Temesvár első irattári említését 1246-ban, leírják, hogy 1315–1323 között Károly Róbert országlása idején a helység Magyarország fővárosa volt. 1884-ben Európa első városa volt, melyben az elektromos világítást bevezették. Akik emlékeznek az 1989-es eseményekre, felidézhetik a Román Opera épületének szerepét kommunistaellenes megmozdulásban. Ez utóbbi épület adott – némileg alkalmatlan – helyet a kongresszusnak.

A tudományos rendezvény első napján a posztgraduális továbbképző tanfolyamok kaptak helyet, melyeket a romániai orvosegyetemek gasztroenterológus professzorai tartottak.

A kongresszus további napjain a tematikus kerekasztal megbeszélések, illetve a poszter dolgozatok kaptak teret. A kerekasztal viták során a reflux oesophagitis és nyelőcső carcinoma, a Helicobacter pylori, a vastagbélrák, a hepatitis-C és -B, a pancreasrák és a májátültetés kérdéseit taglalták. Hangsúlyozták az egyes betegségek romániai epidemiológiai jellegzetességeit és terápiás lehetőségeit, rámutatva arra, hogy sok esetben a modern diagnosztikai és terápiás lehetőségek csak igen korlátozottan, 1–2 egyetemi centrumban érhetők el. Egyes előadások mind tartalmukban, mind technikai kivitelezésükben európai színvonalúak voltak – örömömre pont a Helicobacter szekcióban –, mások tankönyvi adatokat ismételtek. Sajnálatos módon, az Opera épülete nem adott alkalmat a vitára, ugyanis a színpadi (de nem színpadias) előadásokra – kellő hangosítás hiányában – sem a földszinti nézőtérről, sem a karzatról nem lehetett rákérdezni. Az előadók tekintélyének megőrzése céljából ez mindenképpen üdvös volt. Generáció- és szemléletváltás a gasztroenterológiai tanszékek, illetve megyei osztályok élén csak elvétve történt. A színvonalat külföldi (holland, francia, angliai, német, amerikai, izraeli és olasz) előadók emelték.

A tudományos értekezlet gerincét a poszter előadások képezhették volna, ez azonban az elégtelen szervezés miatt kudarcba fulladt. Bár elvileg minden kerekasztal témához egy poszter szekció csatlakozott, ezek érdemi bemutatásra nem kerültek, mivel a szekcióvezetőket nem neveztek ki (vagy nem voltak jelen), ezért a bemutatás, illetve megbeszélés/vita elmaradt. A 250 poszter dolgozatot csak az arra járó kíváncsiskodók vagy ellenlábasok tekintették meg, arról nem is beszélve, hogy számos szerző – így a referens – esetében is a vetített előadásra bejelentett dolgozatok minden tájékoztatás nélkül a poszter szekcióba kerültek. A számomra érdekes Helicobacter szekcióban 52 dolgozat (!) várta volna az érdeklődőket, melyek főképp a HP fertőzés epidemiológiájával és kezelésével foglalkoztak. A RGT még nem dolgozott ki terápiás ajánlást/konszenzust, az eradikációra az ötletszerűen alkalmazott sémák jellemzőek, változó eredménnyel.

Népszerű téma volt a hepatitis C (46 poszter) és B (26 poszter), számos munkacsoport közölte az interferonnal, ribavirinnel és lamuvidinnel elért eredményeit. Familiaris adenomatosus polyposis regiszterük 10 éves és 36 család 90 betegét követik.

A kongresszus izgalmait növelte a szállásfoglalással megbízott iroda csődje, melynek következtében számos résztvevő elhelyezése hagyott kívánnivalót.

A rendezvény fő szponzorai a Byk Gulden és Schering Plough cégek voltak. Kiállítással vettek részt a szakma fő endoszkópos (Fujinon, Olympus, Pentax) és gyógyszergyártó cégei (Astra, Janssen-Cilag, GlaxoWellcome, Abbot, Falk, Ferring). Magyarországot a Gedeon Richter képviselte.

A kongresszuson bemutatott dolgozatok összefoglalói a Romanian Journal of Gastroenterology vo. 8. (suppl.1) 1999 számában jelentek meg. Erre az alkalomra jelent a Román Ultrahang Társaság saját folyóiratának első, igényesen kivitelezett száma. A rendezők a Moldvai Köztársaságból érkezők számára ingyenes részvételt biztosítottak. Névmutató nem állt rendelkezésre. A fenti folyóirat dolgozatait részletesen áttekintve, a több mint 500 szerző között 1 romániai magyar első szerzőt és 4 társszerzőt, valamint 2 romániai német szerzőt észleltem.

A társasági program keretében – a szokásos fogadásokon kívül – múzeumlátogatás, kamarazene, sörkostoló és diszkó szerepelt. A kongresszus helyszínén felbukkanó színesbőrű kéregetők valószínűleg szép szakmai sikereket értek el az akarva-akaratlanul adakozó résztvevőknél.

Buzás György Miklós dr.

Fiat Autonomy program Magyarországon

1999. június 18-án az *Országos Orvosszakértői Intézet I. sz. Igazgatóságán* ünnepélyes keretek között adták át a Fiat Magyarország képviselői a Fiat „Autonomy" program bevezető lépéseként azt a 13 millió Ft értékű *szimulátor berendezést,* amely segítséget adhat mind az orvosoknak, mind a betegeknek abban, hogy pontosan megállapíthassák a mozgásában korlátozott emberek autóvezetési képességeit. Ez a berendezés lehetővé teszi annak korrekt megállapítását, hogy a csökkent képességek mellett milyen segítséggel lenne képes a rokkant ember biztonságosan közlekedni. A Fiat orvosokkal és mérnökökkel együttműködve alkotta meg az Autonomy programot, amely mind az autók átalakításával, mind speciális tanácsadással azt a célt szolgálja, hogy a testi fogyatékos emberek is képesek legyenek teljes értékű életet élni. A rokkant ember maga is képes legyen autót vezetni, vagy az átalakított járművet utasként igénybe venni. A Fiat Auto tervezői a Fiat Punto, Fiat Bravo, Fiat Brava, Fiat Marea és Fiat Marea Weekend, a Ducato, a Scudo és a Seicento modellek átalakításával kívánják megkönnyíteni a mozgáskorlátozottak életvitelét. A speciális felszereléseket a Fiat a Guido-Simplex (Olaszország) és a Kempf (Elzász) cégekkel együttműködve fejlesztette ki. E biztonságos berendezések a kocsik lecserélésekor könnyen kiszerelhetők, tökéletesen illeszkednek a jármű belső terébe és lehetővé teszik, hogy a járművet nem mozgáskorlátozottak is képesek legyenek használni.

Az Autonomy program Olaszországban már több éve sikeresen működik, és mostantól Magyarországon is lehetőség nyílik a jogosítvánnyal rendelkező mozgáskorlátozottak autóvezetői képességeinek tesztelésére és a sérült ember visszatérésére az autós társadalomba. Ősztől Magyarországon négy Fiat Autonomy márkakereskedés fogadja az érdeklődőket. A telephelyek Budapesten, Pécsett, Szombathelyen és Debrecenben állnak majd rendelkezésre.

Blázovics Anna dr.

REHA HUNGARY '99

Immáron harmadszor, *1999. november 18–20. között kerül megrendezésre a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Nagyvárad téri Elméleti tömbjében a* **REHA Hungary szakkiállítás.** A rendezvény célja a fogyatékos emberek hátrányos helyzetének javítása, esélyegyenlőségének megalapozása, biztosítva a rehabilitációhoz való jogot, eszközöket és a szükséges anyagi feltételeket. A rendezők fontosnak tartják a társadalom szemléletváltoztatását is e másság tekintetében. A Gyógyászati Segédeszközök Forgalmazóinak Országos Szövetsége, az Ortopédikusok Magyarországi Ipartestülete, az Egészségügyi Termékek Gyártóinak Szövetsége és a MOTESZ között létrejött együttműködési szerződés alapján a hazai ipar teljes kínálatát és külföldi termékeket kívánnak bemutatni a rehabilitációra szorulóknak és azok családtagjainak, valamint a szakmai közönségnek.

A szakkiállítással párhuzamosan tudományos kongresszust is rendeznek. Néhány kiemelt téma: a testi és lelki rehabilitáció, pszichiátriai és szocioterápiás kezelések, az epilepszia korszerű kezelése, a drogfogyasztás problémaköre, a család jelentősége a sikeres rehabilitációban.

A REHA Fórum lehetőséget kíván biztosítani a kiállítóknak és az érdeklődőknek. Várja a finanszírozók és a szakmapolitikusok részvételét. Az idén a rendezvény ideje alatt a mozgáskorlátozottak, szellemi fogyatékosok, vakok és gyengénlátók, siketek és szervátültetettek sportrendezvényeire is sor kerül. A rendezők legfőbb célja a minőségi élet megvalósításához szükséges anyagi támogatás megszerzése.

A makrogazdasági mutatók szerint öregedő társadalmunk nem képes eltartani a rokkantak (kb. az összlakosság 10%-a) tömegeit. A gazdasági életben szükség van a rokkantak aktív részvételére, különösen a 2010 után várható munkaerőhiány miatt. Ezért meg kell tenni mindent, hogy a rászoruló és családja, valamint szűkebb és tágabb környezete fel tudja vállalni a mozgásában, életvitelében korlátozott munkába állítását mindnyájunk érdekében.

Blázovics Anna dr.

HÍREK

III. Osztrák–Magyar gasztroenterológus találkozó,
Budapest Hotel Gellért,
1999. december 17–18.
A rendezvény témája: A nyelőcső betegségek; A diagnosztika és terápia aktuális kérdései és a jövő perspektívája.
A rendezvény támogatói: Takeda Pharma Ausztria és a Richter Gedeon Rt.
Jelentkezni a Magyar Gasztroenterológiai Társaság irodájában és a helyszínen lehet.
Levelezési cím: 1092 Budapest, Kinizsi u. 22. III/7., 1450 Budapest 9., Pf. 13.
Tel./Fax: 215-1224.

Fővárosi Önkormányzat Kamaraerdei Idősek Otthona, Budapest, Kamaraerdei út 16. értékesítésre felajánl 1 db új állapotban lévő *OXYCARD EKG* készüléket.
Érdeklődni: Liptai Istvánné főnővérnél lehet a 249-9760/129 melléken, munkanapokon.

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

A PECH-széria (Pannon Endocrin Club Hétvége Sorozat) ez évi összejövetelét a Nagykanizsai Megyei Jogú Város Kórháza I. Belgyógyászati osztályának Endocrinológiai és Diabetológiai részlege rendezi *1999. október 22–33-án* Zalakaroson a Men Dan Thermal Aparthotelben.
Fő témák: Gyermek-endocrinológia, pajzsmirigy betegségek, osteoporosis, hyperparathyreosis, parathyreoidea sebészet, kazuisztikai fórum.
Érdeklődés, jelentkezés: Dr. Késmárki Nóra főorvosnál, Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza I. Belgyógyászat, 8800 Nagykanizsa, Szekeres J. u. 2–8.
Telefon: (93) 502-000.

A **Miskolci Egyetem Állam- és Jogtudományi Kara** az 1999/2000 tanévben *„Jogi szakokleveles orvos"* szakirányú (posztgraduális) képzést indít.
A jelentkezés feltétele: orvosi, fogorvosi egyetemi oklevél
Jelentkezési határidő: *1999. augusztus 25.*
További információ kérhető a Miskolci Egyetem Továbbképzési központjában: Tamás Bálintnétól a (46) 360-204 telefonon, valamint a (46) 565-111/20-81, 20-82 (hallgatói adminisztráció) telefonon.

Az Orvosi Hetilap 1999, *140,* 1560. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (LXXXVIII. sorozat) helyes megfejtés nem érkezett.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Fővárosi Szent István Kórház** főigazgatója pályázatot hirdet *I. Krónikus Belgyógyászati Osztályára szakorvosi munkakörbe,* határozott idejű kinevezéssel.
Pályázati feltételek: orvosi működéshez szükséges dokumetumok.
Többéves gyakorlattal rendelkező segédorvos is jelentkezhet.
A pályázatokat az Intézmény címére (1096 Budapest IX., Nagyvárad tér 1.) kérjük benyújtani az Egészségügyi Közlönyben történt megjelenés után 30 nappal.

Belváros-Lipótváros Budapest Főváros V. Kerület Önkormányzatának Képviselő-testülete pályázatot hirdet Belváros-Lipótváros *Egészségügyi Szolgálat igazgatói álláshelyének* betöltésére
Feladata: az V. kerületi Egészségügyi Szolgálat alapellátás, szakellátás összehangolt szakmai és gazdálkodási munkájának irányítása.
Pályázati feltételek:
- orvostudományi és közgazdaságtudományi egyetemi végzettség
- legalább 5 éves vezetői gyakorlat
- eü. területen szerzett jártasság
- magas fokú felkészültség az eü. szervezés területén
- manager szemlélet
- jó kapcsolatteremtő készség.

Előnyt jelent:
- idegen nyelvek ismerete
- eü. manager vézettség

A pályázatnak tartalmaznia kell:
- részletes szakmai önéletrajzot
- három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt
- iskolai végzettséget tanúsító okiratok másolatát
- nyilatkozat melyben hozzájárul, hogy a pályázati anyagát a bizottságok megismerjék.

Bérezés: Közalkalmazottak jogállásáról szóló tv. előírásai alapján
A pályázat benyújtása:
- a pályázatot a megjelenéstől számított 30 napig lehet benyújtani (1051 Budapest, Erzsébet tér 4.)
- elbírálási határidő: 1999. október 31.
- a munkakör 1999. november 1-től betölthető.

Érdeklődni lehet a Polgármesteri Hivatal Szociálpolitikai vezetőjénél (317-2210, személyesen V. Erzsébet tér 4. I. m. 113.).

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet** (1027 Budapest, Frankel Leó u. 5–27.) Radiológiai Osztályán megüresedett állásra *radiológus szakorvos* jelentkezését várja.
Pályázati feltétel:
- orvosi diploma
- radiológus szakképesítés
- önéletrajz
- alapkövetelmény: az UH ismerete
- előnyt jelent: CT, MRI, ill. Mammográfiás tudás

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

Bag Nagyközség Önkormányzatának Képviselő Testülete pályázatot hirdet *összevont hétvégi és ünnepi ellátására.*
Az Önkormányzat biztosítja a megfelelő alapfelszerelést és az ügyeleti helyiséget.
A pályázat feltételei:
- háziorvosi szakvizsga vagy ennek megfelelő működési engedély,
- foglalkoztatási minőség: vállalkozás,
- a jelentkező lehetőség szerint sürgősségi táskával, valamint saját gépkocsival rendelkezzen.

A pályázat benyújtási határideje:
1999. augusztus 15.
A fentiekkel kapcsolatosan érdeklődni lehet munkanapokon a 28-408-021-es telefonszámon, Várnai Ildikó jegyzőnél.

Az **Ajka-i Magyar Imre Kórház** főigazgató főorvosa pályázatot hirdet:
- *a TBC Gondozó vezető főorvosi,*
- *pathológiai osztály osztályvető főorvosi,*
- *fül-orr-gégészeti osztály osztályvezető főorvosi,*
- *gyógyszerészeti osztály osztályvezető főgyógyszerészi* állások betöltésére.

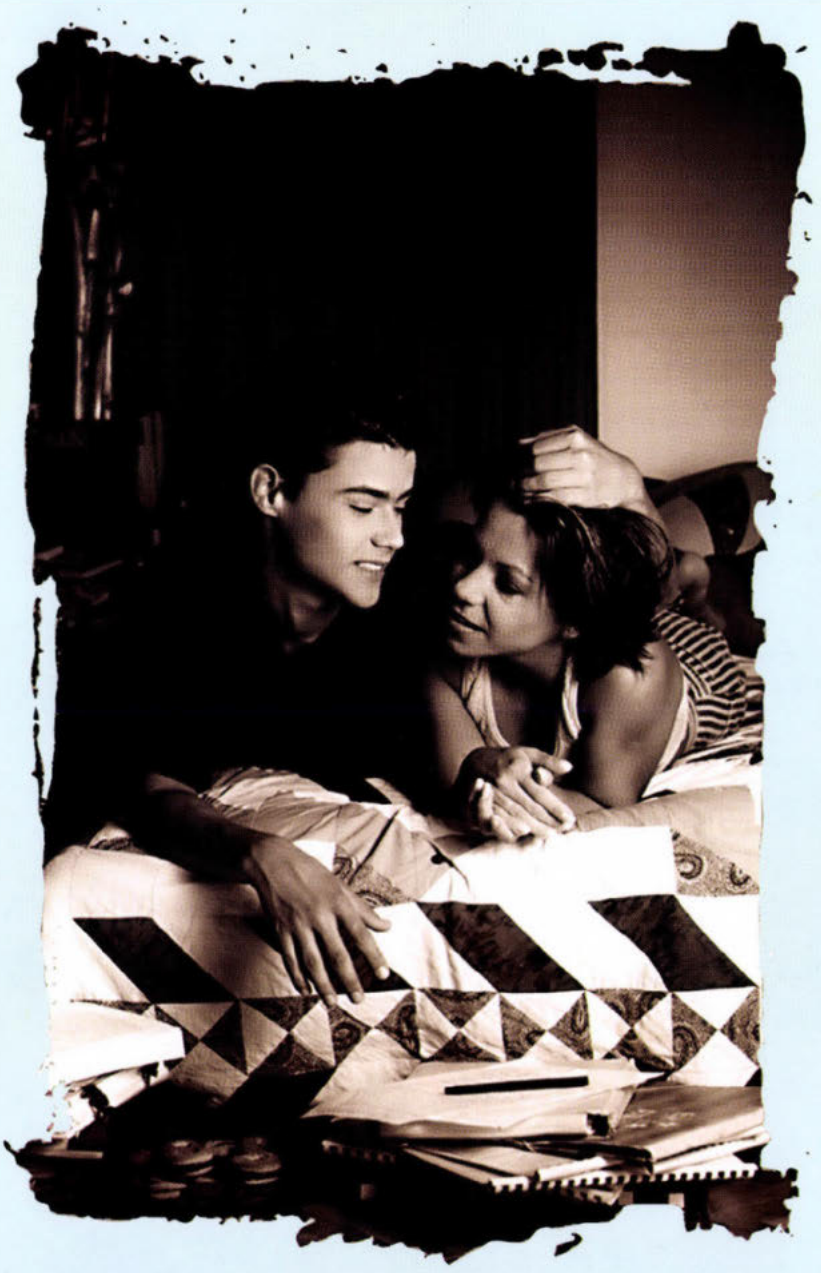
Pályázati feltétel: orvosi diploma, szakirányú szakképesítés (szakgyógyszerészi képesítés), 10 éve szakmai gyakorlat.
Pályázathoz csatolni kell: szakmai és személyi adatokat tartalmazó önéletrajzot, végzettségről, szakképzettségől szóló okiratot, Orvosi Kamara tagságáról szóló igazolást, büntetlen előéletet igazoló 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt, vezetői elképzelést.
Lakás biztosított. Kiemelt bérezés.
Pályázatot a Magyar Imre Kórház főigazgató főorvosához (Ajka, Korányi F. u. 1. 8401) kell benyújtani a megjelenéstől számított 30 napon belül.

Küronya Pál dr.
főigazgató főorvos

A **nógrádgárdonyi Megyei Tüdőgyógyintézet** igazgatója (Nógrádgárdony, Kórház út 1.) pályázatot hirdet *1 fő ovos-munkatársi* és *1 fő tüdőgondozó vezető orvosi állás* betöltésére, azonnali belépéssel.
A tüdőgondozó vezető főorvosi állásához tüdőgyógyász szakvizsga és legalább 5 év gyakorlat szükséges.
A pályázathoz csatolandó:
- orvosi diploma
- szakmai önéletrajz
- 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány

Lakás megbeszélés szerint. Bér az érvényes Kjt. szerint. Jelentkezni lehet: Dr. Bajkai Anna igazgatónál Levélcím: 2661 Balassagyarmat Pf. 23. Telefon: 35/370-036

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

Telviran®

aciklovir

400 mg tabletta
200 mg tabletta
5 % krém

ÚJ !

özgyógyellátottak részére
érítésmentesen rendelhető

További információ

EGIS

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

Kérjük olvassa el az alkalmazási előírást!

1999. augusztus 13.
140. évfolyam 33. szám

Orvosi Hetilap

295 Ft

33

99

Transjugularis Intrahepaticus Portosystemás Shunt (TIPS) eljárással szerzett tapasztalataink
Péter Mózes dr., Tóth Judit dr. 1827

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A cathepsinek és a plasminogen activator/inhibitor rendszer viselkedése colorectalis carcinomában
Herszényi László dr., Farinati Fabio dr., Plebani Mario dr., István Gábor dr., Sápi Zoltán dr., Carraro Paolo dr., De Paoli Massimo dr., Naccarato Remo dr., Tulassay Zsolt dr. 1833

ONKOLÓGIAI TANULMÁNYOK

Az mdm-2 (protoonkogén) expresszió klinikai jelentősége hererákokban. Összefüggés a tumorprogresszióval
Bak Mihály dr., Géczi Lajos dr., Institioris Etel dr., Eid Hanna dr., Bodrogi István dr. 1837

KLINIKAI KUTATÁS

Karbonil stressz-metabolitok kimutatása diabetes mellitusban szenvedő betegek vizeletében
Wittmann István dr., Wagner Zoltán dr., Pótó László dr., Wagner László dr., Mazák István dr., Nagy Judit dr. 1841

TÁVOKTATÁS

Dr. Quiz: Internet-kapcsolattal rendelkező orvosi tudásellenőrző programrendszer
Biró Gábor dr., Bukovinszky Anna dr., Martin Dániel 1847

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1851

BESZÁMOLÓK 1870

HÍREK 1872

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1872

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest, Szigetvárad tér 4.

Springer

Markusovszky Alapítvány

ORV. HETIL. HU ISSN 0030-6002 140 (1999) 33 • 1825–1872 • Printed on acid free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica

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

NOVYNETTE®

alacsony ösztrogénnel kombinált dezogesztrel tartalmú filmtabletta

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

REGULON®

dezogesztrel tartalmú filmtabletta

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

„A virágnak megtiltani nem lehet...“!

RICHTER GEDEON RT.

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

Hungarian Medical Journal

August 15., 1999. Volume 140. No. 33.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Our experiences with Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts (TIPS
Péter, M., Tóth, J. 1827

CLINICAL STUDIES

The role of cathepsins and plasminogen activator/inhibitor system in colorectal cancer
Herszényi, L., Farinati, F., Plebani, M., István, G., Sápi, Z., Carraro, P., De Paoli, M., Naccarato, R., Tulassay, Zs. 1833

ONCOLOGICAL STUDIES

The clinical value of mdm-2 expression in testis cancer patiens (Correlation with tumor progression)
Bak, M., Géczi, L., Institioris, E., Eid, H., Bodrogi, I. 1837

CLINICAL RESEARCH

Detection of the carbonyl stress markers in the urine of diabetic patients
Wittmann, I., Wagner, Z., Pótó, L., Wagner, L., Mazák, I., Nagy, J. 1841

TEACHING IN INTERNET

Dr. Quiz: a programme of medical question-databank with Internet access
Biró, G., Bukovinszky, A., Martin, D. 1847

FROM THE LITERATURE 1851

CONGRESS REPORTS 1870

NEWS 1872

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 33. szám – 1999. augusztus 15.

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. 5773
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 – ISSN 0030–6002

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA

Útmutató az Orvosi Hetilap szerzői számára

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

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

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

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

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

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

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

Példák:

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

Casolaro, M. A. Fells, G., Wewers, M. és mtsai: Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-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.

Transjugularis Intrahepaticus Portosystemás Shunt (TIPS) eljárással szerzett tapasztalataink

Péter Mózes dr., Tóth Judit dr.

Debreceni Orvostudományi Egyetem Radiológiai Klinika (igazgató: Péter Mózes dr.)

A TIPS egyre szélesebb körben alkalmazott intervenciós eljárás a portalis hypertensio csökkentésére. Segítségével az oesophagusvarix-vérzés megszüntethető, az újabb vérzés veszélye minimálisra csökken, az ascites megszűnik vagy megkevesbedik. 1995. május és 1998. október között 32 betegben történt meg a beavatkozás. A betegek többsége a Child szerinti B és C típusba tartozott. Az anamnesisben 24 alkoholos cirrhosis szerepelt. Elemezték a shunt működését, a komplikációkat és a túlélést. Huszonhét betegben sikerült a TIPS készítése (84%). A shunt működésének eredményeként a portosystemás nyomásgrádiens átlaga 29 vízcm-ről 13,5 vízcm-re csökkent. Halálos szövődmény nem volt. Két alkalommal acut shunt-thrombosis alakult ki. Az átlagos követési idő 14 hónap. Két betegben 3 éve működik a fistula. Három év alatt két stent functiója szűkült be, kilenc pedig elzáródott. Ezek többsége ismételt intervencióval megoldható volt. Klinikailag manifeszt encephalopathia 2 betegben jött létre. A TIPS a beteg számára a műtétnél kisebb megterhelést és morbiditást jelentő, biztonságos intervenciós radiológiai beavatkozás a portalis hypertensio gyógyításában. Alkalmazásával a portosystemás nyomásgrádiens lényegesen csökken, szabályozható.

Kulcsszavak: transjugularis intrahepaticus portosystemás shunt (TIPS), portalis hypertensio, cirrhosis, stent, portosystemás nyomásgrádiens

Our experiences with Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts (TIPS). The transjugular intrahepatic portosystemic shunt is a relatively new interventional procedure for the treatment of portal hypertension. It helps to stop the hemorrhage from varices. Decreases the risk of rebleeding and the quantity of ascites. 32 patient underwent the intervention from the May of 1995 until October of 1998. Majority of cases belong to Childs'B and C type. In the anamnesis there were 24 alcoholic cirrhosis. Shunt patency, complications and servival were analized. TIPS was successfully placed in 27 patients (84%). Portocaval pressure gradient decreased from 22 mmHg to 10,3 mmHg. There was no treatment related mortality. The average follow up was 14 months. In two patients the stents are patent for 36 months. Two stents became stenotic and there were nine occlusions within three years. Hepatic encephalopathy occured in two cases. The TIPS is a safe, alternative interventional radiological therapy in the cure of portal hypertension without the mortality and morbidity of an open surgical procedure. By the use of TIPS the portosystemic gradient decrease successfully and can be ruled.

Key words: transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS), portal hypertension, cirrhosis, stent, portosystemic pressure gradient

A Transjugularis Intrahepaticus Portosystemás Shunt (TIPS) katéter technikával végzett intervenciós eljárás, amely a műtéti portocavalis shuntképzés mellett alternatívát jelent a portalis hypertensio csökkentése céljára alkalmas eljárások között. A beavatkozás lényege fistulaképzés a máj parenchymájában a v. hepatica és a v. portae rendszere között. A májvénák katéteres megközelítésének módja már a 60-as években ismert volt (6). Ismerjük a májparenchyma viselkedését PTC, PTD során. Ez az előzmény vezette *Röscht és munkatársait* arra (27), hogy kutyában protézist helyezzen a v. hepatica és portae közé. Ez még nem volt tartós működésre alkalmas. A shunt működésének alapfeltétele a stent kifejlesztése volt. A TIPS első klinikai alkalmazásáról *Colapinto,* valamint *Gordon és mtsai* (3, 5) számoltak be. Azóta az eljárás elterjedtté vált, alkalmazásával a súlyos májártalomban szenvedő betegek életminősége javul. A módszer relatíve biztonságos és hatásos (1, 15, 16, 20, 26, 29).

A legfőbb indikáció az oesophagus varicositasból származó vérzés megszüntetése. Erre a célra több módszer áll rendelkezésre pl.: gyógyszeres kezelés, kompressziós tubus, ligatura, sclerotherapia. Ezek az eljárások a vérzést megszüntetik, de a hemodinamikai viszonyok kedvező irányú megváltozását nem eredményezik, így a vérzés újból megismétlődhet. A TIPS javallatai közé sorolhatjuk még a terápiarefracter ascitest (13, 18) és a Budd–Chiari-syndromát (17, 19). Alkalmazható májtranszplantáció előtt is portalis decompressio céljából (9, 11).

A kontraindikációk közé tartozik a v. hepatica és a jobb szívfél közötti nagy nyomásgrádiens, amely oka lehet v. cava inferiort szűkítő májtumor, VCI-t comprimáló nyirokcsomó, VCI-be növő hypernephroma. Relatív kontraindikációt képezhet a v. portae idült thrombosisa, nagy kiterjedésű májdaganat, a. hepatica occlusio. Friss v. portae thrombosist napjainkban már nem soroljuk az ellenjavallatok közé (22), sőt ilyen módon végezzük a localis thrombusoldást.

A coagulatiós rendellenességeket, alacsony albumin szintet a beavatkozás előtt korrigálni kell.

Betegek, módszer

1995. május és 1998. október között 32 betegben (22 férfi, 10 nő) végeztük el a beavatkozást a DOTE Radiológiai Klinikán. A betegek átlagéletkora 50,3 év. A legfiatalabb páciens 22 éves, a legidősebb 79 éves volt. A Child szerinti beosztás alapján az A típusba 9, a B típusba 12, a C típusba 11 beteg tartozott. A portalis hypertensio oka 30 esetben cirrhosis hepatis, amelyből 4 hepatitis, 24 aethylismus talaján alakult ki, 2 pedig biliaris jellegű volt. Két esetben az etiológia nem ismert.

A módszert illetően utalunk korábbi közleményünkre (20). A betegek az angiographiáknál alkalmazott előkészítésben részesültek. A vérzési, véralvadási paramétereket rendezni kell. A 15 secundum körüli PT idő az ideális, amely ha rosszabb, friss fagyasztott plazmával lehet korrigálni. K-vitamin adása is szóba jöhet. Ha a thrombocytaszám kisebb, mint 50 000, akkor thrombocytaszuszpenzió adása javasolt (1).

A fájdalom csillapítására részben helyi érzéstelenítést, részben a beavatkozás kritikus szakaszában iv. analgesiát és sedatiót alkalmaztunk. Az eljárást Angiomed gyártmányú Richter-féle TIPS SET-tel, illetve COOK gyártmányú transjugular intrahepatic portosystemic shunt settel végeztük. A véna jugularist – UH-val történő jelölés után – pungáljuk, majd tágítás után introducert vezetünk be. Centralis vénás nyomást mérünk. Ezután katétert vezetünk egy alkalmas jobb, esetleg kp. vena hepaticába és venogramot készítünk. Speciális tű segítségével a májparenchymát átszúrva a jobb v. portae ág punctiója következik. A vizsgálat ezen fázisában az UH-vezérlés jó szolgálatot tehet (24). Az általunk készített fistulán átvezető drótot, majd katétert juttatunk a v. portaeba. Megmérjük a portarendszerben uralkodó nyomást és direkt portogramot készítünk. A felvételek a varixokat jól ábrázolják, a sclerotisatio megtervezését is szolgálják.

A beavatkozás következő lépése a v. portae és a v. hepatica közötti fistula 8–10 mm-es ballonkatéterrel való tágítása, majd ebbe stent behelyezése. Többségében Cordis gyártmányú Palmaz-Schatz, ritkábban Angiomed gyártmányú Memotherm TIPS stent került alkalmazásra. A shunt anatómiai viszonyait angiogramon ábrázoljuk. A sunt átmérőjét a beteg kora, állapota, a hemodinamikai viszonyok és a varix mérete alapján határozzuk meg. Nagyobb átmérő csökkenti a portocavalis nyomásgrádienst, de növeli az encephalopathia veszélyét.

A harmadik lépés a varixok embolizációja. Ez történhet Histoacryl-Lipiodol keverékkel, vagy Gianturco spirállal.

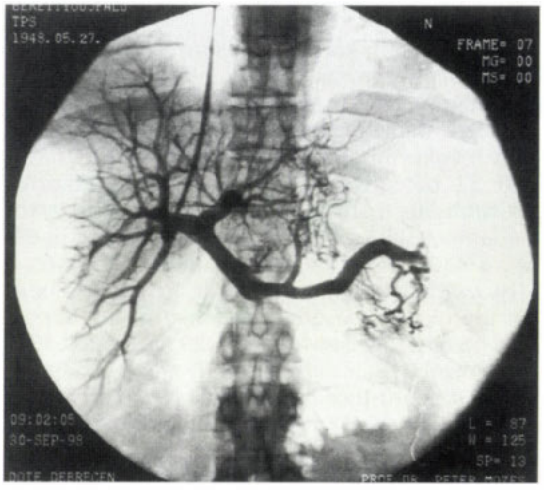
A betegeket a beavatkozás után 24 órán keresztül megfigyeljük, a vitális funkciókat monitorozzuk. Hat óránként Htc-mérés indokolt. Másnap, 3, 6, 9 és 12 hónap múlva kontroll color Doppler-vizsgálat készül. Ezzel a módszerrel jól lehet a shunt functióját monitorozni (12). A betegek 6 hónapig thrombocytaaggregatio-csökkentő tablettát kapnak. A kontroll-vizsgálat jelzi a shunt esetleges szűkületét, amely megoldásra kerül. Így váratlan vérzésre ritkán kerül sor. Varixvérzés esetén color Doppler-vizsgálatot és endoscopiát végzünk. Ezek pozitivitása esetén TIPS revisio jöhet szóba.

A beavatkozás előtt és után az encephalopathia kivizsgálása EEG-vel és megfelelő tesztek alkalmazásával történik.

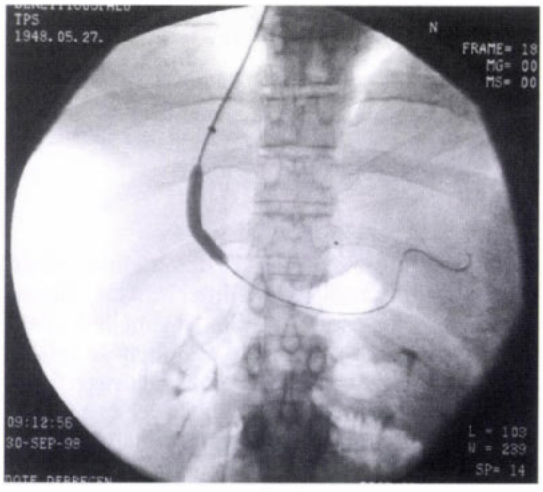
Esetismertetések

1. eset

T. É. 40 éves nőbetegnek többször volt III–IV. stádiumú osesophagus varicositasból származó vérzése. Az elváltozás aethyles cirrhosis hepatis talaján jött létre. Sclerotherapia nem bizonyult hatásosnak, ezért 1997 szeptemberében TIPS készítése történt és a varixok Gianturco spirállal való embolizációja. A beavatkozás lépéseit az *1–5. ábrák* mutatják. A kontroll color Doppler-vizsgálatok során a stent jól működik, hepaticus encephalopathia nem jött létre.



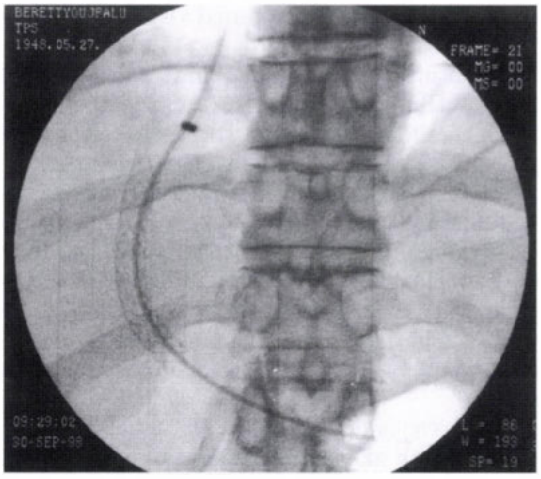
1. ábra: T. É. 40 éves beteg direkt portogramja. Kollateralisok vezetnek az oesophagus irányába



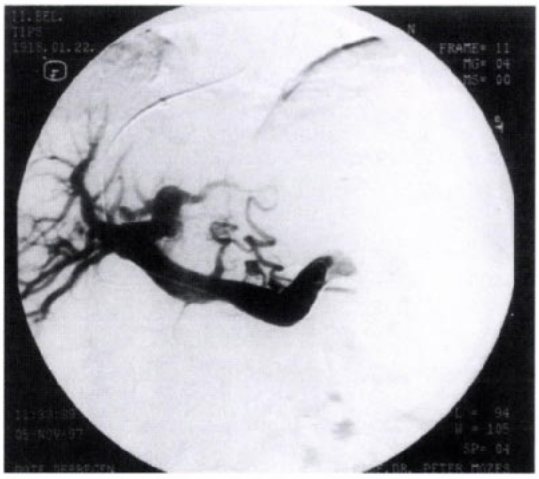
2. ábra: A parenchymában létrehozott fistula tágítása ballonnal

2. eset

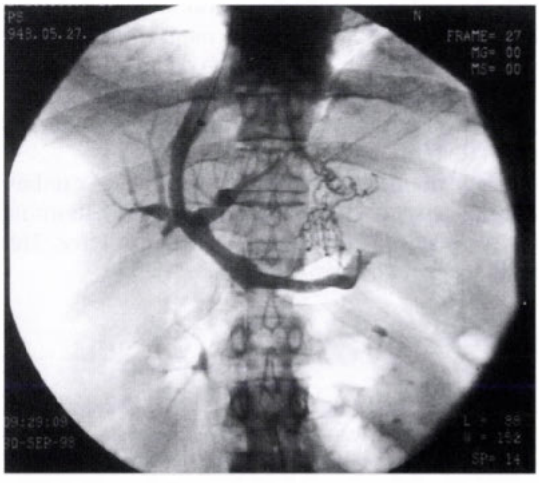
L. A.-né 79 éves nőbeteget ismeretlen eredetű portalis hypertensióval kezelik 1996 óta. Többször volt sclerotherapiára-rezisztens, transfusióra szoruló oesophagusvarix-vérzése. Ezért 1997. novemberben TIPS beavatkozásra került sor *(6., 7. ábra)*. Color Doppler-vizsgálat 3 hónap múlva a stent functiójának beszűkülését, 6 hónap múlva pedig elzáródását mutatta. TIPS revisio történt, amely a



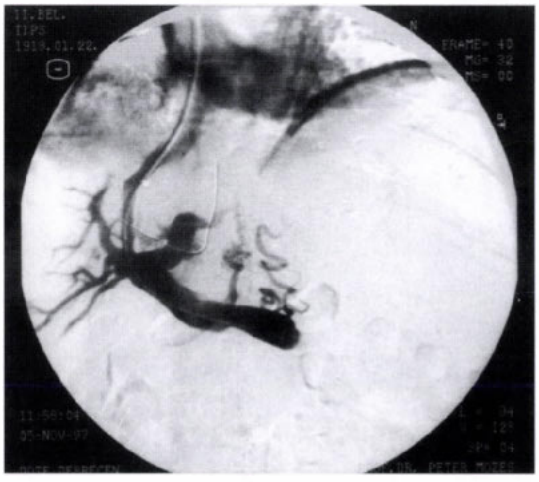
3. ábra: A behelyezett Palmaz–Schatz stent képe



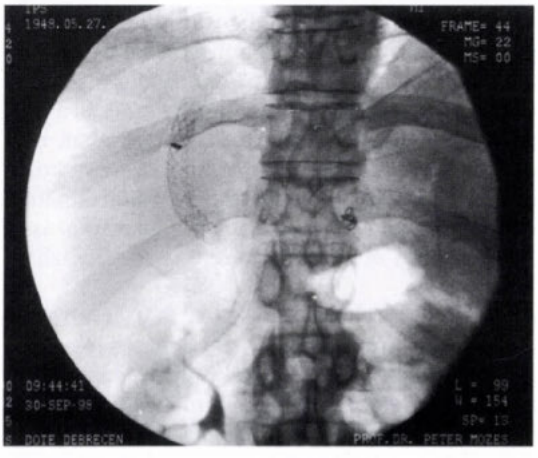
6. ábra: L. A.-né 79 éves beteg splenoportogramja



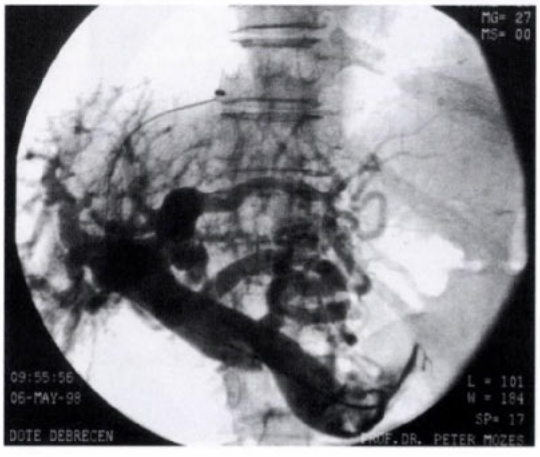
4. ábra: Jól működő TIPS DSA felvétele.
A kontrasztanyag a v. cava inferior felé elfolyik



7. ábra: A behelyezett TIPS jól működik a beavatkozás végén

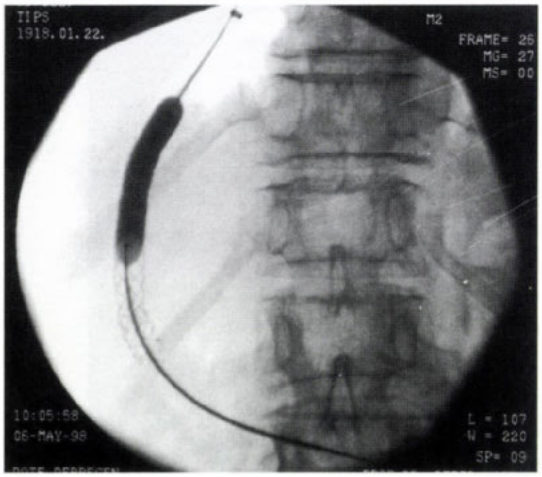


5. ábra: A varixok Gianturco spirállal történő embolisatiója

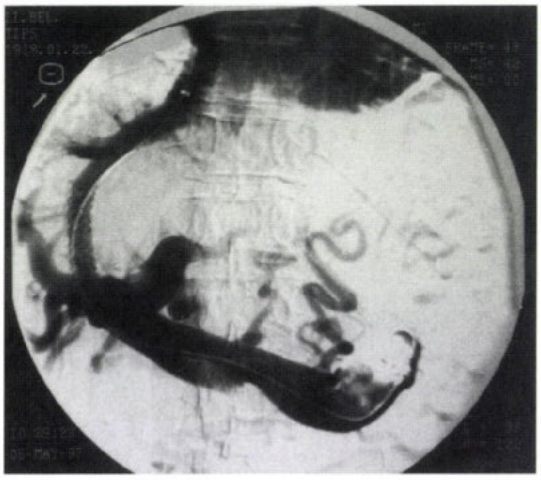


8. ábra: Hathónapos functio után a stent elzáródott, ennek angiographiás képét látjuk

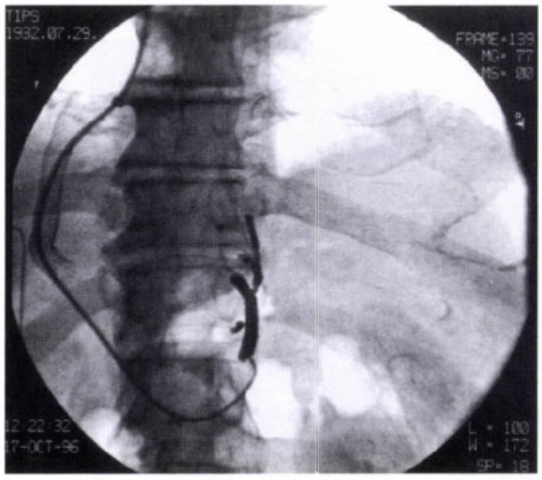
stent occlusióját megerősítette *(8. ábra)*. A recanalisatio során sikerült vezetődróttal átjutni az elzáródáson és katétert behelyezni a shuntbe. Ezután a fistula dilatatiója történt meg 10 mm átmérőjű ballonnal *(9. ábra)*. A kontroll angiographiás képen a stent működése jó *(10. ábra)*. Az azóta eltelt időszakban is kifogástalan a shunt működése a klinikai kép és a color Doppler alapján.



9. ábra: Shuntrevisio során lehetőség volt ballonos tágításra



10. ábra: Kontroll DSA képen a stent functiója jó



11. ábra: Histoacryllal történő varix-embolisatio

Eredmények

A 32 betegből 27-ben (84%) lehetett a shuntképzést kivitelezni. A sikertelenség oka három betegben régi v. portae thrombosis volt. Egy alkalommal a v. jugularis occlusiója és egy esetben az anatómiai viszonyok akadályozták a kivitelezést.

A shuntök átmérője 25 esetben 8 mm, 2 betegben 10 mm volt. Általában egy 4,2 cm, 5,6 cm vagy 7,8 cm hosszú stent alkalmazására került sor, de 10 betegben a kellő hossz elérése érdekében 2 db stentet helyeztünk be teleszkópszerűen. Hét betegben Histoacryllal embolizáltuk a nyelőcső irányába vezető varixokat *(11. kép)*, 4 esetben a varixok mérete Gianturco spirállal történő elzárást igényelt. A portosystemás nyomásgrádiens átlag 29 vízcm-ről átlag 13,5 vízcm-re csökkent.

Mortalitással járó szövődmény nem jött létre. Két alkalommal alakult ki 24 órán belül acut thrombosis a shuntben.

Az átlagos követési idő 14 hónap. Tizenhét betegben jelenleg is működik az első, vagy második alkalommal behelyezett stent, ezek közül három 12, kettő 18 hónap és kettő 3 év óta. Két stent functiója beszűkült, négy shunt 6 hónap, három 1 év, egy 18 hónap, egy pedig 2 év múlva elzáródott. Ezek közül 6 betegbe újabb stent behelyezésével sikerült a portalis hypertensiót megszüntetni, egyikükben azonban 3 hónap múlva újabb occlusio jött létre. Egy alkalommal ki lehetett tisztítani és nagyobb átmérőjűre tágítani a stentet. Két betegben sebészi portocavalis shuntképzés történt.

Klinikailag manifeszt encephalopathiát 2 esetben tapasztaltunk. Kisebb varixvérzés néhány alkalommal előfordult, de életet veszélyeztető nem jött létre. Hét beteg exitált a késői követési szakban.

Megbeszélés

Hazánk lakosságának megbetegedési statisztikájában a májzsugorodás 4%-ot tesz ki. Következménye a portalis hypertensio, amely gyakran oesophagus varicositasból származó vérzéssel jár. Ennek megszüntetésére endoscopos ligatura, sclerotherapia szolgál, azonban a hemodinamikai viszonyokat ez nem állítja helyre. A portalis nyomás csökkentése, így az oesophagusvérzés megszüntetése régebben csak portocavalis shuntképzéssel, viszonylag magas mortalitással járó műtéti úton volt lehetséges (2). A TIPS eljárás, amelyet *Colapinto* (3), ill. *Gordon* (5) alkalmazott először klinikailag, ugyancsak a portalis hypertensio megszüntetését célozza, azonban műtét, altatás elkerülésével. Nagy előnye, hogy a beavatkozás keretében a vérzést okozó varixok is embolizálhatók. A szövődményráta alacsonyabb a sebészi beavatkozással összehasonlítva (10) és a shunt mérete is szabályozható (8).

Standard angiographiás előkészítés és a véralvadási paraméterek, alacsony albumin szint korrekciója után fogadjuk a betegeket. Könnyebb a kivitelezés az ascites beavatkozás előtt néhány nappal (nem frissen) történt lebocsátása után (1). A TIPS elkészítése intervenciós radiológiában jártas radiológust és szakasszisztenciát igényel, megfelelő eszközháttérrel. Sikeres elvégzéséhez számos technikai megoldás ismerete szükséges. Az eljárás időtartama 1–3 óra. Sikeres esetben a portosystemás nyomásgrádiens drámaian csökken (4, 31).

A beavatkozással együtt jár a parenchyma, így bizonyos epeutak és a májartériák sérülése, ez azonban általában szövődményt nem okoz. A szövődmények

között meg kell említenünk az acut és késői komplikációkat, a súlyos komplikációk incidenciája 5–15% (16, 25, 26).

A legsúlyosabb szövődmény a beavatkozással összefüggő halál, amely 1–5% körüli az irodalmi adatok szerint. A mi anyagunkban nem fordult elő. A beavatkozás során kerülni kell a májtok sérülését, ill. a v. portae bifurcatio közeli punctióját, mert ez hemoperitoneum képződéséhez vezethet. Szövődményként arteriobiliaris fistula (14), ill. vena hepatica thrombosis jöhet létre. Ilyen jellegű komplikációnk sem volt.

A leggyakoribb korai szövődmény az acut shunt-thrombosis. Ezzel két betegünkben találkoztunk. Ok lehet, hogy mindkét betegünk a beavatkozás előtt nagy mennyiségű friss fagyasztott plazmát kapott a véralvadási paraméterek rendezése céjából.

Késői komplikáció a stent beszűkülése vagy elzáródása intima hyperplasia, thrombosis miatt. Az irodalomban a legtöbb elzáródás 2 éven belül fordul elő, döntően az első hat hónapban (28). *Rossle* (25) egy éven belül 35% stent-stenosisról és 15% elzáródásról számol be. *Haskal* (7) szerint a stent 6 hónapon belül 75%-ban, 1 éven belül 50%-ban és 2 éven belül 32%-ban átjárható. Előnyös, hogy újabb intervenciós beavatkozással, műtét nélkül másik stent helyezhető be, illetve az eredeti kitisztítható, tágítható (30). Ilyen beavatkozásra 7 betegünkben került sor. A hepaticus encephalopathia (HE) a varixok shunt functiója miatt egyébként is fennállhat. A megbetegedés súlyosbodása nemcsak a TIPS, hanem a műtéti beavatkozásoknak is a velejárója (21, 26). A 65 évnél idősebb életkor és a <10 Hgmm portocavalis nyomásgrádiens prediszponáló tényezők. Törekedni kell a fistula kialakítása során, hogy a nyomásgrádiens nagyobb legyen 10 Hgmm-nél (23). A beteganyagunkban két esetben fordult elő klinikailag manifeszt encephalopathia. Kifejezett HE esetén lehetőség van a stent szűkítésére (8).

Konklúziók

A TIPS a portalis hypertensio megszüntetésében alkalmazható intervenciós eljárás, amellyel elkerülhető a viszonylag nagy morbiditással járó műtéti shuntképzés. A beavatkozás intubációs narcosist nem igényel, a shunt átmérője megválasztható. A beteg néhány napos előkészítést és beavatkozás utáni kezelést igényel. Sikeres kivitelezése esetén a portosystemás nyomásgrádiens lecsökken, a nem embolizált varixok eltűnnek, a vérzés megszűnik. A stent elzáródása esetén annak kitisztítása, tágítása újabb beavatkozással megkísérelhető, illetve újabb stent helyezhető be. Kifejezett hepaticus encephalopathia esetén a stent szűkítésére is van mód. Az eljárás intervenciós radiológiában jártas radiológust, szakasszisztenciát és megfelelő eszközháttért tételez fel.

Köszönetnyilvánítás: Fenti témát az Egészségügyi Minisztérium tárcaszintű kutatási szerződéssel (nyilvántartási száma: 094/POT97), ill. az OTKA (nyilvántartási száma: T25373) támogatja.

IRODALOM: 1. *Aruny, J. E.:* Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. In Handbook of Interventional Radiologic Procedures. Little, Brown and Company, 1996, 170–176. – 2. *Chambers, N. R., Readhead, D. N., Simpkin, K. J. és mtsa:* Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunts: Early clinical experience. Clin. Radiol., 1992, *46,* 166. – 3. *Colapinto, R. F., Stronell, R. D., Birch, S. I. és mtsai:* Creation of an transjugular intrahepatic portosystemic shunt with a Grünzig balloon catheter. Can. Assoc. J., 1982, *126,* 267–268. – 4. *Francois, E., Garcia Pagan, J. C., Bru, C. és mtsai:* Effects of percutaneous intrahepatic portosystemic shunt on splanchnic and systemic hemodinamics in patients with portal hypertension. Gastroenterol Hepatol., 1997, *20,* 1–4. – 5. *Gordon, J. D., Colapinto, R. F., Abecassis, M. és mtsai:* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: A nonoperativ approach to life-threatening variceal bleeding. Can. J. Surg., 1987, *30,* 45–49. – 6. *Hanafee, W., Weiser, M.:* Transjugular percutaneous cholangiography. Radiology, 1967, *88,* 35. – 7. *Haskal, Z. J., Pentecost, M. J., Soulen, M. C. és mtsa:* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt stenosis and revision. Early and midterm results. AJR, 1994, *163,* 439–444. – 8. *Hauenstein, K. H., Haag, K., Ochs, A. és mtsai:* The reducing stent: treatment for transjugular intrahepatic portosystemic shunt-induced refractory hepatic encephalopathy and liver failure. Radiology, 1995, *194,* 175–179. – 9. *John, T. G., Jalan, R., Stanley, A. J. és mtsai:* Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS) insertion as a prelude to orthotopic liver transplantation in patients with severe portal hypertension. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1996, *8,* 1145–1149. – 10. *Kerlan, R. K. jr., LaBerge, J. M., Gordon, R. L. és mtsai:* Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: current status. AJR, 1995, *164,* 1059–1066. – 11. *Lerut, J. P., Laterre, P. F., Goffette, P. és mtsai:* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt and liver transplantion. Transpl. Int., 1996, *9,* 370–375. – 12. *Longo, J. M., Bilbao, J. I., Rousseau, H. P. és mtsai:* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: evaluation with Doppler sonography. Radiology, 1993, *186,* 529–534. – 13. *Martinet, J. P., Fenyves, D., Legault, L. és mtsai:* Treatment of refractory ascites using transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): a caution. Dig. Dis. Sci., 1997, *24,* 161–166. – 14. *Menzel, J., Vestring, T. H., Foerster, E-Ch. és mtsai:* Arterio-biliary fistula after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: A life-threatening complication of the new technique for therapy of portal hypertension. Z. Gastroenterol., 1995, *33,* 255–259. – 15. *Meyer, K. M., Zibari, G. B., McMillan, R. W. és mtsai:* A retrospective study of the efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Am. Surg., 1996, *62,* 76–80. – 16. *Nazarian, G. K., Ferral, H., Bjarnason, H. és mtsai:* Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on quality of life. AJR, 1996, *167,* 963–969. – 17. *Nolte, W., Figulla, H. R., Ringe, B. és mtsai:* TIPS in Budd-Chiari syndrome with portal veint thrombosis. Dtsch. Med. Wochenschr., 1997, *122,* 116–121. – 18. *Ochs, A.:* Current ascites therapy. Schweitz Rundsch Med. Prax., 1997, *86,* 94–97. – 19. *Pelzer, M. Y., Ring, E. J., LaBerge, J. M. és mtsai:* Treatment of Budd-Chiari Syndrome with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. J. Vasc. Interv. Radiol., 1993, *4,* 263–267. – 20. *Péter M.:* Transjugularis intrahepaticus portosytemás shunt. Magyar Radiológia, 1995, *3,* 79–83. – 21. *Pomier, L. G.:* TIPS and encephalopathy. Semin. Liver Dis., 1996, *16,* 315. – 22. *Radosevich, P. M., Ring, E. J., Lassberge, J. mtsai:* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with portal vein occlusion. Radiology, 1993, *186,* 523–527. – 23. *Riggio, O., Merlli, M., Pedretti, G. és mtsai:* Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Incidence and risk factors. Dig. Dis. Sci., 1996, *41,* 578–584. – 24. *Roeren, T., Richter, G. M., Limberg, B. és mtsai:* Ultrasound guided puncture of the portal vein in transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPS). Radiologe, 1996, *36,* 677–682. – 25. *Rossle, M., Haag, K., Blum, H. E.:* The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt: a review of the literature and own experinces. J. Gastroenterol. Hepatol., 1996, *11,* 293–298. – 26. *Rossle, M., Piotraschke, J.:* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt and hepatic encephalopathy. Dig. Dis., 1996, *14,* 12–19. – 27. *Rösch, J., Hanafee, W. N., Snow, H.:* Transjugular portal venography and radiologic portocaval shunt: An experimental study. Radiology, 1969, *92,* 1112–1114. – 28. *Sanyal, A. J., Freedman, A. M., Luketic, V. A. és mtsai:* The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Gastroenterology, 1997, *112,* 889–898. – 29. *Stanley, A. J., Jalan, R., Forrest, E. H. és mtsai:* Longterm follow up of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) for the treatment of portal hypertension: results in 130 patients. Gut, 1996, *39,* 479–485. – 30. *Sterling, K. M., Darcy, M. D.:* Stenosis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: presentation and management. AJR, 1997, *168,* 239–244. – 31. *Zemel, G., Katzen, B. T., Becker, G. J. és mtsai:* Percutaneous transjugular intrahepatic portosystemic shunt. JAMA, 1991, *26,* 390–393.

(Péter Mózes dr., *Debrecen,* Nagyerdei krt. 98. 4012)

Cziffer Endre (szerk.): **Operatív töréskezelés**

A műtéttani szakkönyvet mintegy negyven traumatológus szakember írta. Főbb részei: 1. Történeti, balesetbiztosítási és epidemiológiai vonatkozások. 2. Általános tudnivalók, biomechanika, csontgyógyulás, implantátumok. 3. Törésosztályozások, technikai megoldások, szegezések, kompressziók, külső rögzítés. 4. Törések testtájak és végtagok szerint. 5. Nyílt törések. 6. Gyermekkori törések. 7. Álízületek. 8. Fertőzések, termovízió. 9. Utókezelés, kodifikáció.
A könyvben igen gazdag illusztrációs anyag, mintegy 4000 vonalas ábra, illetve radiológiai és klinikai felvétel szerepel, amely elválaszthatatlan egységet képez a szöveggel.
Ár: 9900,– Ft

Levene–Calnan: **Bőrgyógyászati atlasz**

A könyv a Mosby sikeres Color Atlas of Dermatology kiadványának magyar változata. Könnyen áttekinthető, a 450-nél is több színes fotó mellett csak ábramagyarázó szövegek találhatók. Minden kórkép több változatban is szerepel benne.
Elsősorban bőrgyógyászok számára nélkülözhetetlen a bőrgyógyászati betegségek diagnosztizálására, de ajánljuk belgyógyászoknak, háziorvosoknak is.
Ár: 4900,– Ft

Bitter István: **Szorongásos kórképek**

A szerző arra vállalkozott, hogy a felnőttkori szorongásos kórképek felismeréséhez és kezeléséhez adjon gyakorlati tanácsokat, elsősorban az alapellátásban résztvevőknek. Segítséget nyújt azoknak a szorongással, szomatikus tünetekkel járó betegségeknek a helyes megítéléséhez, amelyek nem vagy csak nehezen sorolhatók be valamelyik diagnosztikus kategóriába.
Ár: 1590,– 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 99/33.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az alábbi köteteket:

..... példányban, ... Ft/db áron,
..... példányban, ... Ft/db áron,
..... példányban, ... Ft/db áron,
..... példányban, ... Ft/db áron.

A megrendelő neve: .....
Címe: .....
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

A cathepsinek és a plasminogen activator/inhibitor rendszer viselkedése colorectalis carcinomában

Herszényi László dr., Farinati Fabio dr.[3], Plebani Mario dr.[4], István Gábor dr.[1], Sápi Zoltán dr.[2], Carraro Paolo dr.[4], De Paoli Massimo dr.[4], Naccarato Remo dr.[3] és Tulassay Zsolt dr.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, II. sz. Belgyógyászati Klinika (intézetvezető: Tulassay Zsolt dr.)
II. sz. Sebészeti Klinika, (intézetvezető: Faller József dr.)[1]
Szent János Kórház, Budapest, Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Bodó Miklós dr.)[2]
Cattedra Malattie Apparato Digerente, Istituto di Medicina Interna, Universitá di Padova, Olaszország (intézetvezető: Naccarato Remo dr.)[3]
Laboratorio Centrale – Istituto di Biochimica Clinica, Universitá di Padova, Olaszország (intézetvezető: Plebani Mario dr.)[4]

A cathepsin B (CATB) és cathepsin L (CATL) (cisztein proteázok), valamint a szerin proteázok közé tartozó urokinase-plasminogen activator (UPA) és 1-típusú inhibitora (PAI-1) fontos szerepet játszanak a tumoros invázió és áttétképzés bonyolult folyamataiban. Kevésbé ismert a fenti proteázok egyidejű viselkedése colorectalis carcinomában. A tanulmány célkitűzése a CATB, CATL, UPA, PAI-1 szöveti antigén-koncentrációinak colorectalis carcinomás és daganatmentes szövetben történő meghatározása volt. Harmincöt colorectalis carcinomás betegből (21 férfi, 14 nő, átlagéletkor 64 év, 46–85 év között) a sebészeti beavatkozás során carcinomás és tumormentes szövetmintát nyertünk. A proteázok szöveti antigén-koncentrációit ELISA módszerrel mértük. A carcinomás szövetet a klasszikus prognosztikai paraméterek függvényében is vizsgáltuk. Szignifikánsan magasabb antigénkoncentrációkat találtunk: 1. a carcinomás szövetben a tumormentes szövethez képest (CATB, CATL, UPA, PAI-1); 2. az áttétet képző daganatokban az áttét nélküli csoporthoz képest (CATB, CATL, UPA, PAI-1); 3. a rosszul differenciált daganatokban a jól differenciált tumorokhoz képest (CATB, UPA, PAI-1); 4. az előrehaladt Dukes stádiumokban (CATB, UPA, PAI-1). A cathepsinek és a plasminogen activator/inhibitor rendszer egyidejű aktivációja arra utal, hogy e két proteáz család fontos szerepet játszik a colorectalis daganat biológiájában és ez különösen érvényes az invázió és áttétképzés folyamataira. A proteázok szöveti koncentrációinak meghatározása a prognózis szempontjából is jelentős lehet.

Kulcsszavak: proteáz, cathepsin, plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, colorectalis carcinoma, prognózis

The role of cathepsins and plasminogen activator/inhibitor system in colorectal cancer. Cysteine proteases [cathepsin B and L (CATB, CATL)] and the serine protease urokinase type plasminogen activator (UPA) with its inhibitor type-1 (PAI-1) are thought to play an important part in coloroectal cancer invasion and metastasis. To our knowledge, however, cathepsins and plasminogen activator/inhibitor system have not been evaluated in the same study. The authors using the ELISA method, determined the protease antigen concentrations in colorectal cancer tissue and in normal tissue distant from tumour, in 35 patients with colorectal cancer. They also evaluated the relationship that these proteases may have with the major histomorphological parameters and tumour staging. Significantly higher antigen levels were found: 1. in cancerous tissue vs. tumour free tissue (CATB, CATL, UPA, PAI-1); in colorectal cancer with vs. without metastasis (CATB, CATL, UPA, PAI-1); 3. in poorly vs. well differentiated tumours (CATB, UPA, PAI-1); 4. in advanced Dukes'stages (CATB, UPA, PAI-1). The simultaneous activation of cathepsins and plasminogen activator/inhibitor system in colorectal cancer confirms their role in colorectal tumor biology and particularly in the process of invasion and metastasis. Our results suggest the possigle prognostic impact of these proteases in colorectal cancer.

Key words: protease, cathepsin, plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, colorectal cancer, prognosis

A proteolitikus enzimek – a tumoros invázió során – fontos szerepet játszanak az extracelluláris mátrix lebontásában (27).

Korábban igazolták, hogy a cisztein proteázok közé tartozó cathepsin B (CATB) és cathepsin L (CATL) fontos tényezők a fenti folyamatban (45). A CATB ugyanakkor aktiválni képes a pro-urokinase-típusú plasminogen activatort is (pro-UPA) (24).

Rövidítések: CATB: cathepsin B; CATL: cathepsin L; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; PA: plasminogen activator rendszer; PAI-1: 1-es típusú plasminogen activator inhibitor; UPA: urokinase típusú plasminogen activator

A plasminogen activatorok (PA) a szerin proteázok közé tartoznak és szerepük van a proteindegradációs folyamatokban. A szöveti-plasminogen activator (tissue-type plasminogen activator, TPA) kulcsenzim a fibrinolitikus kaszkádban, míg az urokinase-típusú plasminogen activator (UPA) az extracelluláris mátrix fehérjéinek plasminfüggő degradációjában játszik fontos szerepet (8). Az aktív UPA a plasminogénnek plasminná történő átalakulását katalizálja, ez utóbbi pedig a metalloproteázok aktivációjára is képes (32).

A PA működését a plasminogen activator inhibitorok ellenőrzik, amelyek a szerin proteázinhibitor (szerpin) családba tartoznak. Az 1-es típusú inhibitor (PAI-1) élet-

tani körülmények között egyaránt bénítja mindkét plasminogen activatort (TPA, UPA) (46). A tumorbiológiában azonban a PAI-1 hatásmechanizmusa nagyon összetett. A PAI-1 egyrészt a malignusan átalakult szövet specifikus fehérjéjeként fogható fel (40), emellett az inhibitor a daganatot megvédheti a környező ép szövet proteolitikus degradáló hatásától (25), továbbá a PAI-1 nagy fontosságú az angiogenesisben, amely a tumoros terjedés egyik alapvető eleme (7, 30).

Számos szolid daganatban, köztük a gyomorrákban, a mért magas proteáz-koncentrációk arra utalnak, hogy a cathepsinek és a PA rendszer fontosak a daganatos invázió és áttétképzés bonyolult folyamataiban (1, 9, 18, 19, 20, 26, 35).

Több tanulmány, köztük a mi munkacsoportunk gyomorrákkal kapcsolatos adatai is, a proteázok prognosztikai szerepét is megerősítik (11, 14, 21, 33, 36, 37).

Néhány tanulmány a colorectalis carcinoma (CRC) esetében is megjelent a cathepsinekkel (41, 42) és a PA rendszerrel kapcsolatban (13, 15, 43, 44).

A CRC immunhisztokémiai vizsgálatai során, különösen az invazív növekedési helyeken, a CATB, UPA és PAI-1 intenzív festődését igazolták (3, 4, 17, 31, 39).

A cathepsineknek és a plasminogen activator/inhibitor rendszernek a daganat inváziójában-áttétképzésében játszott szerepét in vitro tanulmányok is megerősítik, amelyek azt igazolták, hogy az emelkedett proteáz szintek jó korrelációt mutatnak a malignus tumor invazivitásával, metasztatizáló képességével (6, 23, 28, 29, 48).

Tudomásunk szerint azonban a cathepsinek és a plasminogen activator/inhibitor rendszer viselkedését eddig még nem vizsgálták egyazon tanulmányban.

Ezért tanulmányunk fő célkitűzése az volt, hogy a cisztein proteázok [cathepsinek (CATB, CATL)] és a szerin proteáz UPA, valamint a PAI-1 inhibitor szöveti koncentrációit, colorectalis tumoros (carcinoma) és daganatmentes (normális) szövetben, egyazon CRC beteganyagban vizsgáljuk és az eredményeket a klasszikus prognosztikai paraméterek függvényében is tanulmányozzuk.

Beteganyag és módszer

A tanulmányban 35 colorectalis carcinomás (CRC) beteg vett részt (21 férfi, 14 nő, átlagéletkor 64 év, 46–85 év között). A colorectalis sebészeti beavatkozás során daganatos (carcinoma) és a daganat makroszkópos szélétől legalább 10 cm-es távolságból daganatmentes szövetmintát (normális) nyertünk. A szövetmintákat a mérésekig –70 °C-ra lefagyasztottuk. A betegek klinikai és kórszövettani adatait rögzítettük.

A kórbonctani staging során az alábbi paramétereket vizsgáltuk: áttétek jelenléte (n = 19) vagy hiánya (n = 16); a tumorok differenciáltsági foka (grading): jól differenciált G1 (n = 6); közepesen differenciált G2 (n = 23); rosszul differenciált G3 (n = 6).

A daganatokat lokalizáció szerint is osztályoztuk [jobb colonfél tumora: a coecumtól a flexura lienalisig (n = 9); és bal colonfél daganata: a flexura lienalistól az anusig (n = 26)].

A daganat staging a Dukes-féle klasszifikáció (10) és a Turnbull-féle módosítás (47) alapján történt [Dukes A: a daganat a bélfalig terjed (n = 9); Dukes-B: a daganat átterjed a bélfalon, de nem érinti a környéki nyirokcsomókat (n = 7); Dukes-C: daganat regionális nyirokcsomó-metasztázissal (n = 10); Dukes-D: daganat távoli metasztázissal (n = 9)].

A szöveti homogenizálás Teflon homogenizátorban 50–100 mg szövetből történt Tris Tween puffer felhasználásával (0,1M, 0,1% Tween 80, pH 7,5) a korábbi leírásnak megfelelően (36). Centrifugálás után a szupernatánsokat –70 °C-on tároltuk a meghatározásokig. A szöveti homogenizátumok fehérje koncentrációinak meghatározása Bradford módszere alapján történt (2) (Bio-Rad, München, Németország).

A proteázok szöveti antigén-koncentrációit ELISA módszerrel mértük. A CATB, CATL, UPA, PAI-1, ELISA assayk részletes leírása előző közleményeinkben szerepelnek (19, 22, 36). Röviden, a cathepsin immunoassay egy szolid fázisú ELISA módszer (BiAss, Diesen, Németország). A CATB és CATL abszolút koncentrációit egy hétpontos standard görbe révén (0–250 ng/ml) határoztuk meg. A legkisebb detektálható koncentráció CATB esetén 10 ng/ml, CATL esetén pedig 2 ng/ml volt.

Az UPA antigén meghatározás TintElize UPA-ELISA (Biopool, Umea, Svédország) kittel történt. Egy hatpontos standard görbét alkalmazva (0–4 ng/ml). Az UPA legkisebb detektálható koncentrációja 0,1 ng/ml volt.

A PAI-1 antigén koncentráció meghatározása Asserachrom PAI-1 ELISA -val történt (Diagnostica Stago, Asniéres-sur-Seine, Franciaország), ötpontos standard görbe segítségével (0–20 ng/ml), 0,5 ng/ml legkisebb detektálható koncentrációval.

Az inter-assay koefficiens CATB esetében 4,7%, CATL esetében 5,3%, UPA esetében 5,5%, PAI-1 esetében 4,6% volt. Az alábbi intra-assay koefficienseket találtuk: CATB: 3,5%, CATL: 4,4%, UPA: 4,3% és PAI-1: 4,2%.

A szöveti antigén-koncentrációkat ng antigén per mg protein értékben adtuk meg. Az eredmények átlag±standard deviáció (SD) formájában szerepelnek. A statisztikai számítások során Student t-, Mann-Whitney U-, valamint Anowa-one way teszteket alkalmaztunk. A CATB, CATL, UPA, PAI-1 egymás közötti korrelációit standard lineáris regressziós analízis révén vizsgáltuk. A szignifikancia határa $2p<0,05$ volt.

Eredmények

1. A carcinoma és a normális szövetekben mért CATB, CATL, UPA, PAI-1 antigén-koncentrációkat az *1. táblázat* tartalmazza.

1. táblázat: A cathepsinek és a plasminogen activator/inhibitor rendszer colorectalis carcinomás és daganatmentes szövetben (n = 35) (ng/mg protein, átlag ± SD)

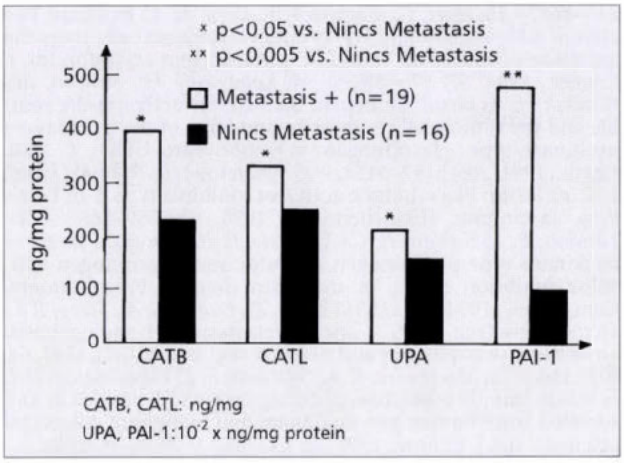
	Carcinoma (n = 35)	Normális (n = 35)	p
CATB	320,00±253,50	194,57±128,24	p<0,01
CATL	292,31±149,38	235,05±66,67	p<0,05
UPA	1,88±1,03	0,33±0,13	p<0,001
PAI-1	3,07±6,07	0,32±0,31	p<0,001

CATB = cathepsin B; CATL = cathepsin L; UPA = urokinase plasminogen activator; PAI-1 = 1-es típusú plasminogen activator inhibitor; Carcinoma = colorectalis tumoros szövet; Normális = daganatmentes szövet

Szignifikánsan magasabb CATB, CATL, UPA, PAI-1 értékeket találtunk a carcinomás csoportban a normális csoporthoz képest.

2. Az áttétet adó colorectalis daganatok (n = 19) esetében szignifikánsan magasabb CATB, CATL, UPA, PAI-1 antigén-koncentrációkat észleltünk az áttét nélküli (n = 16) csoporthoz képest (CATB 396,15±302,93 vs. 229,56±139,55, $p<0,05$; CATL 331,42±191,47 vs. 248,87±47,75, $p<0,05$; UPA 2,13±0,96 vs. 1,57±1,06, $p<0,05$; PAI-1 4,80±7,89 vs 1,01±0,69, $p<0,005$) *(1. ábra)*.

3. A tumordifferenciáció (grading) tekintetében szignifikánsan magasabb CATB, UPA, PAI-1 antigén koncentrációkat mértünk a rosszul differenciált (G3) tumorokban a jól (G1) vagy közepesen (G2) differenciált daganatokhoz képest *(2. táblázat)*.



1. ábra: A cathepsinek és a plasminogen activator/inhibitor rendszer az áttétek függvényében colorectalis carcinomás betegekben (n = 35)

2. táblázat: A cathepsinek és a plasminogen activator/inhibitor rendszer a colorectalis carcinoma differenciáltságának (grading) függvényében (n = 35) (ng/mg protein, átlag ±SD)

	CATB	CATL	UPA	PAI-1
Jól diff. (G1) (n = 6)	325±307	306±90	0,8±0,3	0,4±0,2
Kp. diff. (G2) (n = 23)	261±187	260±55	1,9±1,0	1,7±1,3
Rosszul diff. (G3) (n = 6)	537±339	399±333	2,5±0,8	10,8±12,4
Anowa one-way	F = 3,16 p = 0,04	F = 2,24 p = n. s.	F = 5,32 p = 0,01	F = 8,78 p = 0,0009

CATB = cathepsin B; CATL = cathepsin L; UPA = urokinase plasminogen activator; PAI-1 = 1-es típusú plasminogen activator inhibitor; n. s. = nem szignifikáns; Jól diff. (G1) = Jól differenciált colorectalis carcinoma; Kp. diff (G2) = Közepesen differenciált colorectalis carcinoma; Rosszul diff. (G3) = Rosszul differenciált colorectalis carcinoma

3. táblázat: A cathepsinek és a plasminogen activator/inhibitor rendszer a colorectalis carcinomák Dukes klasszifikációja szerint (n = 35) (ng/mg protein, átlag ±SD)

	CATB	CATL	UPA	PAI-1
Dukes A (n = 9)	171±84	254±56	1,9±1,1	1,1±0,7
Dukes B (n = 7)	307±166	237±34	1,2±0,8	0,8±0,6
Dukes C (n = 10)	296±185	282±48	1,8±0,9	1,9±1,1
Dukes D (n = 9)	507±376	383±272	2,4±0,9	8,0±10,7
Anowa one-way	F = 3,23 p = 0,03	F = 1,76 p = n. s.	F = 2,14 p = n. s.	F = 3,29 p = 0,03

Student t-teszt: Dukes D vs. Dukes B: (UPA: p<0,01)

CATB = cathepsin B; CATL = cathepsin L; UPA = urokinase plasminogen activator; PAI-1 = 1-es típusú plasminogen activator inhibitor; n. s. = nem szignifikáns; Dukes A = Dukes A stádium; Dukes B = Dukes B stádium; Dukes C = Dukes C stádium; Dukes D = Dukes D stádium.

4. A stádiumbeosztás (staging) során Dukes-D esetén mértük a legmagasabb CATB, UPA és PAI-1 a szöveti koncentrációkat *(3. táblázat)*.

5. A standard lineáris regressziós analízis során az alábbi szignifikáns korrelációkat észleltük: CATB és CATL között (korrelációs koefficiens r = 0,59, p = 0,0000001); UPA és PAI-1 között (r = 0,46, p = 0,00000001); CATB és UPA között (r = 0,18, p = 0,04); CATL és UPA között (r = 0,17, p = 0,045); CATL és PAI-1 között (r = 0,19, p = 0,02).

Megbeszélés

A cisztein és szerin proteázokkal kapcsolatos proteolízis döntő jelentőségű a daganat invasiójában-áttétképzésében.

Tanulmányunkban két proteáz család (a cisztein proteáz CATB, CATL, valamint a szerin proteáz UPA, és a PAI-1 inhibitor) egyidejű viselkedését, egyazon colorectalis tumoros beteganyagban tanulmányoztuk.

Az alábbi eredményeink arra utalnak, hogy a cathepsinek és a PA rendszer fontos szerepet töltenek be a CRC progressziójában:

1. a szignifikánsan magasabb CATB, CATL, UPA, PAI-1 értékek az egyazon betegből származó carcinomás szövetben a normális szövethez képest;

2. a szignifikánsan magasabb CATB, CATL, UPA, PAI-1 antigén-koncentrációk az áttétet adó colorectalis daganatok esetében;

3. a szignifikánsan magasabb CATB, UPA, PAI-1 antigénkoncentrációk a rosszul differenciált (G3) tumorokban;

4. a magas CATB, UPA és PAI-1 szöveti koncentrációk szignifikáns összefüggése az előrehaladt Dukes-stádiumokkal;

5. a cathepsin (CATB, CATL) és az UPA és PAI-1 koncentrációk egymás közötti szignifikáns korrelációja megerősíti azt, hogy ezen két proteáz család CRC esetében egyidejűleg aktiválódik (24).

Eredményeinknek fontos biológiai és klinikai jelentősége van. Az utóbbi évtizedben, a pre- és posztoperatív orvosi kezelés jelentős fejlődése ellenére, a CRC prognózisa csak kis mértékben javult. Igen hasznos lenne, ha a klinikusok számára újabb prognosztikai tényezők állnának a rendelkezésre, amelyek révén könnyebben ki lehetne választani azon CRC betegeket, akiknél valóban nélkülözhetetlen lenne az adjuváns vagy a neoadjuváns kezelés.

A Dukes stádium a legelterjedtebben alkalmazott colorectalis prognosztikai rendszer. Számos közlemény CRC esetében újabb paraméterek prognosztikai szerepére hívja fel a figyelmet, mint amilyenek a daganatos DNS index és ploiditás, a vascularis invasio, a necrosis foka, a nyák-, vagy a szerotonintermelés (5, 16, 38).

Eredményeink azt mutatják, hogy az általunk vizsgált szöveti proteázok, különösen a CATB, UPA és PAI-1 igen érzékeny prognosztikai tényezők lehetnek CRC esetében.

A szöveti proteázok meghatározása azzal a jelentős előnnyel járhat, hogy már preoperatív szakban, tehát még a Dukes staging előtt, fontos prognosztikai információkkal szolgálhat a belgyógyász, sebész, valamint onkológus számára.

A cathepsinek és a plasminogen activator rendszer a közeljövőben akár újabb terápiás lehetőségeket is nyújthatnak, egyrészt közvetlenül a cathepsinek (48) és az UPA bénítása révén (34), másrész, közvetett módon, az UPA receptorának blokkolásával (12).

Összefoglalásképpen tanulmányunk azt igazolja, hogy colorectalis carcinomában a cathepsinek és a plasminogen activator/inhibitor rendszer egyidejűleg aktiválódnak és igen fontos tényezők a CRC biológiájában, különösen a tumoros invázióban és az áttétképzésben. Eredményeink arra utalnak, hogy a szöveti proteázok új, klinikailag hasznos prognosztikai tényezők lehetnek a colorectalis daganatokban.

A közlemény részben a „Bolyai János Tudományos Ösztöndíj" és a Népjóléti Minisztérium Tudományos Pályázat (ETT-T01 003/97) támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Bouchet, C., Spyratos, F., Martin, P. M. és mtsa:* Prognostic value of urokinase-type plasminogen activator (UPA) and plasminogen activator inhibitors PAI-1 and PAI-2 in breast carcinomas. Br. J. Cancer, 1994, *69,* 398–405. – 2. *Bradford, M. A.:* Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilising the principle of protein-dye binding. Anal Biochem., 1976, *72,* 248–254. – 3. *Buo, L., Meling, G. I., Karlsrud, T. S. és mtsai:* Antigen levels of urokinase plasminogen activator and its receptor at the tumor-host interface of colorectal adenocarcinomas are related to tumor aggressiveness. Hum. Pathol., 1995, *26,* 1133–1138. – 4. *Campo, E., Munoz, J., Miquel, R. és mtsai:* Cathepsin B expression in colorectal carcinomas correlates with tumor progression and shortened patient survival. Am. J. Pathol., 1994, *145,* 301–309. – 5. *Cohen, A. M., Tremiterra, S., Candela, F. és mtsai:* Prognosis of node-positive colon cancer. Cancer (Phila), 1991, *67,* 1859–1861. – 6. *Corticchiatto, O., Cajot, J. F., Abrahamson, M. és mtsai:* Cystatin and cathepsin B in human colon carcinoma: expression by cell lines and matrix degradation. Int. J. Cancer, 1992, *52,* 645–652. – 7. *Cubellis, M. V., Wun, T. C., Blasi, F.:* Receptor-mediated internalisation and degradation of urokinase is caused by its specific inhibitor PAI-1. EMBO J., 1990, *9,* 1079–1085. – 8. *Dano, K., Andreasen, P. A., Grondahl-Hansen, J. és mtsai:* Plasminogen activators, tissue degradation and cancer. Adv. Cancer Res., 1985, *44,* 139–266. – 9. *Duffy, M. J., Reailly, D., O'Sullivan, C. és mtsai:* Urokinase-plasminogen activator, a new and independent prognostic marker in breast cancer. Cancer Res., 1990, *50,* 6827–6829. – 10. *Dukes, C. E.:* The classification of cancer of the rectum. J. Pathol., 1932, *35,* 323–332. – 11. *Farinati, F., Herszényi, L., Plebani, M. és mtsai:* Increased levels of cathepsin B and L, urokinase-type plasminogen activator and inhibitor type-1 as an early event in gastric carcinogenesis. Carcinogenesis, 1996, *12,* 2581–2587. – 12. *Fazioli, F., Blasi, F.:* Urokinase-type plasminogen activator and its receptor: new target for anti-metastatic therapy? Trends Pharmacol. Sci., 1994, *15,* 25–29. – 13. *Ganesh, S., Sier, C. F. M., Griffioen, G. és mtsai:* Prognostic relevance of plasminogen activators and their inhibitors in colorectal cancer. Cancer Res., 1994, *54,* 4065–4071. – 14. *Ganesh, S., Sier, C. F. M., Heerding, M. H. és mtsai:* Prognostic value of the plasminogen activation system in patients with gastric carcinoma. Cancer, 1996, *77,* 1035–1043. – 15. *Ganesh, S., Sier, C. F. M., Heerding, M. H. és mtsai:* Contribution of plasminogen activators and their inhibitors to the survival prognosis of patients with Dukes' stage B and C colorectal cancer. Br. J. Cancer, 1997, *75,* 1793–1801. – 16. *Giaretti, W., Danova, M. M., Geido, E. és mtsai:* Flow cytometric DNA index in the prognosis of colorectal cancer. Cancer (Phila), 1991, *67,* 1921–1927. – 17. *Grondahl-Hansen, J., Ralfkier, E., Kirkeby, L. T. és mtsai:* Localization of urokinase plasminogen activator in stromal cells in adenocarcinomas of the colon in humans. Am. J. Pathol., 1991, *138,* 111–117. – 18. *Grondahl-Hansen, J., Christensen, I. J., Rosenquist, C. és mtsai:* High levels of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in cytosolic extracts of breast carcinomas are associated with poor prognosis. Cancer Res., 1993, *53,* 2513–2521. – 19. *Herszényi L., Plebani M., Carraro P. és mtsai:* A katepszin B és a katepszin L viselkedése és szerepe a gyomorrákban. Orv. Hetil., 1995, *136,* 1315–1318. – 20. *Herszényi, L., Plebani, M., Cardin, R. és mtsai:* The role of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in gastric cancer. Acta Physiol. Hung., 1995, *83,* 213–221. – 21. *Herszényi L., Farinati F., Plebani M. és mtsai:* Cisztein- és szerin-proteázok prognosztikai jelentősége gyomorrákban. Orv. Hetil., 1996, *137,* 1637–1641. – 22. *Herszényi, L., Plebani, M., Carraro, P. és mtsai:* Impaired fibrinolysis and increased protease levels in gastric and duodenal mucosa of patients with active duodenal ulcer. Am. J. Gastroenterol., 1997, *5,* 843–847. – 23. *Huet, G., Zerimech, F., Dieu, M. C. és mtsai:* The state of differentiation of HT-29 colon carcinoma cells alters the secretion of cathepsin D and of plasminogen activator. Int. J. Cancer., 1994, *57,* 875–882. – 24. *Kobayashi, H., Schmitt, M., Goretzki, L. és mtsai:* Cathepsin B efficiently activates the soluble and the tumor cell receptor-bound form of the proenzyme urokinase-type plasminogen activator (pro-UPA). J. Biol. Chem., 1991, *266,* 5147–5152. – 25. *Kristensen, P., Pyke, C., Lund, L. R. és mtsai:* Plasminogen activator inhibitor type-1 in Lewis lung carcinoma. Histochemistry, 1990, *93,* 559–566. – 26. *Landau, B. J., Kwaan, H. C., Verrusio, E. N.:* Elevated levels of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type-1 in malignant human brain tumors. Cancer Res., 1994, *54,* 1105–1108. – 27. *Liotta, L. A., Steeg, P. S., Stetler-Stevenson, W. G.:* Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. Cell, 1991, *64,* 327–136. – 28. *Maciewicz, R. A., Wardale, R. J., Etherington, D. J. és mtsai:* Immunodetection of cathepsin B and L present in and secreted from human pre-malignant and malignant colorectal cell lines. Int. J. Cancer., 1992, *52,* 645–652. – 29. *Marutsuka, K., Suzumiya, J., Kataoka, H. és mtsai:* Correlation between urokinase-type plasminogen activator production and the metastatic ability of human rectal cancer cells. Invasion Metastasis, 1991, *11,* 181–191. – 30. *Montesano, R., Pepper, M. S., Mohlesteilein, U. és mtsai:* Increased proteolytic activity is responsable for the aberrant morphogenetic behaviour of endothelin cells expressing the middle T-oncogene. Cell, 1990, *62,* 435–445. – 31. *Mulcay, H. E., Duffy, M. J., Gibbons, D. és mtsai:* Urokinase-type plasminogen activator and outcome in Dukes'B colorectal cancer. Lancet, 1994, *344,* 583–584. – 32. *Murphy, G., Atkinson, S., Ward, R. és mtsai:* The role of plasminogen activators in the regulation of connective tissue metalloproteinases. Ann. New York Acad. Sci., 1992, *667,* 1–12. – 33. *Nekarda, H., Schmitt, M., Ulm, K. és mtsai:* Prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in completely resected gastric cancer. Cancer Res., 1994, *54,* 2900–2907. – 34. *Ossowski, L., Russo-Payne, H., Wilson, E. L.:* Inhibition of urokinase-type plasminogen activator by antibodies: the effect on dissemination of a human tumor in the nude mouse. Cancer Res., 1991, *51,* 274–281. – 35. *Pedersen, F., Brünner, N., Francis, D. és mtsai:* Prognostic impact of urokinase, urokinase receptor and type 1 plasminogen activator inhibitor in squamous and large lung cancer tissue. Cancer Res., 1994, *54,* 4671–4675. – 36. *Plebani, M., Herszényi, L., Cardin, R. és mtsai:* Cysteine and serine proteases in gastric cancer. Cancer, 1995, *76,* 367–375. – 37. *Plebani, M., Herszényi, L., Carraro, P. és mtsai:* Urokinase-type plasminogen activator receptor in gastric cancer: tissue expression and prognostic role. Clin. Exp. Metastasis, 1997, *15,* 418–425. – 38. *Ponz de Leon, M., Sant, M., Micheli, A. és mtsai:* Clinical and pathologic prognostic indicators in colorectal cancer. Cancer (Phila), 1992, *69,* 626–635. – 39. *Pyke, C., Kristensen, P., Ralfkier, E. és mtsai:* Urokinase-type plasminogen activator is expressed in stromal cells and its receptor in cancer cells at invasive foci in human colon carcinomas. Am. J. Pathol., 1991, *138,* 1059–1067. – 40. *Reilly, D., Christensen, L., Duch, M. és mtsai:* Type-1 plasminogen activator inhibitor in human breast carcinomas. Int. J. Cancer, 1992, *50,* 208–214. – 41. *Sheahan, K. S., Shuja, S., Murnane, M. J.:* Cysteine protease activities and tumor development in human colorectal carcinoma. Cancer Res., 1989, *49,* 3809–3814. – 42. *Shuja, S., Sheahan, K. S., Murnane, M. J.:* Cystine endopeptidase activity levels in normal human tissues, colorectal adenomas and carcinomas. Int. J. Cancer, 1991, *49,* 341–346. – 43. *Sier, C. F. M., Vloedgraven, H. J. M., Ganesh, S. és mtsai:* Inactive urokinase and increased levels of its inhibitors type 1 in colorectal cancer liver metastasis. Gastroenterology, 1994, *107,* 1449–1456. – 44. *Sim, P. S., Stephens, R. W., Fayle, D. R. H. és mtsa:* Urokinase-type plasminogen activator in colorectal carcinomas and adenomatous polyps; quantitative expression of active and proenzyme. Int. J. Cancer, 1988, *42,* 483–488. – 45. *Sloane, B. F.:* Cathepsin B and cystatins: evidence for a role in cancer progression. Semin. Cancer Biol., 1990, *1,* 137–152. – 46. *Sprengers, E. D., Kluft, C.:* Plasminogen activator inhibitors. Blood, 1987, *69,* 381–387. – 47. *Turnbull, R. B., Kyle, K., Watson, F. R. és mtsa:* Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation on the survival rates. Ann. Surg., 1967, *166,* 420–427. – 48. *Van der Stappen, J. W. J., Williams, A. C., Maciewicz, R. A. és mtsai:* Activation of cathepsin B, secreted by colorectal cancer cell line requires low pH and is mediated by cathepsin D. Int. J. Cancer, 1996, *67,* 547–554.

(Herszényi László dr., *Budapest,* Pf. 277. 1444)

Az mdm-2 (protoonkogén) expresszió klinikai jelentősége hererákokban. Összefüggés a tumorprogresszióval

Bak Mihály dr.[1], Géczi Lajos dr.[2], Institioris Etel dr.[3], Eid Hanna dr.[1] és Bodrogi István dr.[3]

Országos Onkológiai Intézet, Budapest, Citopatológiai Osztály (osztályvezető: Bak Mihály dr.)[1]
Kemoterápia C és Klinikai Farmakológiai Osztály (osztályvezető: Bodrogi István dr.)[2]
Biokémiai osztály (osztályvezető: Kremmer Tibor dr.)[3]

Germinalis sejtes hererákos betegek szövetmintáiban az mdm-2 protoonkogén fehérje jelenlétét vizsgálták és összefüggést kerestek a kórszövettani típus, a p53, a metasztatizáló képesség és klinikai stádium között. 81 hererákban az mdm-2 jelenlétét monoklonális antitesttel immunhisztokémia és Western blot módszerekkel határozták meg. 45 (55,6%) esetben észleltek mdm-2 pozitív reakciót. Az mdm-2 megjelenése gyakoribb volt nemseminomákban, mint seminomatosus tumorokban ($p = 0,0007$). Az mdm-2 pozitív tumorok száma magasabb volt a metasztázist képező esetekben, mint az áttét nélküliekben ($p = 0,011$). Az mdm-2 expresszió szignifikánsan többször fordult elő az előrehaladott (II/B, II/C és III), mint a korai (I és II/A) esetekben ($p = 0,0098$). Az mdm-2 megjelenése a három stádiumban is eltért ($\chi^2 = 0,0386$), a stádiumok előrehaladtával előfordulása növekszik. 32 tumor Western blot-vizsgálatakor (90 kd, p 90) 22 (68,8%) daganat volt pozitív. Az mdm-2 jelenléte hererákokban az agresszív tumorok alcsoportjainak elkülönítését és a disszeminációra, relapszusra hajlamos betegek adjuváns kemoterápiára történő kiválasztását segítheti elő.

Kulcsszavak: mdm-2, immunohisztokémia, Western blot, klinikai stádium, hererák

The clinical value of mdm-2 expression in testis cancer patients (Correlation with tumor progression). To determine whether mdm-2 protein level is aberrant in germ cell testicular tumors (GCTT) and if so, what is the relationship between mdm-2 overexpression and other disease parameter including histologic subtypes, p53 status, metastatic potential, and clinical stage, 81 testicular germ-cell tumors were screened for their mdm-2 expression at the protein levels using immunohistochemistry (IHC) and Western blot (WB) analysis. Overall, in this study 45 (55.6%) tumors showed positive mdm-2 nuclear immunoreactivity. The incidence of mdm-2 immunostaining was significantly higher ($p = 0.0007$) in non-seminomas (NSGCT) than in seminomas (S). The frequency of positive tumor was higher in tumors from metastatic patients than in tumors of patients free from metastasis ($p = 0.011$). Mdm-2 expression was detected significantly more frequently in tumors of advanced stages, i. e. II/B, II/C, and III versus tumors of early stages (I and II/A) ($p = 0.0098$). A significant difference could be estabilished between the three stages of disease and the expression of mdm-2 ($\chi^2 = 0.0386$), namely the incidence of mdm-2 expression increased with an advanced stage. Using Western blotting 22 (68.8%) out of 32 tumors overexpressed the mdm-2 oncoprotein of 90 kd (p90). Mdm-2 expression as detected by immunostaining may provide a reliable prognostic tool to subgroup of patients with more aggressive GCTT.

Key words: mdm-2, immunohistochemistry, Western blot, clinical stage, testis cancer

Az mdm-2 (murine double minute) gént Balb/c 3T3 egérből származó fibroblasztsejtekből izolálták (2). Mdm-2-vel transzfektált normál Rat-2 vagy NIH3T3 sejteket nude egerekbe oltották és ezt követően szolid xenograft daganat fejlődött ki, amely e gén protoonkogén voltát feltételezte (8). További tanulmányok kimutatták, hogy az mdm-2 azokban a sejtekben amelyekben megjelenik fokozza a tumornövekedést azáltal, hogy a vad típusú p53 tumorszuppresszor funkciót megszünteti (17), amelynek a p53 által közvetített apoptózis gátlása lehet a következménye (3, 25). Ez az észlelés azt jelenti, hogy azok a daganatok, amelyek nagy mértékben expresszálják az mdm-2-t a kemoterápia során kevésbé hajlamosak apoptózisra, ennek következtében kemorezisztensek.

Klinikai tanulmányok bizonyították, hogy humán sarcomákban az mdm-2 kromoszomális része károsodott (20). Hasonló megfigyeléseket közöltek emlőrákokban, leukémiában (1, 15), agytumorokban (22), és a nem kissejtes tüdőrákokban (16). Fontos megfigyelés volt, hogy osteosarcomás betegekben az mdm-2 génamplifikációt gyakrabban figyelték meg metasztatikus vagy kiújult tumorokban, mint a primer daganatban (13). Ez a tény az mdm-2 megjelenését a rákbetegségek előrehaladott stádiumaiban teszi fontossá. *Bueso-Ramos és mtsai* (1996) az mdm-2 emelkedett expressziója és az emlőrák agresszív klinikai lefolyása (nuclearis grading), valamint a gyakoribb metasztázis megjelenése között talált szignifikáns összefüggést (1). Lágyrésztumorok vizsgálatakor az emelkedett mdm-2 érték e daganatok rendkívül kedvezőtlen kórlefolyásával állt összefüggésben (4).

Hererákokkal kapcsolatban ez ideig mdm-2 génamplifikációs vizsgálatok történtek, de fehérjeszinten nincs adat. Ezért dolgozatunkban 81 GCTT-ban immunhisztokémia és Western-blot módszerrel az mdm-2 gén fehérjetermék jelenlétét vizsgáltuk. Összefüggést kerestünk továbbá az mdm-2 és a kórszövettan, a p53 status, a metasztatikus képesség és a klinikai stádium között.

Betegek és módszer

A tumorok 81 semicastratióból származtak, amelyeket az Országos Okológiai Intézetben, a Péterfy S. u. Kórházban és az ORFI-ban végeztek. A betegek a sebészeti beavatkozás előtt sem radio-, sem kemoterápiás kezelést nem kaptak, az átlagos követés 32 hónap volt (6–72 hónap). Az átlagos életkor 30 év (15–70 év). A tumorok egy részét folyékony nitrogénben fagyasztottuk és a feldolgozásig –80 °C hőmérsékleten tároltuk másik részét formalinban fixáltuk és paraffinba ágyaztuk be.

A kórszövettani vizsgálatok során a metszeteket haemotoxyllin-eozinnal festettük meg. A stádiumbeosztás a TNM klasszifikáció és az UICC (1), ill. a markervizsgálatok (alfa-foetoprotein, béta human choriogonadotropin) és más klinikai ismérvek alapján történt. Az I. stádiumba (a tumor lokalizált, nyirokcsomó-áttét nincs) 37 beteg, 18 beteg a II. stádiumba (regionális vagy retroperitonealis metasztázis) és a 26 beteg a III. stádiumba (távoli áttét) tartozott. A hererákok kórszövettani beosztását a WHO, ill. *Mostofi* (18) nyomán végeztük, amely szerint 26 seminomát (S) és 55 non-seminomatosus germinialis sejtes tumort (NSGCT) diagnosztizáltunk. Ez utóbbi csoportba 9 embrionális carcioma (EC), 2 yolk sac differenciációt (YS) mutató tumor, 6 teratoma (T), és 38 kevert tumor tartozott.

Az mdm-2 géntermék meghatározása

Az mdm-2 meghatározását és mindezek eredményeinek értékelését a streptavidin biotin alkalikus foszfatáz immunhisztokémiai és a Western-blot kvantitatív molekuláris pathologiai analízissel végeztük (14), amelyet korábbi munkáinkban részletesen ismertettünk (6, 7).

Az adatok statisztikai elemzésére a Fisher-féle egzakt tesztet és a χ^2-próbát alkalmaztuk.

Eredmények

Az mdm-2 expresszió kimutatása (immunhisztokémia)

Az mdm-2 és a szövettani típus

81 primer hererák közül 47 (58%) eset negatív (–), 34 (42%) pedig pozitív (+) festődést mutatott *(1. táblázat)*. A pozitív festődés kizárólag a tumorsejtek magjában jelentkezett, csak ritka kivétellel észleltünk néhány sejtben halvány citoplazmatikus festődést. Kórszövettanilag valamennyi teratoma *(1. ábra)*, yolk sac tumor és choriocarcinoma az mdm-2-val kifejezett festődést mutatott. 5%-nál több sejtben pozitív reakciót 26 seminoma (S) közül 4 (11,7%) és 55 NSGCTT közül 30 (54,5%) tumor mutatott *(1. táblázat)*. Az mdm-2 immunpozitivitás megjelenése NSGCT-ban szignifikánsan (0,0007) magasabb volt mint seminomákban.

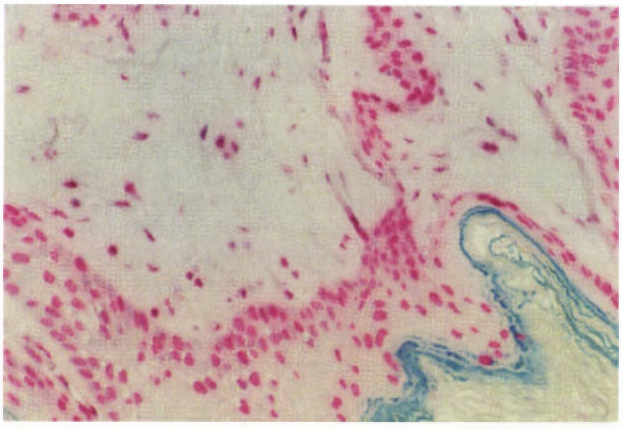
Az mdm-2 és metasztázis

37 I. stádiumú tumor közül 10 (27%) volt mdm-2 pozitív, valamennyi I/B csoportba tartozott és 8 esetben daganatos érinvázió volt kimutatható *(2. táblázat, 2. ábra)*. 44 áttétet képező daganat közül 24 (54,5%) az antimdm 2-vel pozitív festődést adott. Az mdm-2 expresszió gyakrabban fordult elő azokban a betegekben akikben metasztázist észleltünk mint az áttét nélküliekben ($p = 0{,}011$).

1. táblázat: Összefüggés az mdm-2 expresszió és kórszövettani típus között

Kórszövettan	mdm-2 expresszió		
	mdm-2(–)	mdm-2 (+)	össz. eset
Seminoma	22	4	26
Non-seminoma	25	30	55
Összes eset	47	34	81

Fisher teszt $p = 0{,}0007$

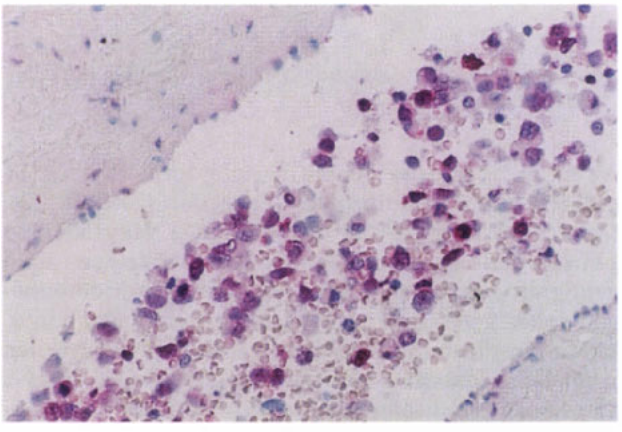


1. ábra: Teratoma. III. stádium. Nuclearis pozitív (piros) mdm-2 festődés. Immunalkalikus foszfatáz (× 123)

2. táblázat: Összefüggés az mdm-2 expresszió és az áttétképződés között

	mdm-2 expresszió		
	mdm-2(–)	mdm-2 (+)	össz. eset
Nincs metasztázis	27	10	37
Metasztázis	20	24	44
Összes eset	47	34	81

Fisher teszt $p = 0{,}011$



2. ábra: Seminoma. I/B stádium. Nuclearis pozitív festődés az érbe tört tumorsejtek magjaiban. Immunalkalikus foszfatáz (× 325)

Az mdm-2 és a klinikai stádium

Az mdm-2 pozitív testis rákok aránya I. stádiumban 27%, II. stádiumban 50% és a III. stádiumban 57% *(3. táblázat)*. Az mdm-2 megjelenés a három stádium különbségét illetően szignifikáns (χ^2 = 0,0386), vagyis mdm-2 incidencia a stádiumok előrehaladásával is szignifikáns. A hererákok a korai stádiumban (I, II/A) 49-ből 15 (30,6%) esetben pozitívak, míg az előrehaladott esetek (II/B, II/C, III) közül 32-ből 19 (59,4%) expresszálja az mdm-2 fehérjét *(4. táblázat)*. Ez a különbség is szignifikáns (p = 0,0098).

3. táblázat: Összefüggés az mdm-2 immunreaktivitás és a klinikai stádium között

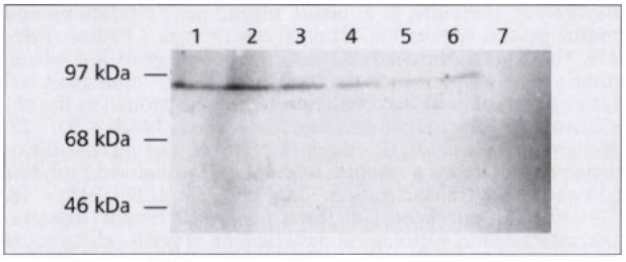
Stádium	mdm-2 expresszió		
	mdm-2(–)	mdm-2 (+)	össz. eset
I. stádium	27	10	37
II. stádium	9	9	18
III. stádium	11	15	26
Összes eset	47	34	81

χ^2 = 0,0386

4. táblázat: Összefüggés az mdm-2 expresszió és a GCTT-os betegek stádiumai között

Stádium	mdm-2 expresszió		
	mdm-2(–)	mdm-2 (+)	össz. eset
Korai stádium (I/A és I/B)	34	15	49
Késői stádium (II/B, II/C és III)	13	19	32
Összes eset	47	34	81

Fisher teszt p = 0,0098



3. ábra: mdm-2 p90 fehérje kimutatása. Western blot módszer.
1. oszlop: myxofibrosarcoma, (pozitív kontroll) + (Denz csík az oszlopban),
2. oszlop: vegyes tumor (EC, T, CC); +
3. oszlop: vegyes tumor (S, EC, T); +
4. oszlop: embrionális carcinoma; +
5. oszlop: seminoma+
6. oszlop: teratocarcinoma+
7. oszlop: human placenta, (negatív kontroll) – (Denz csík az oszlopban nem látható)

Az mdm-2 meghatározás Western blot módszerrel

Az mdm-2 protein a 32 hererákos szövetmintából 22 (68,8%)-ben emelkedett értéket mutatott *(3. ábra)*. Az immuno blot mdm-2 értékeket az immunhisztokémia adataival összehasonlítva megállapítottuk, hogy 22 Western blot pozitív esetből 14 (63,6%) esetben immunhisztokémiai vizsgálattal is pozitivitást észleltünk. Tehát 8 mdm-2-re immunhisztokémiai vizsgálattal negatív tumor molekuláris módszerrel ugyanazon géntermékre pozitívnak bizonyult. Ezzel szemben 5 tumorszövet Western blot eljárással mdm-2 negatív és immunhisztokémia pozitív eredményt adott. A további 5 eset mindkét módszerrel mdm-2 negatív lett.

Megbeszélés

Az mdm-2 gén jelenlétéről GCTT-ban két tanulmány számol be. *Strohmeyer és mtsai* (1993) 40 beteg heretumorát vizsgálta dot blot módszerrel, de génamplifikációt egyetlen egy esetben sem tudott kimutatni (24). Ezzel szemben *Riou és mtsai* (1995) 25 hererákos beteg szövetmintáiban az mdm-2 génamplifikáció mellett a transzkripciót is vizsgálta (23). Érdekes módon az összes hererák 12%-ában génamplifikációt, míg a 5,5 Kb mRNS valamennyi tumorban és néhány ép hereszövetben is kimutatható volt. Ezen eredmények alapján felmerül a kérdés, vajon azokban a tumorokban amelyekben nagy mértékben expresszált az mdm-2 mRNS, szintén nagymértékben expresszált-e az mdm-2 fehérje is, amely azután a vad típusú p53 fehérje inaktiválásához vezet.

A fenti kérdésfelvetésre saját vizsgálatunk alapján azt mondhatjuk, hogy a GCTT-ok 55,5%-ban az mdm-2 protein jelen volt és 42%-ban a tumorsejtek több, mint 5%-ában jelentős mértékben expresszálódott. Azt azonban meg kell jegyezni, hogy a jelen munkánkban az immunhisztokémiával és Western blottal meghatározott mdm-2 onkoprotein kisebb mértékben volt jelen mint *Riou* (23) mRNS vizsgálataiban. Ennek magyarázata többféle: 1. az mdm-2-t expresszáló ép sejtek kontaminációja RNS extraktumokkal; 2. az mRNS assay érzékenyebb módszer, mint az immunhisztokémia és Western blot eljárás; 3. az mdm-2 mRNS kódolhat eltérő mdm-2 fehérjét is amelyet az általunk használt antitest nem mutat ki.

Immunhisztokémia vizsgálataink quantitatív bizonyítására 32 esetben volt mód. Az immunhisztokémia és Western blot vizsgálatok között nem volt teljes egyezés. Nyolc tumor immunhisztokémiai vizsgálattal negatívnak, Western blot eljárással pozitívnak bizonyult. A fenti 8 tumor közül 3 diffúz, de nagyon gyenge reakciót adott ezért negatívnak minősítettük. Ez az alacsony mdm-2 szint a sejtekben a Western blottal valószínű kimutatható volt. A fennmaradó 5 esetben a daganattal szomszédos ép, de nem a tumorszövet expresszálta az mdm-2 fehérjét. Elképzelhető, hogy a Western blot technikai kivitelezése során a szövet homogenizálásakor mdm-2-t expresszáló egyéb sejtek vagy szövetek keveredtek tumorszövettel és okozták a megmaradt 5 esetben a pozitivitást. Eredményeink alapján az mdm-2 fehérje kimutatására első helyen az immunhisztokémiai módszert ajánljuk, mivel ezzel az eljárással az ép és daganatos szövetet el lehet különíteni. A Western blot eljárás az mdm-2 molekula súly szerinti meghatározására szolgál, és egyes esetekben tisztázza a keresztreakciókat.

A p53 génmutáció GCTT-ban ritkán fordul elő (23, 24), jelezvén, hogy ez a mechanizmus mutáció nélkül is nagy valószínűséggel a vad típusú p53 inaktivációjában játszik szerepet. Korábbi munkánkban szignifikáns mértékű pozitív összefüggést találtunk a p53 és metallothionein proteinek expressziója között, vagyis hererákokban e két fehérje együttes előfordulását állapítottuk meg (6, 7). Jelen dolgo-

zatunkban ugyanazon hererákok jelentős része (55,6%) expresszálta az mdm-2 fehérjét. Ezeket az adatokat figyelembe véve arra a következtetésre jutottunk, hogy a metallothionein, mint cink-chelator (10) és az mdm-2 onkogén expresszió lehetővé teszi, hogy a GCTT-ok kikerüljenek a p53 által szabályozott növekedési kontroll alól. Magyarázzák továbbá, hogy hererákokban nem szükséges a mutáció, vagy a p53 gén vesztés, illetve e szuppresszor génnek a funkcionális inaktivációja. Ezek az eredmények sarcomákban (20) és a malignus gliomákban (22) közöltekkel megegyeznek.

Korábbi tanulmányunkban ugyanezen daganatos betegekben immunhisztokémiai módszerrel a p53 expreszsziót vizsgáltuk. 81 hererák közül 40 (49,4%) tumorban az mdm-2 és a p53 koexpresszióját állapítottuk meg. Az mdm-2 emelkedett expressziója nem korlátozódott azokra az esetekre, amelyekben nem volt p53 alteratio, vagyis a p53 és mdm-2 eltérés ugyanabban a tumorban létezik és egyes esetekben biológiailag nem szükségtelen. Ezen észlelésünk megegyezik mások malignus lágyrésztumorokban tett megfigyeléseivel (4, 19).

Az mdm-2 közvetlen szerepét egyes szövetek végső differenciálódásában teljesen nem ismerjük, és úgy tűnik különböző szövetekben eltérő. Például izomszövet (9, 12) differenciációja során csökken, a bőr laphámja esetében növekszik (5). Érett teratomákban, embrionális carcinomában (yolk sac) és choriocarcinomákban az mdm-2 nagyfokú expresszióját észleltük, amely feltételezi az mdm-2 szerepét a GCTT-ok differenciációjában.

Jelen munkánkban 37 I. stádiumú tumorminta közül 10 volt mdm-2 pozitív. Valamennyi I/B csoportba tartozott és közülük 8-ban az érinvéziót mutató sejtekben jelent meg. Általánosan elfogadott, hogy az I/B klinikai stádiumú betegeknél ahol a primer tumorba érinvázió mutatható ki, gyakrabban észlelhető relapszus, ill. disszemináció. Ezen betegek sikeres gyógykezelésére előnyös az adjuváns rövid idejű kemoterápia (21). Nyilvánvaló, egyéb más prognosztikai faktorok is szükségesek a kemoterápia indikálására. Vizsgálataink alapján úgy tűnik, hogy az mdm-2 egy biológiai predictor, amely I. stádiumú hererákokban a betegek kemoterápiára való kiválasztását segíti. Tanulmányunkban azt is megállapítottuk, hogy mdm-2 pozitív tumorok szignifikáns módon gyakrabban fordultak elő metasztázisban szenvedő betegekben, mint áttéteket nem képező tumorokban *(2. táblázat)* és az mdm-2 incidenciája szignifikánsan növekedett az előrehaladott stádiumokkal *(3. és 4. táblázat)* bizonyítván az mdm-2 szerepét a hererákok agresszivitásában és előrehaladott progressziójában. Hasonló észlelésekről human osteosarcomákban (13) és emlőrákokban (15) ismeretesek közlések.

Összefoglalva eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy hererákokban az mdm-2 jelenléte az agresszív tumorok alcsoportjainak elkülönítésében prognosztikai markerként értékelhető. Elsősorban I. stádiumokban a relapszusra, disszeminációra hajlamos betegek adjuváns kemoterápiára való kiválasztását segítheti elő. Ezen megállapításunk további bizonyítására még több beteg vizsgálatán alapuló tanulmány elvégzése javasolható.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetet mondanak Prof. Köves István dr. osztályvezető főorvosnak és munkatársainak (Országos Onkológiai Intézet), Prof. Kondás József dr. osztályvezető főorvosnak és munkatársainak (Fővárosi Péterfy S. u. Kórház), Prof. Romics Imre dr. egyetemi tanár, igazgató úrnak és munkatársainak (SOTE Urológiai Klinika) a műtétek elvégzéséért és a heretumorok rendelkezésre bocsátásáért. Köszönjük Prof. Tusnády Gábor dr. és Gaudi István dr. (MTA, Matematikai Kutató Intézet) statisztikai számításait. Köszönetünket fejezzük ki továbbá Kónya Miklós fényképész-mesternek a fotók elkészítéséért. A technikai munka Domonkos Tatjana, dr. Bekési Lászlóné és Csató Zsuzsanna munkáját dícséri. A gépelésért dr. Békési Lászlónénak és Király Anikónak külön köszönetet mondunk.

E munka a MRA/1997 valamint 60-1/1998 ETT támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Bueso-Ramos, C., Yang, Y., DeLeon, E. és mtsai:* The human MDM-2 oncogene is overexpressed in leukemias. Blood, 1993, *82,* 2617–2623. – 2. *Cahilly-Snyder, L., Yang-Feng, T., Francke, U. és mtsai:* Molecular analysis and chromosomal mapping of amplified genes isolated from a transformed mouse 3T3 cell line. Somatic. Cell. Mol. Genet., 1987, *13,* 235–244. – 3. *Chen, J., Wu, X., Lin, J. és mtsai:* mdm-2 inhibits he G1 arrest and apoptosis functions of the p53 tumor supressor protein. Mol. Cell. Biol., 1996, *16,* 2445–2452. – 4. *Cordon-Cardo, C., Latres, E., Drobnjak, M. és mtsai:* Molecular abnormalities of mdm2 and p53 genes in adult soft tissue sarcomas. Cancer Res., 1994, *54,* 794–799. – 5. *Dzard, J.-E., Augias, D., Neel, H. és mtsai:* MDM-2 protein is expressed in different layers of normal human skin. Oncogene, 1997, *14,* 1123–1128. – 6. *Eid, H., Géczi, L., Bodrogi, I. és mtsai:* Do metallothioneins affect the response to treatment in testis cancers. J. Cancer. Res. Clin. Oncol., 1997, *124,* 31–36. – 7. *Eid, H., Van der Looij, M., Institoris, E. és mtsai:* Is p53 expression, detected by immunohistochemistry, an important parameter of response to treatment in testis cancer. Anticancer Res., 1997, *17,* 2663–2670. – 8. *Fakharzadeh, S., Trusko, S., George, D.:* Tumorigenic potential associated with enhanced expression of a gene that is amplified in a mouse tumor cell line. EMBO J., 1991, *10,* 1565–1569. – 9. *Fiddler, T.A., Smith, L., Tapscott, S. J. és mtsai:* Amplification of MDM-2 inhibits MyoD-mediated myogenesis. Mol. Cell. Biol., 1996, *16,* 5048–5057. – 10. *Hainaut, P., Milner, J.:* A structural role for metal ions in the „wild-type" conformation of the tumor suppressor protein p53, Cancer Res., 1995, *15,* 1739–1742. – 11. *International Union Against Cancer:* TNM classification of malignant tumours. 4th edition. New York: Springer-Verlag, 1987. – 12. *Javadpour, N.:* The role of biologic tumor markers in testicular cancer. Cancer, 1980, *45* (Suppl), 1755–1761. – 13. *Ladanyi, M., Cha, C., Lewis, R. és mtsai:* MDM2 gene amplification in metastatic osteosarcoma. Cancer Res., 1993, *53,* 16–18. – 14. *Laemmli, U. K.:* Clevage of structural proteins during the assembly of the bacteriophage T4. Nature (Lond), 1970, *227,* 680–682. – 15. *Marchetti, A., Buttitta, F., Girlando, S. és mtsai:* mdm2 gene alterations and mdm2 protein expression in breast carcinomas. J. Pathol., 1995, *175,* 31–38. – 16. *Marchetti, A., Buttitta, F., Pellegrini, S. és mtsai:* mdm2 gene amplification an overexpression in non-small cell lung carcinoma with accumulation of the p53 protein in the absence of p53 gene mutations. Diag. Mol. Pathol., 1995b, *4,* 93. – 17. *Momand, J., Zambetti, G., Olson, D. és mtsai:* The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53 mediated transactivation. Cell, 1992, *69,* 1237–1245. – 18. *Mostofi, F. K., Sesterhenn, I. A., Davis, C. J.:* World Health Organisation international histological classification of germ-cell tumours of the testes. In: Germ-cell tumours. Szerk.: Jones W. G., Ward A. M., Anderson C. K. 2nd edition. Oxford: Pergamon, 1986, 1–23. – 19. *Oliner, J., Kinzler, K., Meltzer, P. és mtsai:* Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas. Nature, 1992, *358,* 80–83. – 20. *Oliner, J., Pietenpol, J., Thiagalingam, S. és mtsai:* Oncoprotein MDM2 conceals the activation domain of tumor suppressor-p53. Nature, 1993, *362,* 857–860. – 21. *Pont, J., Albrech, W., Postner, G. és mtsai:* Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell cancer: Long-term results of a prospective trial. J. Clin. Oncol., 1996, *14,* 441–448. – 22. *Reifenberger, G., Liu, L., Ichimura, K. és mtsai:* Amplification and overexpression of the MDM2 gene in a subset of human malignant gliomas without p53 mutations. Cancer Res., 1993, *53,* 2736–2739. – 23. *Riou, G., Barrois, M., Prost, S. és mtsai:* The p53 and mdm-2 genes in human testicular germ-cell tumors. Mol. Carcinogen, 1995, *12,* 124–131. – 24. *Strohmeyer, T. G., Fleishhacker, M., Imai, Y. és mtsai:* Status of the p53 tumor suppressor gene and the MDM-2 gene in human testicular tumors. J.Urol., 1993, *149,* 311A (abstr 393). – 25. *Zauberman, A., Barak, Y., Ragimov, N. és mtsai:* Sequence-specific DNA binding by p53: Identification of target sites and lack of binding to p53-MDM2 complexes. EMBO J., 1993, *12,* 2799–2808.

(Bak Mihály dr., *Budapest* 114, Pf. 21. 1525)

KLINIKAI KUTATÁS

Karbonil stressz-metabolitok kimutatása diabetes mellitusban szenvedő betegek vizeletében

Wittmann István dr.[1], Wagner Zoltán dr.[1], Pótó László dr.[2], Wagner László dr.[1], Mazák István dr.[1] és Nagy Judit dr.[1]

Pécsi Orvostudományi Egyetem II. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum (igazgató: Nagy Judit dr.)[1]
Központi Kutatólaboratórium (igazgató: Kilár Ferenc dr.)[2]

A karbonil stressz a szabad gyökök, a nem-enzimatikus glikáció és az anyagcsere folyamatai során termelődött reaktív aldehidek szöveti toxicitását jelenti. Ezen tanulmány célkitűzése az volt, hogy diabetes mellitusban szenvedők vizeletében egyidejűleg mutassa ki a szabad gyökök hatására termelődő malondialdehidet és a nem-enzimatikus glikációt, mint a karbonil stressz két fő okát. A malondialdehidnek és az argininnek a reakciótermékét, a pirimidinil-1-ornitint fluoreszcenciás módszerrel lehetett kimutatni. Diabetes mellitusban szenvedő betegek (21, 1. típusú és 77, 2. típusú, 51 nő és 47 férfi, akik átlagéletkora 56,6 év volt) vizeletében az alábbi karbonil stresz termékeket detektáltuk: pirimidinil-1-ornitin, pentozidin (a nem-enzimatikus glikáció egyik végterméke) és az ún. nem-specifikus glikációs végtermék, amely lipidperoxidáció következtében is képződhet. A betegek vizeletében található nem-specifikus glikációs végtermék koncentrációja jó korrelációt mutatott a pirimidinil-1-ornitin szintjével ($r = 0,72$, $p<0,001$), de gyengébb volt az összefüggés a pentozidinnel ($r = 0,68$, $p<0,001$). Kevésbé szignifikáns volt az összefüggés a pentozidin és a pirimidinil-1-ornitin között ($r = 0,60$, $p<0,001$). A betegek szérumkreatinin szintje, a 120–240 μmol/l kreatinin tartományban, szoros negatív korrelációt ($p<0,001$) mutatott a nem-specifikus glikációs végtermék ($r = -0,88$), a pentozidin ($r = -0,86$) és a pirimidinil-1-ornitin ($r = -0,89$) vizelet koncentrációjával. Megállapítható, hogy a diabetes mellitusban szenvedők vizeletében az ún. nem-specifikus glikációs végtermék jobban korrelál az oxidatív stresszre utaló pirimidinil-1-ornitinnel, mint a nem-enzimatikus glikáció markerével. A karbonil stressz termékeinek vesén keresztüli kiválasztása, kóros tartományban lévő szérumkreatinin esetén, korán csökkenni kezd. A vérkeringésben maradó karbonil stressz-termékek szerepelhetnek a diabetes komplikációk kialakulásában.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, karbonil stressz, nem-enzimatikus glikáció, oxidatív stress

Detection of the carbonyl stress markers in the urine of diabetic patients. Carbonyl stress-induced tissue damage is caused by reactive aldehydes produced by non-enzymatic glycation, oxidative stress and metabolic processes. The aim of this study was the detection of the major markers of carbonyl stress in the urine of diabetic patients (21 type 1, 77 type 2, 51 female, 47 male, 56,6±13,7 year of age; mean±SD). Oxidativ stress was detected by using the reaction of malondialdehyde, the end product of free radical damage of the tissues, with L-arginine. This reaction produced a fluorescent compound, pyrimidinyl-L-ornithine. Thus, pyrimidinyl-L-ornithine, as well as pentosidine, an advanced glycation end product, and the non-specific advanced glycation end product, which is thought to be partially as a result of lipid peroxidation, could be detected simultaneously by using the fluorescent method. Correlation coefficients among the concentrations of these products in the urine of 98 diabetic patients were as follows: pyrimidinyl-L-ornithine vs. non-specific advanced glycation end product: $r = 0.72$, $p<0.001$; pentosidine vs. non-specific advanced glycation end product: $r = 0.68$, $p<0.001$; pentosidine vs. pyrimidinyl-L-ornithine: $r = 0.60$, $p<0.001$. Strong negative correlations were found between the serum creatinine levels of these patients, between 120–240 μmol/l, and the urinary concentration of these products: $r = -0.88$ for non-specific advanced glycation end products, $r = -0.86$ for pentosidine and $r = -0.89$ for pyrimidinyl-L-ornithine ($p<0.001$ for all three). These data support a closer relation of the so-called non-specific glycation end product to oxidative stress than to non-enzymatic glycation. Results presented here suggest an early retention of the products of carbonyl stress in the patients with moderate renal insufficiency, which can play a role in the development of diabetic complications.

Key words: carbonyl stress, diabetes mellitus, non-enzymatic glycation, oxidative stress

A sejtkárosító hatások intracelluláris oxidatív stresszhez vezethetnek (20). Az oxidatív stressz leglényegesebb vonása az, hogy különböző szabad gyökök termelése indul meg a sejtben, melyek többek között lipidperoxidációt okoznak. A lipidperoxidáció végterméke a malondialdehid, ami egy nagy reakcióképességű molekula. Egyéb aldehidek is kimutathatók az oxidatív stressz során, így pl. a 4-hidroxi-nonenál. Az oxidatív stressz során hidroxil szabad gyök is termelődik, ami szénhidrátok, fehérjék és aminosavak károsítása következtében szintén malondialdehid keletkezéséhez vezethet (7).

Az extracellulárisan keletkező szabad gyökök a zsírtartalmú fehérjék pl. VLDL, LDL és albumin oxidálása következtében vezetnek lipidperoxidációhoz, fehérje, szénhidrát degradációhoz és végeredményképpen 4-hidroxi-nonenál és malondialdehid termelődéséhez (17). Mindkét aldehid az aminocsoportokkal Schiff-bázis kialakítására képes, ami az aminocsoportot hordozó aminosavak, fehérjék, lipidek és nukleinsavak szerkezetének megváltozását idézi elő.

Diabetes mellitusban, a hyperglycaemia kapcsán, az aminosavak, fehérjék, foszfolipidek és nukleinsavak szabad aminocsoportjához glükóz kötődik (15). Ez a *nem-enzimatikus glikáció*nak nevezett folyamat, amelynek első lépésében szintén Schiff-bázis képződik (10), melyből további átrendeződések

révén előbb ún. Amadori-termékek, utóbb stabil glikációs végtermékek keletkeznek (8). Egy további lehetőség az, hogy az Amadori-termékek elhasadnak és reaktív dialdehidek, pl. glioxál, metilglioxál vagy dezoxiglukozon termelődhet (5). Ezek a dialdehidek reakcióba léphetnek a környezetükben lévő amino- vagy guanidinocsoporttal, melynek eredményeként szintén glikációs végtermékek, karboximetil-lizin, pentozidin, imidazolon stb. termelődnek (19).

A nem-enzimatikus glikáció és az oxidatív stressz nem független egymástól (3). A hidroxil szabad gyök a glükózt szabad gyökké alakíthatja, amellyel egyszersmind a glükóz molekula reaktívabbá válhat (27). Így a hidroxil szabad gyök aktiválja a glükózt a nem-enzimatikus glikáció bevezető lépésként. Másrészt minden nem-enzimatikus glikáció mellék-termékeként szuperoxid szabad gyök is termelődik (12). Harmadrészt a szuperoxid szabad gyök spontán, vagy szuperoxid dizmutáz enzim által katalizált reakció során hidrogén peroxid termelődéséhez vezet, ami elősegíti a glikációs végtermékek kialakulását (22). Ezért tapasztaljuk azt, hogy a nem-enzimatikus glikáció gyorsabban halad előre szabad gyökök jelenlétében, és a nem-enzimatikus glikáció oxidatív stresszt okoz (28).

Az elmondottak alapján a nem-enzimatikus glikáció és az oxidatív stressz egyaránt reaktív aldehidek felszaporodásához vezethet. Diabetes mellitusban az anyagcsere kisiklása miatt, az intermedier anyagcsere révén is, felszaporodik a metilglioxál (24). Alkohol fogyasztóknál az etanol lebomlási termékének, az acetaldehidnek a megszaporodása és a fehérjékhez való kötődése mutatható ki (23). Akármi is okozza a reaktív aldehidek felszaporodását, az súlyos következményekkel, a fehérjék struktúrájának és funkciójának károsodásával járhat. Ezt a folyamatot nevezzük *karbonil stressznek* (21).

Vizsgálatunk célkitűzése az volt, hogy diabeteses betegek vizeletében mutassuk ki a szervezetükben kialakuló nem-enzimatikus glikáció és oxidatív stressz következtében fellépő karbonil stressz metabolitjait.

A karbonil stressz során fluoreszkáló termékek képződnek, ezért vizsgálataink során fluoreszcenciás módszert alkalmaztunk. A nem-enzimatikus glikáció megítélésére részben az irodalomban ismert fluoreszcens glikációs végterméket, a pentozidint mértük 325 nm-es excitációs és 375 mm-es emissziós hullámhosszon (megegyezés szerinti jelölése: 325/375 nm, 16) és méréseket végeztünk az irodalom által megadott 370/40 nm-nél is, amely az ún. nem-specifikus glikációs végtermék meghatározására alkalmas (2). Ez utóbbi hullámhossz azonban nem specifikus a glikációra, mert ugyanezen a hullámhosszon van az oxidatív stressz által módosított fehérjék maximuma is (12).

Az oxidatív stressz detektálására, az előzőekben említettek miatt, egy új, specifikusabb fluoreszcens meghatározási mód kidolgozása vált szükségessé.

A malondialdehid kimutatására a tiobarbitursav reaktív szubsztanciák (TBARS) módszerét szokták alkalmazni, aminek az a lényege, hogy savas hidrolízissel az amino-, illetve guanidinocsoportokhoz kapcsolódott malondialdehidet lehidrolizálják. Ezután a malondialdehidet, mint tiobarbitursav reaktív anyagot mutatják ki (11). Ezen munkánkban abból indultunk ki, hogy az oxidatív stressz végtermékeként keletkező malondialdehid, nagy reakcióképessége miatt, a környezetében lévő amino- és guanidinocsoportot tartalmazó molekulákhoz is kapcsolódik(13). Az arginin mindkét csoportot tartalmazza. Korábbi munkánkból tudjuk, hogy a malondialdehid specifikusan módosítja az arginin guanidinó csoportját, amely reakció néhány óra alatt lezajlik (27). Az arginin-malondialdehid reakció során keletkező pirimidinil-1-ornitin alkalmas lehet a szervezetben lezajló oxidatív stressz kimutatására.

Betegek és módszerek

Az oxidatív stressz kimutatására kidolgozott módszer:

Az irodalomban leírtak szerint malondialdehidet preparáltunk (11). 0,5 mmol/l arginint ekvimoláris mennyiségű malondialdehiddel inkubáltunk 24 órán keresztül. Utána felvettük a keletkező pirimidinil-1-ornitin fluoreszcens, háromdimenziós spektrumát.

Diabeteses betegek vizeletének vizsgálata:

A továbbiakban diabeteses betegek vizeletét analizáltuk a pentozidin (325/375 nm), a nem-specifikus glikációs végtermék és lipidperoxidáció (370/440 nm), valamint a pirimidinil-1-ornitin hullámhosszán.

Klinikánk 98 gondozott, diabeteses betegét (51 nő, 47 férfi, 21 1. típusú, 77 inzulinnal kezelt 2. típusú) vontuk be a vizsgálatba. A betegek klinikai jellemzőit az *1. táblázatban* foglaltuk össze.

1. táblázat: A vizsgálatba bevont 98 beteg jellemzői

Változók	Átlag±Szórás (SD)
Kor (év)	56,6±13,74
BMI* (kg/m^2)	28,6±5,74
Hgb A1c (%)	8,12±1,772
Glikált Hgb (%)	10,35±2,204
Fruktózamin (μmol/l)	332,5±87,21
Plazma glukóz (mmol/l)	9,4±3,75
Vizelet cukor (g/nap)	13,2±24,64
Se. kreatinin (μmol/l)	120,3±56,58
Se. CN (mmol/l)	8,4±4,30
Se. húgysav (μmol/l)	218,6±84,10
Se. koleszterin (mmol/l)	5,60±1,307
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,33±0,511
Se. triglicerid (mmol/l)	2,05±1,547
UAE** (mg/nap)	32,1±83,07
RR sziszt. (Hgmm)	141±22
RR diaszt. (Hgmm)	77±10
Pulzus (1/min)	80±9,9

*: BMI = testtömeg-index, **: UAE = vizelet albumin-ürítés, RR sziszt., diaszt., = szisztolés, illetve diasztolés vérnyomás. Normálértékek: Hgb A1c: 5,4±0,50%, Glikált Hgb: 6,3±0,75%, Fruktózamin: 242±21 μmol/l

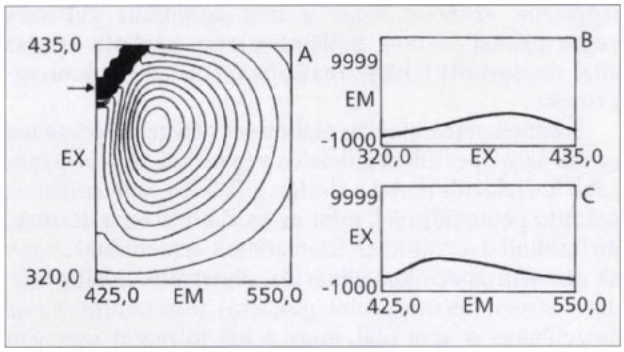
Huszonnégyórás gyűjtött vizeletből történtek a fluoreszcenciás meghatározások, a kapott eredményeket a vizelettel ürített relatív fluoreszcenciás egység/nap mértékegységben fejeztük ki. A mértéket Hitachi F-4500 típusú fluoreszcens spektrofotométerrel végeztük. A rés-szélesség mind az exicitáció, mind az emisszió tekintetében 5 nm volt.

A vizsgálatok kezdetén felmerült annak a lehetősége, hogy a vizeletminták különböző pH értéke befolyásolhatja az AGE termékek fluoreszcenciáját és ezért egységes pH érték mellett lenne célszerű elvégezni a méréseket. A vizeletminták pH-jának 4 és 8 közötti változtatása azonban nem módosította az AGE termékek fluoreszcenciáját, ezért a pH egységesítésétől eltekintettünk.

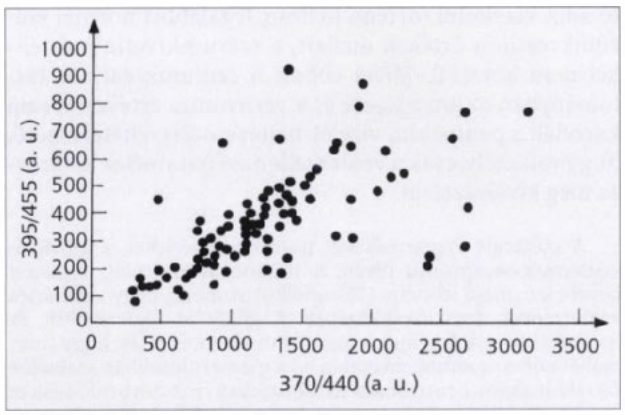
S-görbe és exponenciális regresszió felhasználásával tanulmányoztuk a diabeteses betegek vizeletében található pirimidinil-1-ornitin, nem-speifikus glikációs végtermék és pentozidin közötti, valamint a szérumkreatinin és vizelet karbonil stressz-termékek közötti összefüggéseket. A karbonil stressz-termékek közötti S-görbe összefüggést a következő egyenlet írja le: $y = e^{b0 + b1/x}$, ahol y és x az aktuális karbonil stressz-termék ürítése (önkényes egységben), b_0 és b_1 az aktuális összefüggésre jellemző állandók (az ábramagyarázatokban adtuk meg értéküket). A vizelet karbonil stressz-termékek és a szérumkreatinin közötti összefüggés nem lineáris, az exponenciális egyenlet, ami az összefüggést leírja a következő volt: $y = b_0 e^{b1x}$, ahol y az aktuális karbonil stressz-termék ürítése (önkényes egységben), x a szérumkreatinin értéke (120–240 μmol/l), b_0 és b_1 az aktuális összefüggésre jellemző állandók (az ábramagyarázatokban és a szövegben adtuk meg értéküket).

Eredmények

A malondialdehid argininnel történő inkubációja során specifikus fluorofor csoport képződött, amelynek háromdimenziós-fluoreszcens spektrumát az *1. ábrán* mutatjuk. A fluoreszcenciás excitáció maximuma 395 nm-nél, az emisszióé 455 nm-nél volt.



1. ábra: A malondialdehid-arginin reakcióterméknek, a pirimidinil-1-ornitinnek háromdimenziós fluoreszcenciás spektruma (A panel). A háromdimenziós spektrumból származtatott excitációs (B panel) és emissziós (C panel) spektrum. Az A panel bal felső sarkában a nyíl mérési műtermékre mutat

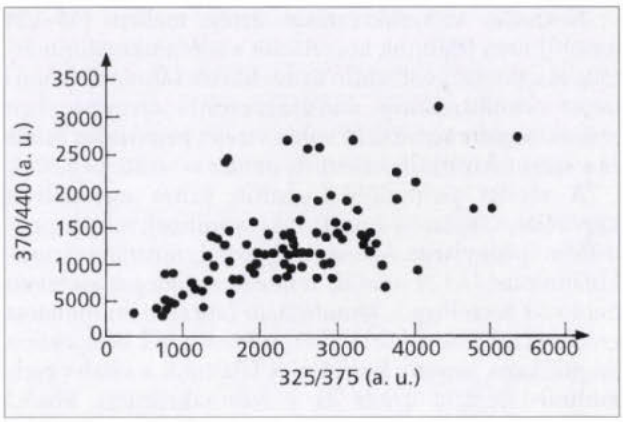


2. ábra: A vizelet nem-specifikus glikációs végtermék és lipidperoxidációs termékének 370/440 nm-nél mért és a vizelet oxidatív stressz-paraméterének, a pirimidinil-1-ornitinnek 395/455 nm-nél mért ürítésének korrelációja ($n = 90$, $r = 0{,}72$, $p<0{,}001$, $b_0 = 6{,}45$, $b_1 = -653$). a. u. = önkényes egység

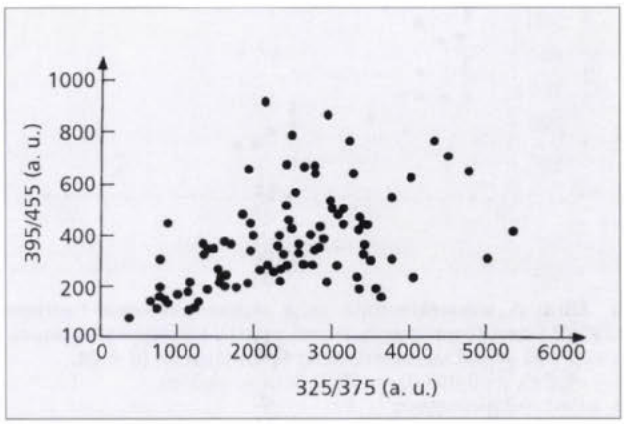
A nem-specifikus glikációs végtermékként és a lipidperoxidációs karbonil stressz által létrehozott fluoroforként számontartott termék 370/440 nm-nél mért vizelet koncentrációja jó korrelációt mutatott a malondialdehid-arginin reakciótermék pirimidinil-l-ornitin 395/455 nm-nél mért vizelet koncentrációjával (*2. ábra*, $r = 0{,}72$; $p<0{,}001$).

A tisztán glikációs végterméknek tartott pentozidin 325/375 nm-nél mért vizelet koncentrációja kevésbé szoros kapcsolatot mutatott a vizeletben 370/440 nm-nél mérhető termékkel (*3. ábra*, $r = 0{,}68$; $p<0{,}001$).

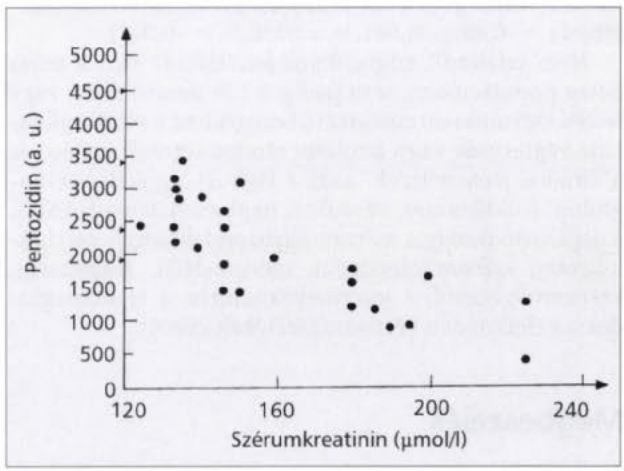
A legkevésbé szoros kapcsolat a tisztán glikációs eredetű pentozidin és az oxidatív stresszparaméternek tartott pirimidinil-1-ornitin között volt (*4. ábra*, $r = 0{,}60$; $p<0{,}001$).



3. ábra: A vizelet nem-specifikus glikációs-végtermék és lipidperoxidációs termékének 370/440 nm-nél mért és a vizelet glikációs-végterméknek, a pentozidinnek 325/375 nm-nél mért ürítésének korrelációja ($n = 90$, $r = 0{,}68$, $p<0{,}001$, $b_0 = 7{,}55$, $b_1 = -964$). a. u. = önkényes egység



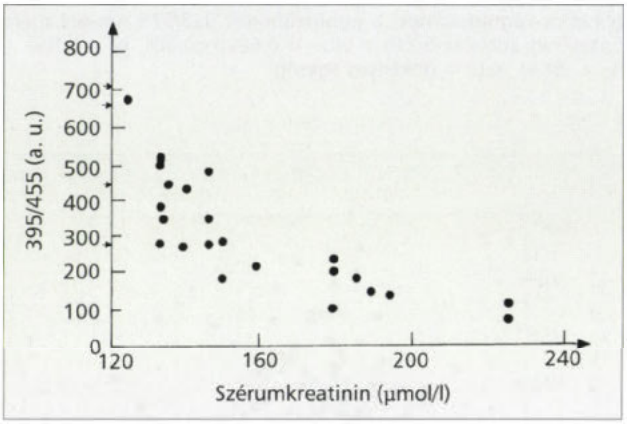
4. ábra: A vizeletben kimutatható glikációs végtermék pentozidin (325/375 nm) ürítésének korrelációja a vizeletben megtalálható oxidatív stressz-termék pirimidinil-1-ornitin (395/455 nm) ürítésével ($n = 93$, $r = 0{,}60$, $p<0{,}001$, $b_0 = 6{,}26$, $b_1 = -881$). a. u. = önkényes egység



5. ábra: A vizelet pentozidin-ürítés (325/375 nm) ábrázolása a szérumkreatinin függvényében, a 120–240 μmol/l szérum kreatinin tartományban ($n = 25$, $r = -0{,}860$, $p<0{,}001$, $b_0 = 18842$, $b_1 = -0{,}015$). a. u. = önkényes egység

Normális szérumkreatinin érték mellett (55–120 μmol/l) nem találtunk korrelációt a szérumkreatinin értéke és a vizelet pentozidin ürítés között (ábrán nem mutatott adatok). Kóros szérumkreatinin tartományban szoros, negatív korreláció volt a vizelet pentozidin ürítés és a szérumkreatinin között (*5. ábra*, r = –0,86; p<0,001).

A vizelet pirimidinil-1-ornitin ürítés ugyanolyan kapcsolatot mutatott a szérumkreatininnel, mint a pentozidin mennyisége. Az összes, kóros és normál szérumkreatininnel (<120 μmol/l) rendelkező betegek esetében nem volt összefüggés kimutatható (ábrán nem mutatott eredmények), de a kóros szérumkreatininű betegekben szignifikáns, negatív korrelációt találtunk a vizelet pirimidinil-1-ornitin ürítés és a szérumkreatinin között (*6. ábra*, r = –0,89; p<0,001).



6. ábra: A szérumkreatinin és a vizelet pirimidinil-1-ornitin (395/455 nm) koncentrációi szoros negatív korrelációt mutatnak a 120–240 μmol/l szérumkreatinin tartományban (n = 24, r = –0,893, p<0,001, b_0 = 4500,0, b_1 = –0,018).
a. u. = önkényes egység

A vizelet nem-specifikus glikációs végtermék és lipidperoxidációs termék ürítés esetében is a pentozidin és a pirimidinil-1-ornitinhez hasonló összefüggést észleltünk, vagyis szignifikáns korreláció csak a kóros szérumkreatinin tartományban volt igazolható (*ábrán* nem mutatott eredmények; a kóros szérumkreatinin értékek esetében r = –0,88; p<0,001, b_0 = 6330, b_1 = –0,012).

Nem találtunk szignifikáns korrelációt sem a teljes beteg populációban, sem pedig a 120 μmol/l alatti vagy feletti szérumkreatinin szintű betegekben a vizelet glikációs végtermék vagy oxidatív stressz-termék ürítése és a klinikai paraméterek- azaz a Hgb A1c, glikált haemoglobin, fruktózamin, vércukor, napi vizeletcukor-ürítés, a napi inzulin adag, a szérum-karbamid nitrogén, szérumhúgysav, szérumkoleszterin, szérum-HDL koleszterin, szérumtriglicerid, a microalbuminuria, a testtömegindex, az életkor és a vérnyomásértékek között.

Megbeszélés

A diabetes mellitus, függetlenül annak típusától, hyperglycaemiával, glikációs végtermékek képződésével és oxidatív stresszel jár együtt. Tehát diabetes mellitusban is észlelhető a karbonil stressz (a nem-enzimatikus glikáció és az oxidatív stress következményeképpen), melyek reakciós végtermékei a vizeletben mérhetőek. Jelen munkánk során a nem-enzimatikus glikációt a pentozidin és a nem-specifikus glikációs végtermék mérésével, az oxidatív stressz következtében fellépő karbonil stresszt pedig a malondialdehid és arginin reakciótermékének specifikus vizsgálatára általunk kidolgozott pirimidinil-1-ornitin ürítés mérésével mutattuk ki. Megjegyezzük azonban, hogy a nem-specifikus glikációs végtermékkel azonos hullámhosszon oxidatív stressz által módosított fehérje reakciós termékek is fluoreszkálnak.

Eredményeink alapján diabeteses betegek vizeletében az ún. nem-specifikus glikációs végtermék ürítése gyengébb korrelációt mutat a tisztán glikációs végterméknek számító pentozidinnel, mint az oxidatív stressz-termék, pirimidinil-1-ornitinnel. Ezen adatok arra utalnak, hogy az ún. nem-specifikus glikációs végtermék inkább oxidatív stressz-termék, mint glikációs produktum. Ez az összefüggés is arra utal, hogy a két folyamat szorosan kapcsolódik egymáshoz. Nem véletlen tehát, hogy a diabeteses nephropathias betegek vesebiopsziás szövettani mintáiban a típusos laesiókban együtt található meg a glikációs végtermék és a lipidperoxidációs elváltozás (9).

A vizelet glikációs végtermékek és az oxidatív stressztermékek ürítésének korrelációját a szérumkreatininnel korábban nem vizsgálták. Eredményeink szerint a pentozidin vizelettel történő ürítése, legalábbis normál szérumkreatinin értékek mellett, a szérumkreatinin értékkel nem korrelál. Mivel ebben a szérumkreatinin tartományban az anyagcsere és a vérnyomás értékeivel sem korrelált a pentozidin vizelet-ürítése, ezért feltételezhető, hogy valamely, csak a vesére jellemző paraméter határozza meg kiválasztását.

A glikációs végtermékeket hordozó fehérjéket, a glikációs végtermék-receptorok révén, a monocyta-makrofág rendszer bekebelezi, majd lebontja (25), anélkül azonban, hogy a glikációs végtermékek detoxifikálódnának. A glikációs végtermékek, de méginkább azok fragmentumai, olyan kis molekulák, hogy (normál és kóros vesefunkció esetén is) a glomerulusokban szabadon filtrálódnak (6), a proximális tubulusokban reabszorbeálódnak és további átalakulásokon mennek keresztül (18). A glikációs végtermék-receptorok a proximális tubulus sejtek lumen felőli membránján nagyobb mértékben expresszálódnak diabeteses és nem diabeteses vesebetegekben, mint egészségesekben (1), aminek az lehet az eredménye, hogy ezen betegekben fokozódik a glikációs végtermékek reabsorptiója, azaz csökken a vizelettel történő eliminációjuk. Feltételezhető tehát, hogy a vese glikációs végtermék-receptorok expressziójának foka határozza meg a glikációs végtermékek koncentrációját a vizeletben. Az is lehetséges, hogy a filtráció beszűkülése, amire a szérumkreatinin emelkedése utal, csökkenti a glikációs végtermékek filtrációját. A glikációs végtermékek fragmentumai fehérje, vagy peptid természetű, kis molekulasúlyú anyagok (4).

A kémiai szerkezet hasonlósága miatt nem meglepő, hogy a tisztán oxidatív stressztermeknek tekinthető pirimidinil-1-ornitin vizelettel történő kiválasztása megegyezik a pentozidinnél tapasztaltakkal. Tehát a karbonil stressz során létrejött termékeket a szervezet eliminációs mechanizmusai egyformán kezelik, melyet az a tény is valószínűsít, hogy ezek a termékek a vese szöveti laesióiban is együtt fordulnak elő.

A öregedés pathomechanismusában fontos szerepet játszik az oxidatív stressz (3) és a nem-enzimatikus gli-

káció (26). Az elmondottak alapján mind a szabad gyök képződéssel, mind pedig a fokozott nem-enzimatikus glikációval járó folyamatok közös úton, a karbonil stressz révén vezetnek a szövetek fehérjéinek korai öregedéséhez. Ez lehet a magyarázata annak, hogy olyan egymástól távolinak tűnő betegségek, mint pl. a diabetes mellitus, a krónikus alkoholizmus vagy az Alzheimer-kór (ahol a pathophysiologiai folyamatot szintén speciális fehérjék glikációja jellemzi, 29) egyaránt korai öregedéshez és halálhoz vezetnek.

Az elmondottak alapján ezen betegségek előrehaladását valószínűleg antioxidánsok adásával befolyásolni lehet, melyek az említett kóros folyamatok kialakulását gátolni képesek. Amióta ismet, hogy az ételek jelentős mennyiségben tartalmaznak glikációs végtermékszerű anyagokat, és ezen termékek a gastrointestinumból felszívódhatnak (14), azóta a glikációs végtermékekben szegény diéta alkalmazásának terápiás lehetősége is felmerül.

Az említett eljárásoknak a terápiás fegyvertárban elfoglalt pontos helyét azonban csupán további klinikai vizsgálatok után lehet megítélni.

IRODALOM: 1. *Abel, M., Ritthaler, U., Zhang, Y. és mtsai:* Expression of receptors for advanced glycosylated end-products in renal disease. Nephrol. Dial. Transplant., 1995, *10,* 1662–1667. – 2. *Baynes, J. W.:* Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. Diabetes, 1991, *40,* 405–412. – 3. *Cser, A., Sziklai, L. I., Menel, H. és mtsai:* Selenium status and lipoproteins in healthy and diabetic children. J. Trace Elem. Electrolytes Health. Dis., 1993, *7,* 205–210. – 4. *Dolhofer-Bliesener, R., Lechner, B., Deppisch, R. és mtsai:* Immunological determination of advanced glycosylation end-products in human blood and urine. Neprol. Dial. Transplant., 1995, *10,* 657–664. – 5. *Elgawish, A., Glomb, M., Friedlander, M. és mtsai:* Involvement of hydrogen peroxide in collagen cross-linking by high glucose in vitro and in vivo. J. Biol. Chem., 1996, *271,* 12964–12971. – 6. *Gugliucci, A., Bendayan, M.:* Renal fate of circulating advanced glycated end products (AGE): Evidence for reabsorption and catabolism of AGE-peptides by renal proximal tubular cells. Diabetologia, 1996, *39,* 149–160. – 7. *Gutteridge, J. M.:* Thiobarbituric adic-reactivity following iron-dependent free radical damage to amino acids and carbohydrates. FEBS Lett., 1981, *128,* 343–346. – 8. *Hayase, F., Shibuya, T., Sato, J. és mtsa:* Effects of oxygen and transition metals on the advanced maillard reaction of proteins with glucose. Biosci. Biotech. Biochem., 1996, *60,* 1820–1825. – 9. *Horie, K., Miyata, T., Maeda, K. és mtsai:* Immunohistochemical colocalisation of glycoxidation products and lipidperoxidation products in diabetic renal glomerular lesions. J. Clin. Invest., 1997, *100,* 2995–3004. – 10. *Hunt, J. V., Bottoms, M. A., Mitchinson, M. J.:* Oxidative alterations in the experimental glycation model of diabetes mellitus are due to protein-glucose adduct oxidation. Biochem. J., 1993, *291,* 529–535. – 11. *Jentzsch, A. M., Bachmann, H., Fürst, P., és mtsa:* Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. Free Radical Biol. Med., 1996, *20,* 251–256. – 12. *Jones, A. F., Lunec, J.:* Protein fluorescence and its relationship to free radical activity. Br. J. Cancer, 1987, *55 (suppl. VIII),* 60–65. – 13. *King, T. P.:* Selective chemical modification of arginyl residues. Biochemistry, 1966, *5,* 3454–3459. – 14. *Koschinsky, T., He, C.-J., Mitsuhashi, T. és mtsai:* Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An enviromental risk factor in diabetic nephropathy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, *94,* 6474–6479. – 15. *Lakatos, Á., Jobst, K.:* Kinetics of histone protein glycation. Acta Biochim. Biophys. Hung., 1991–92, *26,* 33–38. – 16. *Liggins, J., Furth, A. J.:* Role of protein-bound carbonyl groups in the formation of advanced glycation endproducts. Biochim. Biophys. Acta, 1997, *136,* 123–130. – 17. *Lyons, T. J., Jenkins, A. J.:* Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. Curr. Opin. Lipidol., 1997, *8,* 174–180. – 18. *Miyata, T., Ueda, Y., Horie, K. és mtsai:* Renal catabolism of advanced glycation end products: The fate of pentoxidine. Kidney Int., 1998, *53,* 416–422. – 19. *Niawa, T.:* β2-microglobulin dialysis amyloid and its formation: Role of 3-deoxyglucosone and advanced glycation end products. Nephron, 1997, *76,* 373–391. – 20. *Palmer, H. J., Paulson, K. E.:* Reactive oxygen species and antioxidants in signal transduction and gene expression. Nutr. Rev., 1997, *55,* 353–361. – 21. *Requena, J. R., Ahmed, M. U., Fountain, C. W. és mtsai:* Carboxymethylethanolamine, a biomarker of phospholipid modification during the Maillard reaction in vivo. J. Biol. Chem., 1997, *272,* 17473–17479. – 22. *Schleicher, E. D., Wagner, E., Nerlich, A. G.:* Increased accumulation of the glycoxidation product N-(carboxymethyl)lysine in human tissue in diabetes and aging. J. Clin. Invest., 1997, *99,* 457–468. – 23. *Tuma, D. J., Sorrell, M. F.:* Functional consequences of acetaldehyde binding to proteins. Alcohol Alcohol., 1987, *(Suppl 1),* 61–66. – 24. *Vander Jagt, D. L., Robinson, B., Taylor, K. K. és mtsa:* Reduction of trioses by NADPH-dependent aldo-keto reductases. Aldos reductase, methylglyoxal, and diabetic complications. J. Biol. Chem., 1992, *267,* 4364–4369. – 25. *Vlassara, H., Bucala, R.:* Recent progresses in advanced glycation and diabetic vascular disease: Role of advanced glycation end product receptors. Diabetes, 1996, *45 (Suppl. 3),* S65–S66. – 26. *Vlassara, H., Bucala, R., Striker, L.:* Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic, and clinical implications for diabetes and aging. J. Lab. Invest., 1994, *70,* 138–151. – 27. *Wagner Z., Wittmann I., Pótó L. és mtsai:* Glukóz szabad gyök képződése hidroxil szabad gyök jelenlétében. Diabetologia Hungarica, 1998, *4,* 205–211. – 28. *Wagner Z., Wittmann I., Pótó L. és mtsai:* Az arginin glikációjának szabad gyökös mechanizmusa. Hypertonia és Nephrologia (közlésre elfogadva). – 29. *Yan, S. D., Chen, X., Fu, J. és mtsai:* RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. Nature, 1996, *382,* 685–691. – 30. *Yu, B. P.:* Aging and oxidative stress: modulation by dietary restriction. Free Radical Biol. Med., 1996, *21,* 651–668.

(Wittmann István dr., *Pécs,* Pacsirta u. 1. 7624)

Kampányrásegítésre van szüksége? Hívja a Pharmacross Kft-t!

***Tapasztalt** orvos/patikalátogatóink **azonnali kezdéssel** az Ön rendelkezésére állnak **az ország egész területén.** Kérje referencialistánkat és/vagy ismertetőnket!*

Pharmacross Kft., 1146 Bp., Hermina út 57–59. Telefon/fax: 252-1363, 252-2668

A Springer Orvosi Kiadó idegen nyelvű szakkönyvkínálatából

Onkológia, radiológia, ultrahang

Baert: **Radiological Imaging of Sports Injuries**
Bard, Laredo (Eds.)*:* **Interventional Radiology in Bone and Joint**
Cappelaere, Chauvergne, Armand: **Manuel pratique de chimiothérapie anticancéreuse**
Chard, Lilford: **Basic Sciences for Obstetrics and Gynaecology**
Dail, Hammar, Colby: **Pulmonary Pathology Tumors**
Dunlop: **Cancer – Palliative Care**
Eden: **The Search for Christian Doppler**
Freyschmidt, Ostertag: **Knochentumoren**
Gautherie: **Thermal Dosimetry and Treatment**
Gautherie: **Whole Body Hyperthermia**
Glaus: **Fatigue in Patients with Cancer**
Haller, Slovis: **Pediatric radiology** (2nd ed.)
Heller, Fink (ed.): **Radiology of Trauma**
Ladner: **Gynäkologische Radiologie**
Mahrle, Schulze, Krieg (Hrsg.): **Wundheilung–Wundverschluß**
Mazabraud: **Pathology of Bone Tumours**
Meyers: **Dynamic Radiology of the Abdomen**
Moss, Gamsu, Genant: **Computed Tomography of the Body** (2nd ed.)
Niederle, von Wussow (Hrsg): **Interferone. Präklinische und klinische Befunde**
Pence: **Nutrition Women's Cancers**
Reeder and Felson's: **Gamuts in Bone, Joint and Spine Radiology**
Sanfilippo: **Operative Gynecologic Endoscopy**
UICC: **Manual of Clinical Oncology** (6th ed.)
Waclawiczek: **Das Maligne Melanom**
Weill: **Ultrasound Diagnosis of Digestive Diseases** (4th ed.)
Widder: **Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien**
Zingg, Wallace: **Bladder Cancer. Clinical Practice in Urology**

Neurológia

Hacke (Ed.): **NeuroCritical Care**
Hubbard, Workman: **Handbook of Stress Medicine**
Kiss: **Neuroanästhesie**
Leblanc: **The Cranial Nerves** (2nd ed.)
Neumärker-Seidel-Janz-Kölmel (Hrsg.): **Grenzgebiete zwischen Psychiatrie und Neurologie**
Patten: **Neurological Differential Diagnosis**
Rattay: **Electrical Nerve Stimulation**

Oklahoma Notes

Family Medicine
General Surgery
Neuropathology and Basic Neuroscience
Pediatrics
Study Skills and Test-Talking Strategies for Medical Students

Traumatológia, ortopédia, sebészet

Aebi, Thalgott, Webb: **AO ASIF Principles in Spine Surgery**
Arregui, Fitzgibbons, Katkhouda, McKernan, Reich: **Principles of Laparoscopic Surgery**
Asnis, Kyle: **Cannulated Screw Fixation**
Bouhanna, Dardour: **Hair Replacement Surgery**
Brunner, Weber: **Special Techniques in Internal Fixation**
Fernandez, Jupiter: **Fractures of the Distal Radius**
Geusens (Ed.): **Osteoporosis in Clinical Practice**
Hruban, Westra, Phelps, Isacson: **Surgical Pathology Dissection**
Krämer: **Orthopädie** (5. Auflage)
Marder, Lian: **Sports Injuries of the Ankle and Foot**
Milsom, Böhm: **Laparoscopic Colorectal Surgery**
Müller, Allgöwer, Schneider, Willenegger: **Manual of Internal Fixation** (3rd ed.)
Prein (Ed.): **Manual of Internal Fixation in the Cranio-Facial Skeleton**
Schatzker, Tile: **The Rationale of Operative Fracture Care** (2nd ed.)
Skandalakis: **Surgical Anatomy and Technique**
Viegas: **Hand Surgery Study Guide**

A fenti könyvek készletből, azonnal kaphatók.
Kérjen árajánlatot!

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

TÁVOKTATÁS

Dr. Quiz: Internet-kapcsolattal rendelkező orvosi tudásellenőrző programrendszer

Biró Gábor dr., Bukovinszky Anna dr. és Martin Dániel

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Továbbképző Központ, Pécs (igazgató: Gógl Árpád dr.)

A távoktatás és az internet természetes kapcsolatából kiindulva a szerzők azt a célt tűzték ki maguk elé, hogy kifejlesszenek egy szerverre telepített tudásellenőrző programrendszert. Használatával az orvosok különféle multiple choice kérdéstípusok felhasználásával, kidolgozott tesztfeladat-gyűjteményből válogatva, a feladatokat megoldva elősegíthetik egyéni továbbképzésüket. A szerverrel való hálózati kapcsolat fenntartása csupán a feladatok letöltésének idejére korlátozódik. A tesztfeladatok – konkrét esetekből kiindulva – magukban foglalják a kórelőzmény felvételétől kezdve, a diagnózis felállításán keresztül, a terápia megállapításáig történő orvosi döntéshozatal különböző lépéseit. A kérdések sorozata – a tudás szintjétől függően – elágaztatható. A válaszok pontozása differenciált, kifejezve a kérdés orvosi jelentőségét. A válaszokhoz részletes magyarázat kapcsolódik és a kérdések megválaszolása után egy általános összefoglaló is olvasható. Minden tesztfeladat megjeleníti a feladat szerzőjének nevét és címét az esetleges szakmai kapcsolatfelvétel érdekében. A programrendszer sajátosságai közé tartozik, hogy amikor a felhasználó új tesztfeladatokat tölt le, a szerverre visszaíródnak az előző kérdésekre adott válaszok. A válaszok statisztikai feldolgozása az adatbank minőségének javítását célozza. A programrendszer jelenleg a tesztelés és az adatbázis feltöltésének stádiumában van.

Kulcsszavak: internet, távoktatás, feleletválogatós kérdések, tesztfeladat-adatbank

Dr. Quiz: a programme of medical question-databank with Internet access. The authors' aim was to develop a programme of medical question-databank which could be used for self-assessment of knowledge. The programme incorporates computer-network technology utilising the Internet. The duration of Internet connection of users is merely limited to the time of selecting and downloading a group of questions. The series of multiple choice questions follows the decision making process of physicians from the description of the medical case to establishing the diagnosis and the therapy. The series of questions can be branched depending on the level of knowledge and the answers are evaluated with different number of scores emphasising the medical significance of the concrete question. Detailed explanations are attached to all possible responses and the general summary of the case can be read after completing the task. The addresses of the authors creating the different cases are also saved and in this way there is a chance of the direct communication between the authors and the users. Special feature of the programme is that when the users want to download a new group of questions, their previous answers are fed back to the server in order to get the possibility of improving the quality of the question-databank by means of an appropriate statistical analysis. At present, the programme is at the stage of checking and complementing.

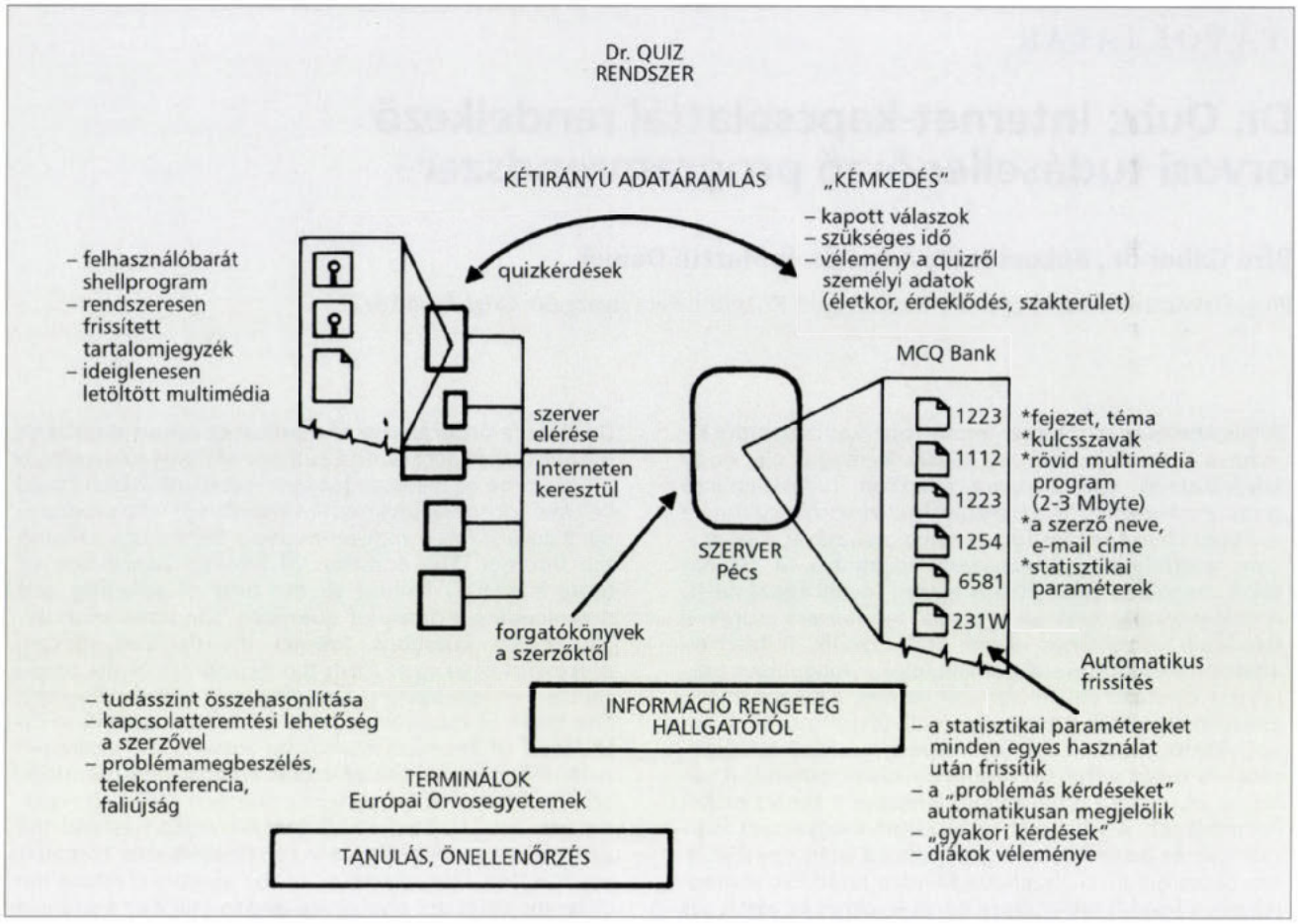
Key words: internet, distance learning, multiple choice questions, question-databank

A „life-long-learning", a folytonos szakmai továbbképzés (2, 10) napjainkban egyre terjedő módszere a távoktatás (4). A távoktatás egy olyan oktatási forma, amely egységes keretbe foglalja a tanuló önálló tanulását, a tanuló részére biztosított tananyagcsomagot és a tutor közreműködését. A tananyagcsomagnak magában kell foglalnia a tanulási útmutatót, magát a tananyagot és az önellenőrző tesztfeladatokat. Kézenfekvő, hogy a távoktatás technikai hátttereként egy számítógépes hálózat (internet) szolgáljon (6, 7). A távoktatásos tudásellenőrzés megvalósítása céljából készítettük el azt a számítógépes programrendszert, amelynek használatával az orvosok egy tesztfeladat-gyűjteményből válogatva és a feladatokat megoldva elősegíthetik egyéni továbbképzésüket.

A tesztfeladatokat szakorvosok dolgozzák ki, követve az orvosi probléma-megoldás gondolatmenetét. A szerzők – konkrét esetekből kiindulva – leírják a kórelőzmény felvételétől kezdve, a diagnózis felállításán keresztül, a terápia megállapításáig történő orvosi tevékenység főbb lépéseit úgy, hogy a nemzetközileg elfogadott multiple choice kérdéstípusok (1, 5, 8, 9) felhasználásával szimulálják az orvosi döntéshozatal különböző lépéseit. Az elkészült tesztfeladatokat a rendszergazda – a programrendszer megfelelő moduljának segítségével – egy szerveren (szerver = hálózaton elérhető központi vezérlő számítógép) tárolja.

A Pécsi Orvostudományi Egyetem Továbbképző Központjában lévő szerveren tárolandó tesztfeladat-gyűjtemény az interneten keresztül megfelelő számítógéppel és hálózati kapcsolat lehetőségével – kábel vagy telefon modemmel (modem = a számítógép és a telefonhálózat közti adatátvitelt biztosító eszköz) – rendelkező orvos

Rövidítés: MCQ = multiple choice question = feleletválogatós kérdés



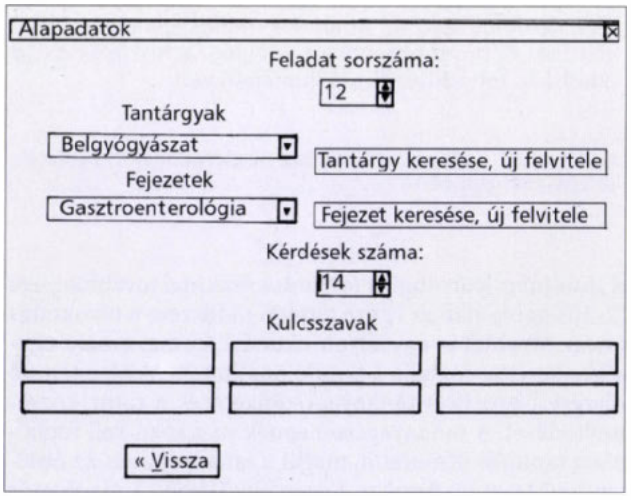
1. ábra: A Dr. Quiz programrendszer vázlatos áttekintése

számára elérhető lesz *(1. ábra)*. Egy felhasználóbarát szoftvernek a saját számítógépre történő felvitele, valamint az orvostudomány különböző szakterületeihez kapcsolódó tesztfeladatok – témakörök, illetve kulcsszavak szerint végrehajtott – leválogatása után rendelkezésre áll egy tudásellenőrzést szolgáló feladatsor, amely az internet kapcsolat megszakítása után, bármikor megoldható. A felhasználó és a szerver között kétirányú adatáramlásra van lehetőség. Megjegyzendő, hogy a legelső letöltést követően újabb letöltést csak akkor tesz lehetővé a program, ha az előzőekben letöltött kérdéseket a felhasználó már megválaszolta és a válaszok visszaíródnak a szerverre. A program elsősorban a tanulást szolgálja, de a tanító változaton kívül beállítható egy vizsgáztató verzió is.

A Dr. Quiz programrendszer moduljai

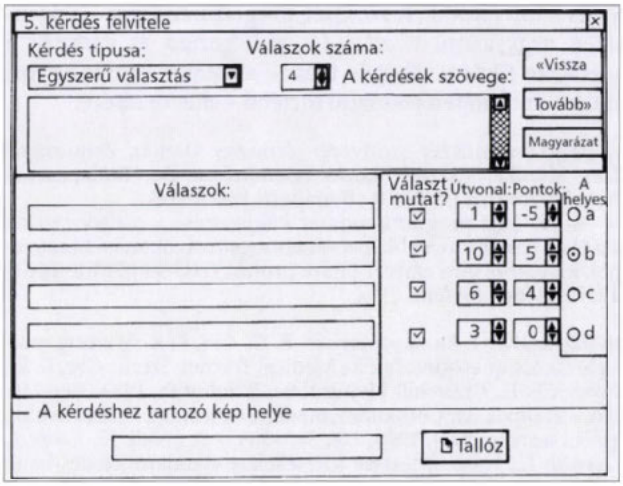
A programrendszer, amelynek működését néhány informatív – a számítógép képernyőjén megjelenő – ábra segítségével ismertetjük, két fő modulból áll. A *Felvitel* modul – amelyet csak a rendszergazda használ – a tesztfeladatok gépi rögzítésére és a már felvitt tesztfeladat módosítására szolgál.

Új tesztfeladat felvitelekor alapadatként *(2. ábra)* először meg kell jelölni a szakterület (tantárgy) és a témakör (fejezet) nevét. Ez történhet – a már meglévő lista alapján – kijelöléssel vagy egy új név bevitelével. Meg kell még adni a feladat témakörön belüli sorszámát, a feladathoz tartozó kérdések számát – ez maximum 99 lehet –, valamint 6 kulcsszót, amelyek közül az utolsó a feladat szerzőjének a neve. Azért, hogy a kulcsszavak egységesen kerüljenek meghatározásra, a kulcsszavakat egy már meglévő listából kell kiválasztani, vagy a listát kell az új kucsszavakkal bővíteni.

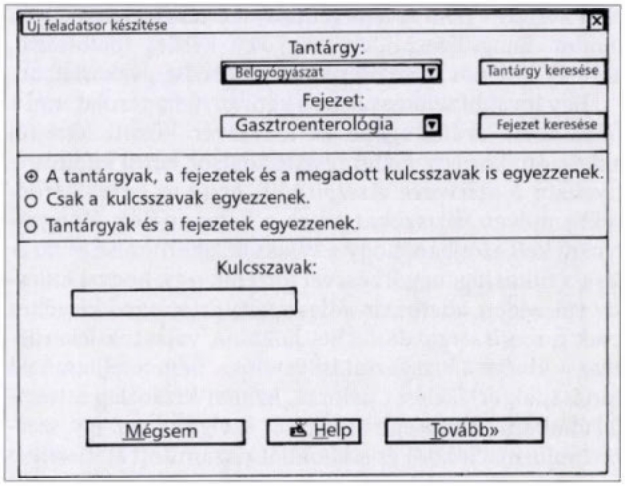


2. ábra: A tesztfeladat alapadatait bemutató ablak

A felvitel következő fázisa az (orvosi) eset leírása, amelyhez kapcsolódnak a tesztfeladat kérdései. A kérdés rögzítésére szolgáló képernyőn (3. ábra) meg kell határozni a – multiple choice –



3. ábra: Egy kérdés felvitelére szolgáló ablak



4. ábra: Új feladatsor készítésére szolgáló ablak

kérdés típusát, amely – egy legördülő menüből kiválasztva – a következők egyike lehet:

- egyszerű választás
- többszörös választás
- ötféle asszociáció
- négyféle asszociáció
- mennyiségi összehasonlítás
- variációs összefüggés
- relációanalízis
- szöveg, ábra vagy táblázat elemzése

Az egyes kérdéstípusokhoz különöző beosztású válaszablak tartozik, és ide kell beírni a kérdés típusának megfelelő összes helyes és helytelen választ. Meg kell jelölni a helyes válasznak megfelelő betűt, az egyes válaszok pontértékét, valamint az ún. Útvonalat. A kérdés nehézségét is kifejező pontértéket mínusz 5-től plusz 5-ig terjedő intervallumban lehet megadni. Az Útvonal oszlopban szereplő számok pedig kijelölik annak a kérdésnek a sorszámát, amelyiket a program a következő lépésben képernyőre fog hozni a megoldás során.

A tanulást elősegítendő, egy külön ablakba – amit a Magyarázat gombbal lehet megnyitni – be kell írni az egyes válaszokhoz tartozó magyarázatot. A „Választ mutat?" oszlop segítségével a feladat szerzője eldöntheti, hogy a kérdések megválaszolásakor mely válasz kiválasztása esetén lássa a felhasználó a válaszokhoz tartozó magyarázatot.

Minden kérdéshez tartozhat egy-egy – megfelelő formátumú – kép is, amelynek a számítógépen való elhelyezése a Tallóz gomb aktiválásával történik.

Az összes kérdés rögzítése után még meg kell írni a feladat egészének összefoglaló magyarázatát.

Egy külön ablak szolgál arra, hogy megadjuk a feladat szerzőjének nevét, postai címét, telefon- és faxszámát, valamint e-mail címét (ha van).

Minden egyes tesztfeladat egy-egy önálló file-ként kerül tárolásra a szerveren. A file neve a következők szerint épül fel:

1–2 pozíció: a szakterület (tantárgy) kódja (sorszáma);
3–4 pozíció: a témakör (fejezet) kódja (sorszáma);
5–8 pozíció: a feladat sorszáma.

Az említett kódokat a program a felvitel sorrendjében automatikusan generálja. A szakterületek és a témakörök sorszámait egy-egy különálló szöveges file-ban lehet megtekinteni, illetve javítani.

A már létező – rögzített – tesztfeladat módosítható, bármelyik mező javítható.

A programrendszer másik fő modulját, vagyis a *Megoldás* modul szoftverét a felhasználók saját gépükre telepítve használják.

A felhasználók az interneten keresztül kapcsolatba léphetnek a Dr. Quiz szerverével, ahonnan – a válogatás szempontjait figyelembe véve *(4. ábra)* – tölthetik le a tesztfeladatokat. A válogatás szempontjai a következők:

– A leválogatandó feladatok a megadott szakterületnek (tantárgy), témakörnek (fejezet), valamint a kulcsszavaknak maradéktalanul megfelelnek.

– Csak a szakterület (tantárgy) és a témakör (fejezet) szerint történik a leválogatás.

– Csak a megadott kulcsszavak alapján történik a leválogatás.

A válogatás – betűrendben megjelenő lista alapján – kijelöléssel történik. Egy alkalommal maximum 50 tesztfeladatot lehet letölteni.

Lehetőség van arra is, hogy a felhasználó a saját számítógépén lévő – a szerverről már korábban letöltött – tesztfeladatokból – a válogatási szempontok variálásával – új összetételű feladatsorokat állítson össze.

Egy tesztfeladat megoldása során a feltett kérdésre a feleletet a felsorolt válaszok mellett megjelenő – betűvel is jelölt – kis körre való kattintással lehet megadni.

Miután a felhasználó egy tesztfeladatot megoldott, megjelenik a képernyőn egy összefoglaló értékelés a helyes és helytelen válaszok felsorolásával, valamint a megoldásokért kapott pontok összegének a feltüntetésével. A program megadja az adott tesztfeladat megoldása során elérhető maximális pontszámot és – több tesztfeladat megoldása után – a felhasználó összesített pontszámát.

A Dr. Quiz programrendszer sajátosságai

A Dr. Quiz programrendszer néhány olyan sajátossággal rendelkezik, amelyek révén igen alkalmas a megszerzett tudás önálló ellenőrzésére.

A program egyik sajátossága a Felvitel modul ismertetésénél említett Útvonalmező – elágaztatást szolgáló – beállítása, ami a kérdésfeltevés sorrendjének feltételes, a tudásszinttől függő változtatását eredményezi. Ezzel a lehetőséggel a tanulás hatékonyságát kívánjuk növelni.

A program egy másik sajátossága az, hogy a kérdések maguk, illetve a kérdésekre adott válaszok különböző pontértékkel rendelkezhetnek. Így súlyozni lehet a kérdésre adott helyes válasz esetén kapható ponttal a kérdés nehézségi fokát és a helytelen válasz esetén kapott alacsony – vagy

akár negatív – pont az ismerethiány mértékét fejezi ki. Ilyen módon hangsúlyozni lehet egy-egy kérdés fontosságát, aminek különös jelentősége van az orvosi gyakorlatban.

Egy további sajátosság az a kétirányú kapcsolat, ami a felhasználó számítógépe és a szerver között létrejön akkor, amikor egy újabb tesztfeladatsor kerül letöltésre. Ilyenkor a szerverre visszaíródik, hogy az egyes kérdésekre milyen válaszokat adtak a felhasználók. Hangsúlyozni kell azonban, hogy a válaszok lekérdezése és tárolása a titkosság megőrzésével történik úgy, hogy a kulcsszóval védett adatbázis válaszokat tartalmazó részéhez csak a rendszergazda férhet hozzá. A válaszok lekérdezése – kivéve a vizsgáztatási verziót – nem a felhasználó tudásának értékelését célozza, hanem kizárólag a tesztfeladatbank minőségbiztosítását szolgálja. Az így szerzett információkból és adatokból kiszámított statisztikai paraméterek (nehézségi index, differenciáló képesség, megbízhatósági index) kiértékelésével (3) elősegíthető az adatbank minőségének folyamatos javítása.

A program sajátosságai között említjük azt a körülményt, hogy a tesztfeladatok szerzőjének neve és elérhetőségének adatai is letölthetők a felhasználó számítógépére. Így alkalom nyílik arra, hogy a „tanuló" (felhasználó) és a „tanár" (szerző) között létrejöhessen egy személyes kapcsolat, amely lehetővé teheti a szakmai eszmecserét a feldolgozott esettanulmány kapcsán, elősegítve a tesztfeladatokban előforduló hibák kiszűrését.

A Dr. Quiz programrendszer jelenleg tesztelés és az adatbázis feltöltésének stádiumában van. Bár eddig elsősorban a családorvosok szakképzését és továbbképzését szolgáló tesztfeladatok készültek el, a programrendszer feltöltése – más szakterület tesztfeladatainak kidolgozásával is – folytatódik. A Dr. Quiz programrendszer – elegendően nagyszámú tesztfeladat kidolgozása és ezeknek a szerverre történt felvitele után – alkalmas lesz az orvosi tudás – interneten keresztül történő – ellenőrzésére.

A programrendszer szoftverét Zrinszky Oszkár, Zrinszkyné Éles Mónika, Csenki Tamás (CompuFon Bt., Budapest) és Kemény András (iSYS Kft., Budapest) készítették.

A Dr. Quiz programrendszer kifejlesztése a családorvosok szakképzését és továbbképzését támogató távoktatási tananyagok kidolgozására elnyert Phare projekt (HU-94.050301-L001-42) keretében történt.

IRODALOM: 1. *Bandaranayake, R. C., Cox, K. R.:* Writing multiple choice questions. In The Medical Teacher. Szerk.: Cox, K. R., Ewan, Ch. E., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1982, 206–210. old. – 2. *Davis, D.:* Continuing medical education: Global health, global learing. BMJ, 1998, *316*, 385–389. – 3. *Lissák K., Czopf J., Ozsváth K.:* Írásbeli tesztek kiértékelése standard kérdés-bank kialakítása céljából. Felsőokt. Szle., 1974, XXIII., 392–396. – 4. *MacKenzie, J. D., Greenes, R. A.:* The World Wide Web: Redefining medical education. JAMA, 1997, *278*, 1785–1786. – 5. *Maguire, T. O., Skakun, E. N., Triska, O. H.:* Student thought processes evoked by multiple choice and constructed response items. In Advences in Medical Education. Szerk.: Scherpbier, A. J. J. A., van der Vleuten, C. P. M., Rethans, J. J. és mtsa. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1997, 618–621. old. – 6. *Mendelson, D. N., Levinson, J., Gaylin, D. S.:* The anatomy of online information for physicians. Can. Med. Assoc. J., 1996, *155*, 665–674. – 7. *Shortliffe, E. H.:* Health care and the next generation Internet. Ann. Intern. Med., 1998, *129*, 138–140. – 8. *Szeberényi, J., Tigyi, A.:* The use of application tests, a novel type of problem-solving excercise as a tool of teaching and assesment of competence in medical biology. Med. Teach., 1987, *9*, 73–82. – 9. *Tigyi A.:* A kognitív szféra magasabb szintjének mérési tapasztalatai oktatásunkban. M. Ped., 1981, *3*, 299–305. – 10. *Toghill, P.:* Continuing medical education: where next?: Doctors must manage their own education. BMJ, 1998, *316*, 721–722.

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

Kedvezmények a Springer Orvosi Kiadónál

Közvetlenül a kiadónál történő vásárlás, illetve megrendelés esetén az alábbi kötetek kedvezménnyel vásárolhatók meg:

Bencsik–Klivényi–Vécsei: **Liquordiagnosztika** 1490 Ft helyett 890 Ft
Hervei Sarolta: **Neonatalis icterus** 1290 Ft helyett 890 Ft
Koó Éva: **Arthritis psoriatica** 1490 Ft helyett 890 Ft
Köves István: **Stomák és sipolyok képzése és ellátása** 4900 Ft helyett 2990 Ft
Rajna Péter: **Epilepszia** 1490 Ft helyett 890 Ft
Ribári–Fabinyi: **Fül-orr-gégészet** 1590 Ft helyett 990 Ft
Strausz János: **Bronchológia** 1690 Ft helyett 990 Ft
Varga Péter Pál: **Lumbalis spinalis tenosis** 2500 Ft helyett 1500 Ft

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

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

Diabetológia

A diabetes epidemiológia mintegy eszköz a diabetes kutatás és a gondozás indításában. Zimmet, P. Z. (Internat. Diabetes Instit., 260 Kooyong Rd., Caulfield, Victoria 3162, Australia): Diabetologia, 1999, *42*, 499–518.

Az ausztráliai *Zimmet* a jelenkori diabetológia egyik kiválósága, nevét különösen epidemiológiai kutatásokkal tette ismertté. Irodalmi áttekintésében, melyhez 150 friss adatot használt fel, különösen a 2. típusú diabetes kutatásának napjainkban történő rendkívüli fejlődésével foglalkozik. Meg is indokolja bevezetőjében, miért éppen ezt a témát választotta (újabb ismeretek a diabetes lefolyását illetően, a klasszifikáció egységesebb képe – főként a genetikai ismeretek növekedésével – a világszerte növekvő 2. típusú diabetes és szövődményei, valamint ezek megelőzése, a szénhidrát-anyagcsere szerepének bizonyítékai a szövődmények kialakulásában, a 2. típusú diabetesben észlelt igen korai érszövődmények kérdése, a „takarékos gén" elmélete, a metabolikus szindróma kérdése).

A diabetes epidemiológiával történő foglalkozás jó 20 évre tekint vissza, egy 1978-as könyvben már több mint 2300 adatot sorakoztat fel szerzője (*West, K. M.:* Epidemiology of diabetes and its vascular lesions, Elsevier, New York). A diabetes – ezen belül a 2. típusú diabetes – növekvő incidenciájára a szerző azzal az előretekintő adattal is szolgál, mely szerint a világon 1997-ben becsült 200 millió körüli diabeteses (döntő többségében 2. típusú) száma 2010-re közel 20 millióval gyarapodik. A gyarapodás egyik okaként Zimmet utal saját nagyszámú vizsgálataira is, melyekkel alátámasztotta, hogy az egyszerűbb körülmények között élő (saját vizsgálatait részben a Csendes-óceáni-szigeteken, részben az Indiai-óceánban lévő Mauritius-szigetén végezte) népek *modernizációja* nagyban hozzájárult a diabetesek számának extrémfokú növekedéséhez („Coca-colonization").

A számbeli növekedéshez csatlakozik az Amerikai Diabetes Társaság 1997-es új klasszifikációs javaslata is, amely a hyperglycaemia alapján javasolja a diabetes új beosztását. 5 csoportot különítenek el, ebben a normoglycaemia felső határát alacsonyabbra veszik, 6,1–7 mmol között már csökkentebb éhomi glucose-ról beszélnek, 7 mmol felett pedig már diabetest diagnosztizálnak. Ez az új ajánlott klasszifikáció a cukorterheléses vizsgálatokat kiküszöböli, a beosztást lényegesen egyszerűsíti. Persze, egyelőre gondok vannak a régi megszokott és az újonnan ajánlott csoportosítás között, de a továbbiakban csak 1. típusú és 2. típusú diabetesről van szó, utóbbiban domináló insulin-resistentiáról, illetve insulinelválasztás defektusáról. Az egyéb kategóriába genetikai defektusok, a pancreas exocrin functiójának zavarával járó betegségek, különböző endocrinopathiák, gyógyszerek és kemikáliák által okozott hyperglycaemiák tartoznak és még külön említik a gestatiós hyperglycaemiát.

Az aetiologiai típusokban jelentős előrehaladás következett a különböző *autoantitestek* kimutatásával (glutaminsav decarboxylase – GAD, szigetsejt – ICA, insulin ellenes – IAA, vagy tyrosin phosphatase-2 – IA2 elleni antitestek), melyek a béta-sejtek pusztulásának autoimmun folyamatára utalnak. A szerző igen érdekes példát hoz 139 finn asszony köréből, akiknek az előző 10 esztendőben zajlott le terhességük. A terhesség előtt meghatározták ezeket az antitesteket és azok között az asszonyok között, akiknek terhességük előtt egy vagy több szeropozitivitása volt, 77%-ban 1. típusú, 11%-ban 2. típusú diabetes fejlődött ki a későbbiekben. Ez a megállapítás különösen a GAD-pozitív esetekre vonatkozott.

A *szűrések* kérdése ugyancsak nagy jelentőségű a diabetes epidemiológiájának kutatásában. Számos vizsgálat bizonyította, hogy a hyperglycaemia és annak tartama szoros összefüggést mutat a microvascularis diabeteses szövődményekkel. Innen már csak néhány lépés volt időben a DCCT, a Stockholm Study, valamint a Kumamoto Study (2. típusú diabetesesekre vonatkoztatva) és legfrissebben az ugyancsak 2. típusú diabetesesekkel foglalkozó United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).

Ezek a tanulmányok egyértelműen bizonyították, *hogy a hyperglycaemia visszaszorításával a microvascularis szövődmények is jelentősen elodázhatók vagy csökkenthetők.*

Az ún. *metabolikus szindróma* összetevői is egyre ismertebbé váltak (csökkent glucose-szabályozás vagy diabetes, insulin-resistentia, emelkedett artériás vérnyomás, emelkedett plasma triglycerid-szint és/vagy HDL-cholesterin csökkenés, centrális típusú elhízás – derék-csípő hányados > 0,85–0,90, BMI > 30 kg/m^2, ≥ 20 µg min albuminuria). Ezekhez újabban hozzászámítják még a hyperleptinaemia/leptin-resistentiát is.

A *„takarékos gén"* elmélet ugyancsak megtermékenyítette a diabetes kutatást a 2. típusú diabetes vonatkozásában. Egy újabb adalék viszont azt látszik bizonyítani, hogy a genotípus mellett a fenotípusnak is lehet szerepe (az alacsony születésű súlyúak között felnőtt korukban kevesebb, mint 10% lesz diabeteses). A „takarékos gén" elmélet ellen szólnak a Csendes-óceáni-szigeteken élőkön végzett vizsgálatok. Ugyanis más – vadászó és gyűjtögető – népekkel ellentétben a tenger mindig bőven kínált táplálékot a szigetein élő népeknek, közöttük tehát nem volt feltétlen szükség évszázadok folyamán a jobb időkre való hivatkozással takarékoskodásra.

Az itt élő népek között enormis módon megszaporodó diabetes miatt viszont az elsődleges megelőzésnek jelentős szerepe lenne, akkor is, ha ezek a törekvések rendkívül költségesek. Ugyanis pl. a Mauritius Study bizonyította, hogy a cardiovascularis megbetegedések órája már jóval a diabetes diagnózisa előtt ketyegni kezd. Éppen ezért kell megtalálni a lehetőséget, hogy elsősorban a 2. típusú diabetes visszaszorítása mielőbb megtörténjék.

Iványi János dr.

Az 1. típusú diabetes és a Haemophilus influenzae b-típusának vaccinatiója közötti összefüggés: születés szerinti tanulmány. Karvoven, M., Cepaitis, Z., Tuomilehto, J. (Diabetes and Genetic Epidemiol. Unit., Nat. Public Health Instit., Mannerheimintie 166, FIN-00300 Helsinki, Finland): BMJ., 1999, *318*, 1169–1172.

Finnországban rendkívül nagy gondot jelent a gyermekkori diabetes incidenciájának növekedése. A kérdéssel foglalkozók számos lehetséges okot próbáltak kideríteni, így többek között a vaccinatio esetleges szerepét is. 1941 óta Finnországban igen széles körű kisgyermekkori vaccinatio folyik, jelenleg a 2 éven aluli finn kisgyermekek 99%-a részesül 9 bakteriális vagy virális megbetegedés elleni vaccinatióban. A Haemophilus influenzae b-típusa elleni vaccinatiót 1986-ban kezdték szórványosan, 1993-tól pedig kötelezővé tették.

Annak eldöntésére, hogy ez az újabb vaccinatio esetleg szerepeltethető lenne a gyermekkori diabetesek megszaporodásában, a szerzőcsoport megvizsgálta közel 250 000 kisgyermeken a vaccinatio esetleges hatását. 128 936 kisgyermek 1983 októbere és 1985 szeptembere között született, ők még nem részesültek Haemophilus influenzae b-típusú vaccinatióban. A következő 116 352 kisgyermek 1985 októbere és 1987 augusztusa között született. Őket 2 részre osztották. Egyik fele a születés után 3, 4 és 6 hónap múlva, majd 14 és 18 hónappal a szülés után kapott vaccinatiót. Az ugyanezen időszakban született kontrollcsoport csak 24 hónapos korában részesült b-típusú Haemophilus influenzae elleni kezelésben.

A tízéves nyomon követés során nem volt statisztikailag értékelhető különbség a vacciantio bevezetése előtti időszakban született és az utána következők és már vaccináltak között a diabetes incidenciáját illetőleg, sem a vaccinatio időpontja nem befolyásolta a diabetes kialakulását. A korai kezelésbevételben részesültek kumulatív 1. típusú diabetes incidenciája 397/100 000 egyén/év volt, míg a késői vaccináltak között az incidencia 375/100 000 egyén/évnek bizonyult.

Iványi János dr.

Diabetes gondozás és betegorientált eredmény. Berger, M., Mühlhauser, I. (Dept. of Metab. Dis. and Nutr., Univ. Düsseldorf, Moorenstr. 5, D-40225, Düsseldorf, Németország): JAMA, 1999, *281*, 1676–1678.

A düsseldorfi *Berger* professzor munkatársával a folyóirat „Kortárs" rovatában arról ír, hogy az utóbbi évek diabetológiai kutatásának eredményei nem kerülnek át mindig pontosan a gyakorlatba, ennek hátrányai pedig a cukorbetegek gondozásában jelentkeznek többek között. Manapság hangsúlyozzuk a bizonyítékokon alapuló orvoslás szerepét, ez a szerzők véleménye szerint a betegorientált eredményben nem mindig érvényesül cukorbetegek esetében sem.

Az *1. típusú* diabetes kutatásában és a terápia szempontjából való előremutatásban nagy jelentősége volt a *DCCT* tanulmánynak, amely egyértelműen bizonyította, hogy az intenzív insulinkezeléssel a diabeteses microangiopathiák jelentősen elodázhatók, illetve csökkenthetők. A tanulmány hangsúlyozta a HbA_{1C}-szinttel jellemzett jó szénhidrát-anyagcsere beállítást, hamarosan kiderült azonban az, hogy a súlyos hypoglycaemiák kockázata háromszorosára növekedett. Ennek kiküszöbölése csak úgy lehetséges, ha a beteg motivációja megfelelő és fel is használja az önellenőrzés eredményeit. Így valóban a HbA_{1C}-szint jelentős csökkenése mellett a súlyos hypoglycaemia veszélye is csökkenthető. Ezt egy 1103 betegen végzett tanulmány adatai bizonyítják is (*Müller, U. A.* és mtsai: Diabetes Care, 1999, *22*, (suppl. 2), B29–B34).

Egy másik kérdés, amelyre a válasz nem egyértelmű, a diéta és a betegek megfelelően végzett testmozgása. Erre vonatkozóan csak elképzelések vannak, a gyakorlat nem mindig követi ezeket.

Az irodalom egyre többet foglalkozik a *gyors hatású insulinanalógok* szerepével, az eddig használatos insulinoknál kedvezőbb hatásával. A leírtak azonban nem mindig egyértelműek, egy 1998-as metaanalysis nem talált jelentősebb különbséget a lispro insulin és a human insulinok között, s ez a tanulmány arra is utal, hogy a lispróval készült vizsgálatok nem kettősvak módszerrel készültek (*Brunelle, R. L.* és mtsai: Diabetes Care, 1998, *21*, 1726–1731).

A *2. típusú* diabetes kutatásában nagy reményeket vártak a 20 éven keresztül folytatott United Kingdom Prospective Diabetes Study-tól *(UKPDS)*. Kétségtelenül számos jelentős megállapítás született a közel 4000 betegen végzett tanulmány során. Az azonban bebizonyosodott többek között, hogy a macroangiopathiás szövődményeket a különböző kezelések (így az insulin is) nem tudták megfelelően redukálni. Az mindenesetre ismertté vált, hogy az intenzív vércukorkontroll (az éhomi vércukorszint 6 mmol/l-nél nem több) jó hatású a microangiopathiás károsodások megelőzésében. Ugyancsak jelentős megállapítás volt a tanulmányból az is, hogy az egyidejűleg fennálló magas vérnyomás megfelelő kezelése a 2. típusú diabeteses betegeken nemcsak a diabetessel összefüggő mortalitást csökkentette, hanem a microvascularis szövődmények kialakulására is jó hatású volt.

Mindezen tanulmányokból leszűrt gyakorlati következtetések azonban azt is igazolják, hogy a javaslatok nem mennek át mindig a gyakorlatba. Így pl. a DCCT-tanulmány befejezte után 6 évvel az USA-ban az 1. típusú diabeteseseknek mindössze 10%-a volt, akik a továbbiakban is törekedtek intenzív insulinterápiával a normálist megközelítő HbA_{1C} elérésére. Az európai eredmények jobbak, s az adatok azt tanúsítják, hogy a betegek edukációját az eddigieknél még hatékonyabban kell végezni. Ennek egyik lényeges momentuma a már említett önellenőrzés módszere, melynek segítségével a beteg jobban át tudja ültetni a gyakorlatba a saját kezelésével kapcsolatos teendőket.

Iványi János dr.

Praeconceptiós diabetes gondozás insulin-dependens diabetes mellitusban. Dunne, F. P. és mtsai [Dept. of Diabet. Med. Univ. Hosp. Trust (Selly Oak), Raddlebarn Road, Birmingham B29 6JD, United Kingdom]: Q. J. Med., 1999, *92*, 175–176.

Prospektív tanulmányok egyértelműen bizonyították, hogy azok a diabetikák, akiknek diabetesét még a fogamzás előtt jól beállították, terhességük során kevésbé vannak kitéve magzati ártalmaknak. Arra azonban kevesebb információ van, hogy a praeconceptionális gondozás milyen hatással van az anyai és a neonatális morbiditásra.

A birminghami szerzőcsoport megvizsgálta 47 insulin-dependens nőbetegén 2 éven át, hogy az antenatális/diabeteses részlegen való megjelenésük mennyiben befolyásolta saját és születendő gyermekeik sorsát.

A 47 nőből 12 vett részt antenatális gondozásban is, 35 diabetika csak a rutinszerű diabetes-ellenőrzésekre járt. Az asszonyok között sem faji (zömmel kaukázusi eredetűek), sem életkori, sem diabetes időtartami különbségek nem voltak, ugyanez vonatkozott még a diabeteses szövődményre is.

A következő különbségek azonban többnyire significansaknak bizonyultak: az antenatális gondozásban részesülő diabetikák 100%-a *férjezett* volt (a másik csoportban csak 54%), úgyszintén közülük is significansan *kevesebben dohányoztak* (8% vs. 28%). A *HbA_{1C}-szint* ugyancsak significansan javult trimesterről trimesterre (8,4%–7,2%–7,6% vs. 9,8%–9,2%–8,9%). Szülés előtt az intenzívebb gondozásban részesültek átlagos HbA_{1C}-szintje 7,5% vs. 9%. – A *szülések időpontjában* a 2 csoportban nem volt eltérés, de míg < 37 hét során idő előtti szülésre az első csoportban csak a 30. hét után került sor, addig a másodikban 6 alkalommal (17%) már a 26–30. hét között bekövetkezett a szülés. Sajnos, a *sectio caesarea gyakoriságát az intenzív antenatalis gondozás nem befolyásolta*, mindkét csoportban az arány magas, 75%-os volt! Veleszületett anomáliát nem észleltek, újszülött halálozás az első csoportban nem, a másodikban 2 esetben fordult elő. Az újszülött gondozási egységre az első csoportból csak 1 alkalommal került sor 2,12%), míg a második csoportból 2 volt az intenzívebb ellátást igénylő (5,71%).

A szerzők tapasztalata szerint tehát a diabetikák praeconceptionalis gondozása egyértelműen hatékony a leendő magzat normális fejlődését és a perinatális szövődmények kiküszöbölését, valamint a diabeteses anyák sorsát illetően is.

Iványi János dr.

Gastroenterologia

Kollagénes és lymphocytás colitis. Mühlhöfer, A. (Medizinische Poliklinik, Klinikum Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität, München), Zoller, W. G. (Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Katharinenhospital, Stuttgart), Wiebecke, B. (Pathologisches Institut, Klinikum Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität, München): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 435–440.

A két kórkép klinikailag hasonló, de morfológiailag egymástól elkülöníthető. A kollagénes colitist (CC) először *Lindström* írta le 1976-ban. *Read* 1980-ban egy előbbihez hasonló krónikus hasmenést ismertetett, amelyet szövettani jellegzetességei alapján előbb „mikroszkópikus colitis"-nek nevezett el, később kapta a „lymphocytás colitis" (LC) nevet.

A CC jóval gyakoribb, mint a LC: egy svéd felmérés szerint a colonoscopiák 5,9‰-ében a diagnózis CC. A vezető klinikai tünet mindkét betegségben a krónikus vizes hasmenés, amelyet gyakran görcsös hasi fájdalom kísér. A laboratóriumi leletek jellegtelenek, a süllyedés enyhén gyorsult. Autoimmun antitest CC-ben 25%-ban (ANA és pANCA), LC-ben 50%-ban (ANA) mutatható ki. Gyakori az autoimmun kórképek társulása, elsősorban a krónikus polyarthritis, a pajzsmirigy-betegségek és a sprue.

Mindkét elváltozás többnyire a 6. évtizedben jelentkezik, de a CC-betegek 25%-a 45 évnél fiatalabb. Ezért fiatal betegek krónikus vizes hasmenése esetén mindig gondolni kell CC lehetőségére. Míg a CC nőkben 9-szer gyakoribb, a LC gyakorisága a két nemben egyforma. A colorectalis carcinoma rizikója egyik betegségben sem emelkedett, bár a malignizálódás LC-ben a férfiak között kissé gyakoribb.

A diagnózis alapja a szövettani vizsgálat, mert a colon makroszkópos képe nem jellegzetes. Közös jellemző az epithelsejt-károsodás és a krónikus gyulladásos infiltrátum a lamina propria területén, amely főleg lymphocytákból és plasmasejtekből áll. A CC-t a LC-től elsősorban a kiszélesedett subepithelialis kollagénréteg jelenléte különbözteti meg. Vastagsága a coecumtól a rectum irányában csökken és foltos elhelyezkedésű. A LC a colonban folytonosan helyezkedik el, a rectum is érintett. Mindkét betegségben egyszerre lehetnek jelen enyhe és súlyos erosiv elváltozások, ezért fontos, hogy a colon minden szakaszából történjen biopszia.

A betegségek etiológiája ismeretlen, hátterükben valószínűleg autoimmun folyamat áll. Felmerül bakteriális eredet, CC-ben a non-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) szerepe, LC-ben pedig biliaris komponens is. A hasmenés közvetlen oka a csökkent folyadék-felszívódás a colonban, súlyossága korrelál a gyulladásos infiltráció fokával és nincs összefüggésben CC-ben a kollagénréteg vastagságával.

A két betegség kezelése azonos. Ellenjavallt a koffeinfogyasztás és a NSAID-szedés. Tüneti javuláshoz vezet a nagy dózisú loperamid (Imodium), ill. bizonyított biliaris komponens esetén a cholestyramin. Sulfasalazin helyett – a gyakori mellékhatások miatt – ma inkább 5-ASA-készítmények adása javasolt, esetleg rectalis corticosteroid-beöntéssel kombinálva. Az átlagos kezelési idő 2–3 hónap. A prednisolon és a budesonid igen hatékonyak, de leépítésük után többnyire recidíva lép fel. A budesonid – a kifejezett májbeli „first-pass-effect" miatt – oralis adás mellett is csak ritkán vezet szisztémás mellékhatásokhoz, egy esetben pedig igazoltan csökkentette a kollagénréteg vastagságát. Metronidazol az esetleges bakteriális eredet miatt adható. Ultima ratio lehet az ileostoma vagy a colectomia, amelyek minden esetben klinikai remisszióhoz vezetnek, de az ileostoma megszüntetése után a betegség recidivál.

Eredményes kezelés mellett nemcsak a klinikai tünetek javulnak, hanem a remisszió – különböző mértékben – szövettanilag is kimutatható. Ha a betegség a kezelésre nem reagál, alaposabb kivizsgálás szükséges és gondolni kell egyidejűleg fennálló sprue lehetőségére is.

Farkas Rita dr.

Máj- és epeútbetegségek

A bakteriális infekció a varixvérzés pathogenesisében. Goulis, J., Patch, D., Burroughs, A. K. (Royal Free Hospital, London NW3 2QG, UK): Lancet, 1999, *353*, 139–142.

A varixvérzés a cirrhosis egyik – életet veszélyeztető – komplikációja. A potenciális rizikófaktorok legtöbb májbetegnél megtalálhatók, de nem tudjuk megmagyarázni, hogy miért csak bizonyos betegek esetében alakul ki a vérzés. A szerzők szerint a

bakteriális infekció lehet az a tényező, amely triggerként kiválthatja a vérzést.

A varixvérzés rizikófaktorai közé a következők tartoznak: a májkárosodás súlyossága, nagy varixok, az endoscopos vörös foltok jelenléte és a megnövekedett portalis nyomásgrádiens (vagy hepaticus vénás nyomásgrádiens HVPG). Kiemelt jelentőségűek a varixokon található vörös jelek (vérrel teli dilatált csatornák, nem igazi erek) és a portalis nyomás hemodinamikai változásai (a HVPG nagyobb, mint 12 Hgmm).

Krónikus májbetegségekben a Gram-negatív baktériumok falából származó endotoxin magas koncentrációban mérhető a portalis és a szisztémás keringésben. A RES fagocitáló funkciójának romlása, a portosystemás shuntok és a magas koncentráció miatt az endotoxin a portalis keringésből könnyebben bekerül a szisztémás keringésbe. A májfunkció zavarának súlyosságával az endotoxin koncentráció növekszik. Az endotoxin indukálja az endothelin és a vasoconstrictiv ciklooxigenáz produktumok termelését, rajtuk keresztül fejti ki hatását: az endothelin és a vasoconstrictiv ciklooxigenáz termékek a hepaticus csillagsejtek kontrakcióját váltják ki és így az intrahepaticus vascularis rezisztenciát növelik, ami további *portalis tenziófokozódást* eredményez. Ezen kívül az endotoxin-indukálta nitrikus oxidok és prostacyclin együtt az endothelin-indukálta prostacyclinnel *gátolják a thrombocytaaggregációt.* A folyamat a varixok szintjén további haemostasis-romláshoz vezet. Ez a két faktor varixvérzést eredményezhet.

Azoknak a cirrhoticus betegeknek, akiket varixvérzéssel kezeltek, 35–66%-ban dokumentált bakteriális infekciójuk volt. A szerzők úgy látják, hogy a bakteriális infekció prognosztikai jele az 5 napon belüli újravérzésnek, ezenkívül a varixvérzést megelőzően gyakran találtak spontán bakteriális peritonitist.

A szerzők úgy gondolják, hogy ennek az elképzelésnek a bizonyítására egy prospektív, randomizált, duplavak, kontrollált klinikai vizsgálat elvégzése lenne a megfelelő: antibiotikus kezelés versus placebo a varixvérzés prevencióban (a kezelést oralis – nem szelektív – béta-blokkolóval kell kombinálni). A vizsgálat megfelelő eredménye esetén a varixvérzés megelőzhető lenne profilaktikus antibiotikus kezeléssel. Ha sikerül bebizonyítani a szerzők által részletezett endotoxin-elmélet, a kutatás alatt álló endothelin-receptor antagonisták, nitrikus oxid szintáz- és ciklooxigenáz-inhibitorok a jövőben megfelelő terápiás lehetőséget nyújthatnak a varixvérzések megelőzésében.

Varga Marina dr.

Nephrologia

A fokozott szimpatikus aktivitás csökkentése enalaprillal krónikus veseelégtelen betegekben. Ligtenberg, G. és mtsai (University Hospital Utrecht és Department of Internal Medicine Rotterdam, Hollandia): N. Engl. J. Med., 1999, *340,* 1321–1328.

Krónikus veseelégtelen betegeken a hypertonia gyakori, melynek hátterében a fokozott extracelluláris folyadékretenció mellett a szimpatikus idegrendszer fokozottabb aktivitása is szerepet játszik.

A szerzők enalapril és amlodipin szimpatikus aktivitásra való hatását vizsgálták krónikus veseelégtelen, hypertoniás betegeken.

Két vizsgálati csoportot képeztek, melyek közül az elsőben 14 csak ACE-inhibitort szedő betegeket vontak be, akiknél legalább háromhetes gyógyszermentes periódus után izom szimpatikus idegaktivitást és a baroreflex funkciót vizsgáltak.

Ezt követően 9 betegnél iv. adott enalaprillal a rövid tartamú választ, majd négy-hat hetes per os adagolás (10 mg/nap) után a tartós hatásra adott választ nézték a fent említett módszerekkel. Egészséges kontrollcsoporthoz hasonlították az adataikat. Hasonló módon 10 amlodipint szedő betegnél is elvégezték a vizsgálatokat, de itt rövid tartamú hatást nem néztek.

Úgy találták, hogy a krónikus veseelégtelen betegeik szimpatikus alapaktivitása lényegesen magasabb, mint az egészséges embereké. Az enalapril infúziós adagolása után a vérnyomás jelentősen csökkent, azonban az izmok szimpatikusideg-ingerlékenysége és a pulzusszám lényegesen fokozódott. Ezzel szemben a hosszú idejű alkalmazás után a vérnyomás jelentős csökkenése mellett a szimpatikus idegaktivitás is lényegesen csökkent anélkül, hogy a baroreflex érzékenység lényegesen változott volna. A kísérlet végén ismét elvették a betegektől a gyógyszert és a kimosási periódust követően megismételték a vizsgálatokat. Ez a kiindulási állapotnak megfelelő helyzetet mutatott.

Az enalaprillal szemben amlodipin alkalmazása során fokozott szimpatikus aktivitást figyeltek meg, a baroreflex érzékenysége itt sem változott.

Összefoglalójukban a szerzők az ACE-inhibitorok okozta szimpatikus tónuscsökkenés lehetséges mechanizmusait tárgyalják. Kiemelik, hogy a fokozott szimpatikus tónus szerepet játszhat a veseelégtelenségben jelentkező fokozottabb cardiovascularis morbiditásban, ezért ennek csökkentése fontos lehet a betegek túlélésének javításában.

Móczár Csaba dr.

Háziorvostan

Csökkenő antibiotikum-felhasználás a járóbeteg-ellátásban. Többirányú tevékenység hatása a szövődménymentes felnőttkori heveny bronchitisek kezelésére. Gonzales, R. és mtsai (Unviersity of Colorado Health Sciences Center, Division of General Internal Medicine, Box B-180, 4200 E Ninth Ave., Denver, CD 80262, USA): JAMA, 1999, *281,* 1512–1519.

A Streptococcus pneumoniae fokozódó antibiotikum-rezisztenciáját részben az antibiotikumok heveny légzőszervi fertőzésekben való túlzott használatának tulajdonítják. A jelen vizsgálat célja az volt, hogy csökkentsék az antibiotikumok használatát a szövődménymentes felnőttkori heveny bronchitisekben. Prospektív vizsgálat során egyéves különbséggel (1996–1997) négy alapellátó csoportpraxisban követték az acut bronchitises eseteket. 2027 előfordulás alapján 56 orvos, 28 orvossegéd (p. a.), illetve 9 diplomás ápoló(!) praxisában vizsgálták az antibiotikumok felírását. A két vizsgálati periódus között mind a betegek, mind az orvosok között igyekeztek komoly egészségnevelő és felvilágosító tevékenységet végezni, melynek eredményeként jelentősen csökkent az antibiotikumok

felírása a heveny bronchitisekben. Nem változtak ugyanakkor a köhögés-, láz- és fájdalomcsillapító, valamint az inhalációs hörgtágító szerek felírásai. Pneumonia vagy egyéb szövődmény miatt nem jelentkezett ismételten több beteg a csökkent antibiotikum-felhasználással párhuzamosan. A szerzők vizsgálatukból arra következtetnek, hogy a felnőttkori szövődménymentes acut bronchitisekben az antibiotikum-használat csökkenése nem érinti a kezelés biztonságát és az jó eredménnyel érhető el a betegek és az egészségügyi személyzet körében végzett párhuzamos felvilágosító tevékenységgel.

[Ref.: A nagyvolumenű klinikai vizsgálat értékelésekor megjegyzésre érdemesnek tartom, hogy azt az Egyesült Államok talán legnagyobb „HMO managed care" (Kaiser Permanente) hálózatában végezték el. Ennek az óriási egészségügyi ellátó képződménynek a szigorúan összefogott, szoros szakmai szabályok szerint működő ellátói mechanizmusa tette lehetővé a nagyszámú eset összegyűjtését és annak szakmai üzenetén túl ez adja meg (többek között) az eredménynek, illetve az egész vizsgálat szakmai hitelét is.)

Hajnal Ferenc dr.

Gerontológia és geriátria

Idős sérültek kórházi felvétele: menynyiben befolyásolja a beteg életkora, hogy törésével felvételre kerül-e? Johansen, A., Evans, R., Butlett, Ch., Stone, M. (Bone Res. Unit Acad. Dep. Geriatr. Med., Univ. Wales Coll. Med. Dep. Accid. Emerg. Med. Roy. Infirmary Cardiff): J. Trauma, 1998, *29*, 779–784.

A kórház Baleseti és Sürgősségi Ambulanciáján egy év alatt (1994. áprilistól) 6467 sérült jelentkezett törésével, akik közül 1226-ot (19%) vettek fel. Amikor eseteiket életkor szerint elemezték, kiderült, hogy a 65 éven aluliaknak csak 12, az ennél idősebbeknek 47%-át vették fel osztályra. Az idősebbeknek az arányokra jelentős mértékben ható combnyaktáji törését leszámítva – amelyek minden esetben felvételre kerültek – az arány 11%-ra, ill. 24%-ra módosult.

Ezért a továbbiakban Dél-Wales 8 baleseti-sürgősségi ambulanciájáról elemezték a 25 154 törött közül az 55 évesnél idősebb 6889 sérült adatait, akik közül 2115 (31%) került felvételre. Az idősebbek között az alkar, borda, lábszár, lábujjak törése mutatott szignifikánsan gyakoribb kórházi felvételt, a fej, a váll, a felkar, a kézujjak, gerinc, medence, combnyaktáj, térdtáj törése nem. Az 55–64 évesek felvételi arányát 100%-nak véve, a 65 éven felüliek összességükben 22%-kal kerültek gyakrabban kórházi felvételre, azaz minden ötödiknél szerepelt egyéb (belorvosi, psychiatriai, szociális) szempont a felvételben.

A nőknek 24,5, a férfiaknak 14,3%-át vették fel, de itt is elsősorban a combnyaktáji törések adtak magyarázatot, melyeknek 80%-a súlyosabb osteoporosist mutató nőkön következett be. Ezeket leszámítva már lényegesen kisebb a különbség (nőkön 14,6%, férfiakon 11,7%).

Ennek alapján azt a következtetést vonják le, hogy az ágyak eldugulásának elkerülésére a nem sebészi, szociális felvételek megakadályozása, hanem a korai hazabocsátás és az otthoni kezelés megszervezése a fő feladat.

Kazár György dr.

Mikrobiológiai és fertőző betegségek

Pneumonia idős korban: Diagnosztikus áttekintés és terápiás megközelítések. Fein, A. M. (The Center for Pulmonary and Critical Care Medicine, North Shore Univ. Hosp., 300 Community Drive, Manhasset, New York 11030 USA): Clin. Infect. Dis., 1999, *28*, 726–729.

Az életkor előrehaladtával növekszik az alsó légúti fertőzések, így a pneumoniák száma is. Jelentőségét elsősorban az adja meg, hogy idős korban – 75 év felett – már számos egyéb betegség is fellelhető ezeknél az egyéneknél (elsősorban szívbetegségek, idült obstructiv tüdőbetegségek stb.).

A szerző összefoglaló tanulmányában áttekintette azokat a diagnosztikus és terápiás megközelítéseket, melyek segítségével az idős ember is valamelyest védettséget érhet el a nem is olyan ritkán halállal végződő pneumoniás megbetegedésekkel szemben. Miután a társbetegségek közül az obstruktív típusú idült tüdőbántalmak igen gyakran fordulnak elő, érthető, hogy többek között a kórokozókra terelődik a figyelem. A baktériumok különösebben nem térnek el a fiatalabb korban pneumoniát okozóktól, de idősebb korban a S. pneumoniae mellett *előtérbe kerülnek a Gram-negatív bacillusok* és olyan baktériumféleségek, melyek elszaporodására az előrehaladott életkor és a társbetegségek súlyossága előnyös. Ez a megállapítás egyformán érvényes azokra az idős betegekre, akik otthonukban, vagy közösségekben (pl. betegotthon) betegszenek meg. A súlyos tüdőgyulladások okozói között nem ritkán találhatók különböző vírusok, a baktériumok közül a H. influenzae és M. tuberculosis, olykor gombák is.

Ismeretes hogy az időskori pneumoniák nem mindig típusos klinikai képpel jelentkeznek, a láz sem obligát velejáró, olykor a betegek mentális érintettsége hátterében mutatható ki a pneumonia.

A betegek gyógykezelését az általános állapot is motiválja, a nem túlzottan súlyos beteg otthonában is kezelhető, az egyidejű multimorbiditásra azonban nagyon oda kell figyelni és ezeket a betegeket jobb intézetbe küldeni. Az alkalmazott gyógyszerek közül a penicillin-resistens S. pneumoniae és Legionella fajok általában a quinolon-antibiotikumokkal szemben érzékenyek. Természetesen az egyidejűleg fennálló egyéb betegségek (pl. szívelégtelenség) kezelése is fontos, állapotrosszabbodás (súlyos hypoxaemia) esetében gépi lélegeztetés is szükséges lehet. Nem kielégítő javulás esetén gondolni kell arra is, hogy a pneumonia hátterében esetleg egyéb pulmonalis betegség rejtőzhet.

A megelőzés a 23 S. pneumoniae szerotípust tartalmazó poliszacharid-vakcinával lehetséges, ez 60–70%-os védettséget biztosít, de hurutos időszakban célszerű az influenza vakcina adása is. A pneumococcus vakcina adását célszerű ötévenként megismételni.

Iványi János dr.

A Bordetella pertussis populatiós szerkezetének változási trendjei 1949–1996 között egy jól vakcinált populatióban. van Loo, I. H. M., van der Heide, H. G. J. és mtsai (Res. Lab.

for Infect. Dis. Natl. Inst. Publ. Hlth., Bilthoven, The Netherlands): J. Infect. Dis., 1999, *179*, 915–923.

Hollandiában 1953-ban vezették be a vakcinálást pertussis ellen egy elölt törzzsel és a gyermek-populatiót igen magas átfedéssel vakcinálták. Ennek ellenére Hollandiában a pertussis endémiás és 1996-ban járványosan lépett fel az előző évhez viszonyítva ötszörös incidenciával, hasonló jelenséget észleltek az USA-ban, Kanadában, Ausztráliában és Norvégiában is. A lehetséges magyarázatok közül a szerzők arra gondoltak és erre irányultak vizsgálataik, hogy a *B. pertussis* populatióban olyan antigénszerkezeti változások léptek fel, melyek eltérést mutatnak az eredetileg 1950-ben izolált vakcinatörzszsel szemben. Már egy korábbi vizsgálataikban megállapították, hogy két felszíni proteinben, a pertussis toxin S1 alegységében és egy protektív felszíni proteinben, a pertaktinban történtek változások. A jelen közleményben nagyobb számú törzsre (213) kiterjesztve újra elvégezték a DNS-elemzést (ún. restrictiós fragmentumhossz polymorphismus módszerével) ötéves periódusokat vizsgálva. E periódusokból izoláltakat a DNS-eltérések alapján ún. cladokba osztották. Megállapították, hogy pl. a vakcinálás előtti periódusban domináns B és E clad (41 és 34%) későbbi periódusokban 0 és 1%-ra redukálódott, viszont domináns lett az A clad (56–82%), mely a korai időszakban csak 4%-ban fordult elő.

Fontosabb, hogy a protektív értékű felszíni proteinnek, a pertaktin génjének három alléljét ismerték fel (*prn*1, 2 és 3). A *prn*1 kizárólagos volt a korai törzsekben és ez van a vakcina törzsben is. Előfordulása először fokozatosan, majd 1982-ben ugrásszerűen csökkent és az 1996-os járványtörzsekben már csak 13%-ban fordult elő. A *prn*2 és 3 csak az 1976–1981-es periódusban jelent meg (3, ill. 4%-ban) – míg az 1996-os járványtörzsekben már 36, ill. 50%-ot reprezentált. A szerzők egyértelműen arra a konklúzióra jutnak, hogy a *B. pertussis* populációkban bekövetkező genetikai diverzitás fokozatosan csökkentette a vakcina hatékonyságát és 1996-ban érte el azt a kritikus szintet, mely már epidémia kirobbanását is lehetővé tette.

Hangsúlyozzák, hogy amint az antibiotikumok alkalmazása erős selectiós nyomást jelent a resistens mutánsok felszaporodására, a vakcinálás is selectiv nyomást jelent. Ilyet észleltek a kanyaró elleni vakcina hatására a cirkuláló vírus N (nukleoprotein) és M (mátrix) génjeivel kapcsolatban. Ilyen hatásnak tekinthető talán, hogy a *Haemophilus influenzae* b vakcina bevezetése után egy mérsékelt incidencia-emelkedés észlelhető invasiv *H. influenzae* f fertőzések tekintetében.

A vizsgálatokban szereplő *B. pertussis* populatiók genetikai változása csak feltételezhetően vezethető vissza a vakcinálás selectiós nyomására. Kétségtelen, hogy két jelentős változás vezetett a vakcina hatékonyságának csökkenéséhez. Az egyik még 1965 előtt következett be a toxin S1 subunit változása révén, a másik a pertaktint érintette 1981 után.

[Ref.: van Loo és munkatársainak közleménye igen időszerű és figyelmeztető, minden kórokozóra igaz a genetikai diverzitás és akár egy importált és módosult protektív antigén(ek)kel rendelkező klón megjelenése, akár a populatióban állandóan keringő ágens ilyen jellegű változása a vakcina effektivitásának csökkenéséhez kell, hogy vezessen, mely egy kritikus ponton túllépve járványt eredményezhet. Szükséges időnként hasonló elemzéseket elvégezni mindazon ágens esetében, melyekkel szemben védőoltásokkal védekezünk és esetenként dönteni, hogy a vakcina törzset felváltsuk a jelenleg cirkulálóval.]

Kéty Iván dr.

Érbetegségek

Atherosclerosis gyakorisága és súlyossági foka serdülőkben és fiatal felnőttekben: boncolási tapasztalatok. Strong, I. P. és mtsai (Dept. of Pathology, Box P5–1, Louisiana State University Medical Center, 1901 Perdido St., New Orleans, LA 70112, USA): JAMA, 1999, *281*, 727.

Enos és mtsai 1953-as közleménye, melyben elsőként ismertették, hogy a koreai háborúban elesett fiatal katonák között magas gyakorisággal (több, mint 70%-ban) fordult elő coronariasclerosis (JAMA, *152*, 1090–1093, 1953), megrázta az orvosi közvéleményt. Észleléseiket hamarosan mások is megerősítették (elsősorban *Holman, Strong, McGill*) és nyilvánvalóvá lett, hogy az érelmeszesedés folyamata már a gyermekkorban elkezdődik. Jelen tanulmány ezen vizsgálatok sorába illeszkedik és arra kívánt választ adni, hogy milyen gyakorisági és eloszlásbeli jellegzetességek mutathatók ki amerikai fiatalokon végzett boncolási anyagban.

A vizsgálatok alapját az a 2876 boncolt eset képezte, melyet 1987 és 1994 között végeztek erőszakos és baleseti halált szenvedett, 15–34 év közötti fiatalokon. A boncolások 9 különböző centrumban történtek, de előre rögzített, azonos elvek szerint. A mellkasi és hasi aortaszakaszokból, valamint a jobb coronariából vettek mintákat, majd az anyagokat egy központi laboratóriumba küldték, ahol a végső feldolgozás megtörtént. Egymástól függetlenül 3 pathologus határozta meg a folyamat jellegét és súlyossági fokát, majd Sudan-IV festést és rtg-analízist követően komputerizált kiértékelést végeztek. Tekintve, hogy a halálnemek (baleset, gyilkosság, öngyilkosság) és az atherosclerosis mértéke között nem volt szignifikáns eltérés, poolozott adatokat használtak.

Atheroscleroticus laesiók (mindegyik formát egybevéve) már a 15–19 éves korcsoportban nagy gyakorisággal fordultak elő: a mellkasi és hasi aortaszakaszokon minden esetben, míg a jobb koszorúérben az elhunytak több, mint felében. A coronariaelváltozások gyakorisága a kor előrehaladtával lassan ugyan, de fokozódott: 30–34 év közötti férfiakban ezek már 69–83%-ban voltak jelen. Nők esetében ez a folyamat valamivel lassabban, de lényegében ugyanígy észlelhető volt.

A scleroticus laesiók kiterjedésüket tekintve, az aortaszakaszok 14,5–24,3%-át foglalták el, míg a coronariákban a folyamat mértéke jóval kisebbnek, 2–4,8%-nak bizonyult. Az életkor előrehaladtával a plakkok kiterjedése is fokozódott valamennyi érszakaszon.

A fenti elváltozások túlnyomó többségében a zsíros csíkok szerepeltek, míg a kiemelkedő laesiók (fibrosus, szövődményes és elmeszesedett plakkok) elenyésző arányban fordultak elő. Meglepő ugyanakkor, hogy már a 15–19 éves férfiak között találtak kalcifikált plakkokat a hasi aortában (1,4%) és ez a gyakoriság a kor

előrehaladtával fokozódott (a 30–34 évesek között elérte a 12,6%-ot). Ugyanakkor, 25 év felett a mészlerakódás már a coronariákban is megjelent, elsősorban a kezdeti, 2 cm-es szakaszán.

A tanulmány végeredményben ismételten megerősíti azt a már korábbról is ismert tényt, hogy az érelmeszesedés folyamata már a fiatal életkorban elkezdődik. A szerzők konklúziója szerint a primer megelőzést már a gyermekkorban, illetve a serdülőkorban el kell kezdeni.

[Ref.: Jelen közlemény fő hibája, hogy a vizsgálati körbe válogatás nélküli boncolt esetek kerültek. Nem derül ki, hogy közülük hányan és milyen rizikótényezőkkel rendelkeztek és nem közlik az elhunytak esetleges elhízottsági fokát sem, ami pedig az előzetes klinikai adatok ismerete nélkül is megadható lett volna. Bár a cikk elején utalnak arra, hogy az érszakaszok feldolgozása mellett vér, máj- és veseszövet vizsgálata is történt és ezek eredményeit korábban közölték, illett volna azok releváns megállapításait hozzárendelni az adott csoportokhoz. Ugyancsak nincs említés arról, hogy a szívizomban voltak-e az atherosclerosissal összefüggésbe hozható elváltozások, ami szintén nem elhanyagolható szempont. Természetes, hogy nagy volumenű munkák egyes részeit különböző helyen és időben közlik, de akkor is I, II, III... stb. jelöléssel szokásos ellátni a publikációkat. Így azonban zavaró hiányérzetünk marad a cikk elolvasása után, ami csak a PDAY Csoport összes eddigi közleményének elolvasásával oldható fel.]

Zalatnai Attila dr.

Mönckeberg-mediasclerosis. Sucker, C. és mtsa (Medizinische Klinik Heilbronn. Klinik Für Kardiologie und Angiologie, Herzzentrum Coswig): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 497.

Az alszár-artériák arteriosclerosistól független media-calcinosisát *Mönckeberg* írta le a század elején. Az ismeretlen eredetű betegség főleg a férfiak között fordul elő. A betegek életkora átlag 64,4 év a férfiak és 67,9 a nők között. A gyakoriságára nincsenek megbízható adataink. Másodlagosan az I. és II. típusú diabetes mellitusban 4–9%-ban fordul elő. Kapcsolódhat idült veseelégtelenséghez, súlyos osteoporosishoz vagy primer hyperparathyreoidismushoz. Az arteriosclerosishoz való gyakoriságát 1:200-ra becsülik.

A media-elmeszesedés folyamán hydroxyapatit alakjában Ca-szemcsék rakódnak le a muscularis típusú artériák media rétegének degenerált izomrostjaiban, azok rudakká olvadnak össze, amelyek az ereket csatszerűen körülveszik. Később a csatok és csíkok fél vagy teljes gyűrűvé záródnak és az artéria lúdgége alakot vesz fel. A mediasclerosis elsősorban az alsóvégtag artériában fordul elő, de a medence, a has és a coronariák artériáiban is megfigyelték. E kórfolyamat bekövetkezhet elszigetelten és arteriosclerosissal kombináltan is.

Az izolált, primer mediasclerosis klinikailag rendszerint tünetmentes. Az alsóvégtag zsibbadása és hidegérzése nem specifikus jel. A perifériás pulzus szabályos, áramlási zörejt nem hallunk, az artériás keringés csökkent perfúziójának a jelei nem észlelhetők.

Makroszkóposan az elmeszesedés kiterjedése szerint az érintett megkeményedett érfalszakasz lehet izolált gócos vagy körkörös, diffúz. A végső stádiumban az ér merev csővé alakul. Az elmeszesedés a mediára korlátozódik, az intima érintetlen marad és nincs végszervkárosodás.

Az arteriosclerosis, amelytől elsősorban el kell különíteni, főleg az aortát, a nagy ágakat és a coronariákat érinti. E kórfolyamatban a lipidlerakódás és az elmeszesedés az intimában megy végbe és az ér szűkületét, majd elzáródását okozza, csökkent perfúzióval és annak klinikai tüneteivel. Súlyos esetben a primer intima-elmeszesedés a mediára is átterjedhet. Nem ismert, hogy fordítva, a Mönckeberg-kór az intimára is áthúzódna.

A mediasclerosis többnyire a hagyományos radiológiai vizsgálat véletlen lelete. Az elmeszesedések a natív felvételen csat vagy diffúz gyűrű alakú árnyékot mutatnak. Az ér lefutásában kontrasztgazdag gyöngyfüzérszerű granulációk figyelhetők meg. A CT zárt kalciumgyűrűt, vagy nyílt félkörös csatot jelez. Az angiographián az endoluminalis érfelület sima és éles kontúrt ad.

Az UH-diagnosztika még pontosabb topográfiai adatokat szolgáltat a kalcium-lerakódásáról az érfalban. Típusos esetben a mész kizárólag az artéria mediájában gyűlik fel. Az intima határfelszín sima. Ezzel szemben arteriosclerosisban a mészfelhalmozódás az intimára korlátozódik, amely kiszélesedett, a felszíne szabálytalan.

A mediasclerosis prognózisa jó. Oki therapiája nincs. A kezelés szükségszerűségéről egyelőre nem tudunk nyilatkozni.

[Ref.: A ritka Mönckeberg-mediasclerosis a természet játéka, a biológiai változatosság egyik megnyilvánulása. A biológiai sokféleségnek köszönhető, hogy „az ökoszisztémában minden lénynek megvannak az erős oldalai – ebből él ő maga, és megvannak a gyenge oldalai – ebből élnek a többiek" (Heinroth), amelynek eredményeként az alkalmatlan egyedek kiszelektálódnak a faj, a „survival of the fittest" és az ökoszisztéma biológiai stabilitása érdekében.]

Kollár Lajos dr.

Neurológia

Motoneuron-betegség. Shaw, P. J. (Department of Neurology, Ward 11, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne NE1 4LP): BMJ, 1999, *318*, 118.

A motoneuron-betegség az egyik leggyakoribb – felnőtt korban kezdődő – neurodegeneratív kórkép. Jelenleg nem áll rendelkezésünkre olyan kezelési mód, mely jelentősen lassítaná a kórfolyamatot, a kezdeti tünetektől számított átlagos túlélési idő mindössze 3 év. A betegség incidenciája 1–2/100 000 lakos/év, általában középkorú, vagy idősebb embereket érint, átlagban 55 éves korban indul, de néha fiatalokban is jelentkezhet. Az esetek 90%-a sporadikus, 10%-a familiáris, általában autosomalis domináns öröklődéssel. A *kórképre jellemző* az alsó (spinalis és agytörzsi) motoneuronok, valamint a felső (corticalis) motoneuronok progresszív károsodása és pusztulása. Ennek megfelelően peripheriás és centralis motoros laesiós tünetegyüttes jellemzi: (elsősorban a végtagi és a bulbaris) izmok gyengesége, atrophiája, fokozott mélyreflexek, pyramisjelek, fasciculatio. A halál általában a légzőizmok elégtelen működése miatt következik be.

A betegséget kiváltó neurodegeneratív folyamat pontos oka még nem ismert. Az bizonyos, hogy nem csupán a motoros rendszer érintett, de ezen sejtek károsodása következik be legelőbb és legsúlyosabban. A motoneuron-károsodás okai feltehetően: 1. genetikai faktorok, 2. az oxidatív stresszel és 3. az excitotoxinokkal szembeni fokozott érzékenység, valamint 4. bizonyos sejtfehérjék és sejtorganellumok károsodásai.

Ad 1.: 250 familiáris motoneuronbetegségben szenvedő családfáját elemezve több, mint 60 féle – főként pontmutációt – észleltek. Ebből a legfontosabb a 21-es kromoszómán kódolt Cu/Zn szuperoxid-dizmutáz (SOD) gén mutációja, mely a familiáris esetek 20%-ában, az összes eset 2%-ában található meg. Ezen enzim szerepe az anyagcserefolyamatok során képződő szabad gyökök eliminálásában van. A szervezet valamennyi sejtjében megtalálható, a motoneuronok sejttestjében és axonjában viszont különösen nagy mennyiségben van jelen. A mutáns SOD egyrészt nem tudja megfelelően ellátni feladatát, így felszaporodnak a toxikus hidroxilszabadgyökök, másrészt rendellenes intracelluláris zárványok képződhetnek belőle, zavarván a sejt biokémiai folyamatait, továbbá neurotoxikus réz, ill. cink szabadulhat fel belőlük.

Ad 2.: Az oxidatív stresszre való fokozott érzékenység oka lehet a SOD gén mutációja. Humán postmortem központi idegrendszeri szövetmintákon olyan biokémiai változásokat észleltek a fehérjéken, ill. a DNS-en, melyek szabadgyök-károsodás „ujjlenyomatai"-nak felelnek meg, és ezen elváltozások sokkal gyakoribbak voltak motoneuron-betegségben szenvedőkben, mint a kontrollokon. Motoneuron-betegségben szenvedők bőréből származó fibroblast-kultúrákon az oxidatív inzultussal szemben fokozott érzékenységet bizonyítottak.

Ad 3.: A glutamát a fő excitátoros neurotranszmittere a humán központi idegrendszernek. A glutamát receptorok excesszív stimulációja sejtpusztuláshoz vezethet az intracelluláris Ca-homeosztázis károsodása és szabadgyök-képződés révén. Motoneuron-betegségben az egyik fő glutamát-visszavételért felelős protein (excitatory amino acid transporter 2-[EAAT2]) mennyisége és működése csökkent, mely következtében az extracelluláris térben és a liquorban megnövekszik a glutamát szintje. Legutóbbi vizsgálatok az EAAT2 protein képződéséhez szükséges RNS rendellenességet mutatták ki, lehetséges, hogy ezen RNS érési folyamatában történik bizonyos defektus.

Ad 4.: A központi idegrendszer sejtjei postmitoticus, osztódásra képtelen sejtek, számuk az életkorral fokozatosan csökken. A kérdés az, hogy mi teszi a motoneuronokat különösen sérülékennyé. Az egyik ok az lehet, hogy a motoneuronok az egyik legnagyobb sejtcsoportot képviselik a központi idegrendszerben, az alsó végtagi izmokat beidegző neuronok axonja 1 m hosszú is lehet. Ez igen magas energiatermelést igényel, magas mitokondrium-aktivitással és kiterjedt citoszkeletont jelentős mennyiségű intracelluláris neurofilamentum-proteinnel. Bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy motoneuron-betegségben a károsodás fő célpontjai a mitokondriumok és a neurofilamentum-proteinek. A másik ok pedig az lehet, hogy a motoneuronok felszínén különleges, Ca-permeabilitásért felelős glutamát receptorok vannak, mely miatt különösen sérülékenyek a Ca-mediálta toxikus folyamatokkal szemben. Ráadásul ezen sejtekből hiányoznak bizonyos Ca-pufferoló fehérjék, melyek megvédik a sejtet az excesszív Ca-szint növekedéstől.

A betegség *kezelésében* az alábbi (igen szerény) lehetőségeink vannak: a riluzole egy Na-csatorna-blokkoló, gátolja a glutamát felszabadulását, és több más neuroprotektív hatása is van. Mérsékelten növeli a túlélés idejét. Az antioxidáns hatású N-acetilcisztein nem szignifikáns mértékben hosszabbítja meg a túlélést. Az „inzulin-szerű növekedési faktor 1", mint neurotróf faktor, egy vizsgálatban képes volt hosszabbítani az élettartamot, de az eredmény nem volt reprodukálható. Valószínűleg a neurotróf vegyületek hatástalanságának az lehet az oka, hogy nem érik el megfelelő koncentrációban a motoneuronokat. Implantált infúziós pumpán át történő intrathecalis bevitel esetleg hatásos megoldás lehet. Mutáns SOD génnel rendelkező transzgénikus egerekben E-vitamin, riluzole és gabapentin együttes adása hatásosnak bizonyult. Az E-vitamin adása késlelteti a betegség megjelenését, míg az antiglutamát kezelés megnyújtja a már fennálló betegség tartamát. Ennek alapján feltételezhető, hogy az oxidatív stressznek a betegség kezdeti szakaszában, míg a glutamát toxicitásnak a későbbi szakaszban lehet jelentősége. Emellett kísérletes modellekben még hatásosnak bizonyultak a Cu/Zn SOD-szerű vegyületek, a rézkötők, a Bcl-2 (egy apoptosist gátló protein) génjének fokozott expressziója és az interleukin-1 β konvertáló enzim gátlása.

A jövő kutatásainak célja a familiáris motoneuron-betegséggel társuló gének még részletesebb feltárása, a sporadikus esetek genetikai hátterének további vizsgálata és a betegség biokémiai folyamatainak, valamint a motoneuronok élettani folyamatainak még alaposabb megismerése. Így talán közelebb jutunk a betegség hatásosabb kezeléséhez, egy olyan neuroprotektív „coctail" előállításához, mely képes megakadályozni a neuronkárosodást. Addig is nagy figyelmet kell szentelnünk a betegek életminőségének, hogy az általunk alkalmazott kezelés által megnyújtott élet/betegségtartam a beteg számára elfogadható minőségű életet jelentsen.

Mód Gabriella dr.

Terhesség, hányás és kóma. Hillbom, M. és mtsai (Departments of Neurology and Radiology, University Hospital of Oulu, Finland): Lancet, 1999, *353*, 1584.

31 éves, nem alkoholista, epilepsia miatt kezelt egyhónapos terhes nő hyperemesis gravidarum diagnózissal került kórházba. Neurológiai eltérést nem találtak. A szérum K alacsony, a Na normális. Glükózt és elektrolitokat kapott iv., de B_1-vitamint nem. Nem javult. A következő héten csak jégkrémet és gyümölcslét fogyasztott. Kettőslátása és ataxiája lett, zavartan viselkedett. Más osztályra helyezték.

Euphoriás és somnolens állapotban tájékozott volt. Horizontális nystagmust, dysarthiát és hemiparesist találtak jobb oldalt. A pupillái egyenlőek voltak, reagáltak. Papillaoedemát nem észleltek. A vérnyomása 120/70 Hgmm, a pulzusa 120/min. A szérum aminotranszferázok igen magasak. A liquora negatív. A CT a bal

nucleous caudatus fejében eltérést mutatott ki. Két nap múlva kómás állapotba került. A jobb pupillája nem reagált.

Az angiographia arteritist kizárt. Két nap múlva a MRI a corpus callosum spleniumában oedemát, a III. kamrát övező thalamusban, a bal nucleus caudatus fejében és az insula kérgében kisebb eltéréseket igazolt. A szérum thiaminszintje alacsony.

Iv. thiamint és a mélyvénás thrombosis, valamint az agyoedema megelőzése végett antikoagulánsokat és steroidot adtak. A beteg egy hét múlva segítséggel már tudott járni. Egy hónap múlva még perseveratiót, visuoconstructiv apraxiát, nehezebb térbeli tájékozódást, jobb-bal tévesztést és átmeneti konfabulációkat észleltek. Három hónap után már csak a beszéde csökkent gördülékenységét találták feltűnőnek. Az ismételt MRI már nem jelezte az elváltozásokat.

A terhesség 40. hetében halott Down-kóros csecsemőt szült.

Két év múlva egészségesnek érezte magát, dolgozott és ép babát szült.

A Wernicke-encephalopathia a thiaminhiány leggyakoribb megnyilvánulása, közismerten hyperemesis gravidarumhoz szokott társulni. Az experimentalis thiaminhiányban a corpus callosum károsodását figyelték meg.

Kollár Lajos dr.

Dermatológia, venerológia

A lábujj onychomycosis folyamatos terbinafin és intermittáló itraconazol kezelésének összehasonlítása dupla vak, randomizált vizsgálatban. Evans, E. G. V., Sigurgeirsson, B. (Public Health Laboratory Service Mycology Reference Laboratory, Univ. of Leeds; Univ. of Iceland, Reykjavik): BMJ, 1999, *318*, 1031.

A szerzők az anychomycosis kezelésére általánosan használatos folyamatos terbinafin és intermittáló intraconazol kezelést hasonlították össze randomizált, dupla vak vizsgálatban. Hat európai ország 35 centrumában összesen 496 mikroszkópos és tenyésztéses vizsgálattal igazolt onychomycosis beteg (életkoruk 18–75 év) adatait dolgozták fel.

Kizárólag olyan dermatophyta fertőzés okozta onychomycosisban szenvedő betegeket vontak be a vizsgálatba, akiknél a halluxok körme is érintett volt. A betegeket random módon négy csoportba osztották: I. 250 mg terbinafin/nap 12 héten át; II. 250 mg terbinafin/nap 16 héten át; III. 2 × 200 mg itraconazol/nap az 1., 5., 9. héten; IV. 2 × 200 mg itraconazol/nap az 1., 5., 9., 13. héten. A vak vizsgálati körülményeket placebo készítményekkel biztosították. A betegeknél a kezelés eredményét a 4., 8., 12., 16. héten ellenőrizték, majd minden résztvevőt vak körülmények között követték és a 24., 36., 48., valamint a 72. héten ismételten vizsgálták az antimycoticus kezelés hatékonyságát. A kiértékelés szempontjai a következők voltak: mycologiai gyógyulás, klinikai gyógyulás, komplett (mycologiai és klinikai) gyógyulás, klinikai hatékonyság (mycologiai gyógyulás és legalább 5 mm ép köröm növése). A folyamatos terbinafin kezelés minden értékelt szempontból jobbnak bizonyult az itraconazol pulzus terápiánál. A 12 hétig és 16 hétig végzett terbinafin kezelés eredményessége között nem volt lényeges különbség, azonban a 4 ciklusban adott itraconazol jobb eredményű volt, mint a 3 ciklusban történő adagolása.

A mellékhatások előfordulása szempontjából nem volt különbség a terbinafinnal, illetve itraconazollal kezelt betegek között. A leggyakrabban enyhe émelygés, fejfájás, felső légúti infekció, hátfájdalom, influenzaszerű tünetek, bronchitis és láz fordult elő. A szerzők szerint a terbinafin esetében a körmökben elérhető gyógyszerszint kb. 100× nagyobb a minimális fungicid koncentrációnál, míg az itraconazol esetében ez az érték a fungicid és a fungisztatikus koncentráció határán van. A betegeknél különböző gyógyszerkoncentrációk mérhetőek, azonban a terbinafin esetében a szintbeli ingadozások ellenére a hatás fungisztatikus marad.

Sebők Béla dr.

Hat hónapig fájdalmas anus. Winceslaus, S. J. és mtsa (Department of Genitourinary Medicine, Kent and Sussex Hospital. Department of Histopahtology, Maldstone General Hospital, Kent.): Lancet, 1999, *353*, 1672.

A 41 éves, előtte egészséges férfit perianalis viszketés miatt először háziorvosa látta. Amikor a végbele fájt és vérzett is, sebészhez került, aki „csúnya" analis fissurát és normális rectalis mucosát talált. Biopsia történt és lateralis subcutan internalis sphincterotomiát végzett. A beteg nem javult. A szövettani lelet megfelelt a fissura in-ano-nak.

Eközben a végbél körül felszínes fekély és maceráció alakult ki. A bőrgyógyász ismeretlen eredetű „korrózív típusú égést" diagnosztizált. A második sebész a vizsgálatot érzéstelenítésben végezte és „nagy indurált hátsó fissurát és az anustól a scrotumig húzódó linearis fekélyt" állapított meg. Újabb biopsiás anyagot vettek.

Felmerült a Crohn-betegség lehetősége és prednisolont adtak. A szövettan normális rectalis mucosát, de súlyos aktív krónikus gyulladást észlelt az analis csatornában és a perianalis bőrben.

Egy másik bőrgyógyász a prednisolon elhagyását és intraconazol, valamint acyclovir szedését javasolta. A beteg nem javult. Mind a sebész, mind a dermatológus nem diagnosztizált bélbetegségre is gondolt. A tünetek már félévesek.

A beteget szexuálisan közvetített betegségek klinikájára utalták. A beteg nős volt, de voltak heteroszexuális partnerei. Nemibetegsége nem volt, de régebben időnként hólyagok jelentek meg a penisén, amelyeket genitális herpesnek véltek.

A perianalis bőr macerálódott és rajta vonalas fekélyek húzódtak az anustól kifelé. Rectalisan nem lehetett vizsgálni. Syphilis, gonorrhoea, chlamydia és hepatitis B és C irányában végzett szűrések eredménye negatív. Egyedül a toxoplasma és cytomegalovírus serologia lett pozitív IgG-re. A végbéltamponból candida nőtt ki.

Az analis-perianalis kenetből 2. típusú HSV (Herpes simplex vírus) tenyészett ki. A HIV-1 antitest pozitív. A CD4 és CD8 lymphocyták száma 22, ill. 1783 sejt/mikroliter. A diagnózis: HIV-1 infekcióval szövődő analis-perianalis herpes. Az acyclovirt megszüntették és pencyclovirra tértek át. A kórszövettani lelet jellegzetes HSV infekciót igazolt.

Az elváltozások két hét múlva sem javultak. Ekkor didanosinerre, stavudinerre és nelfinavirre tértek át. Három hónap után a fekélyek meggyó-

gyultak, a fájdalmak megszűntek. A CD4 száma megjavult és HIV-1 RNA-t nem tudtak kimutatni.

Korábban csak egyszer közöltek analis fissurát utánzó herpest. A diagnózis tisztázása előtt a beteget hét orvos látta és kétszer esett át általános anaesthesián.

Kollár Lajos dr.

Fül-orr-gégebetegségek

CO_2-lézer otoscop. (Egy újonnan szerkesztett rendszer paracentézishez.) Sedlmayer, B. és mtsai (HNO Klinik mit Polikliniken, Klinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin): HNO, 1998, *46*, 870–875.

A szekretoros otitis media a fül-orr-gégészetben az egyik leggyakoribb megbetegedés, kezelésében legfontosabb tényező a dobűri tér szellőztetése paracentézissel, dobűri drenázzsal vagy anélkül. Mivel a hagyományos módon végzett paracentézis metszés egy-két napon belül gyógyul, ez a therapiás hatás szempontjából rövid. Viszont az alkalmazott dobűri tubust hosszabb ideig kell bent tartani.

A CO_2-lézer paracentézis modern, alig fájdalmas eljárás a dobüreg arteficialis szellőztetésére, ami teljes narcosis nélkül enyhe felszíni érzéstelenítésben is elvégezhető gyermekeknél. Mivel általában a lézerkészülékek nagyobb méretűek és vizsgáló vagy operációs mikroszkóphoz vannak kapcsolva, így alkalmazásuk gyermekek vizsgálatára és kezelésére nem megfelelő. Szerzők ezért e célra megfelelő eszközt szerkesztettek. Az általuk használt CO_2-lézer otoscop a kereskedelemben kapható lézer tracheobronchoscop módosítása. A lencse és tükörrendszert nem változtatták és ez 250 mm-es munkatávolságot tesz lehetővé. Speciális tükörrel elérték, hogy a lézersugár a dobhártya munkafelszínére essen. Egy speciális okkulárlencse megnagyítja a rálátást a dobhártyára. A műszer elején cserélhető, kereskedelmi forgalomban kapható vizsgáló fültölcsér van. A vizsgálócső elejéhez füstelszívócső és a vezetőfény számára szolgáló vezeték csatlakozik, ami egy hideg fényforrás fényét a fültölcsér hegyére vetíti. Az otoscop fókuszált lézersugara 900 µm átmérőjű. Ahhoz, hogy a perforatio átmérője a kívánatos legyen, be kellett állítani a lézersugár megfelelő teljesítményét. Ennek céljából különböző kísérleteket végeztek és a preparátumokat szövettanilag feldolgozva mikroszkóppal vizsgálták. Az első kísérletsorozatban 10 formalinban fixált emberi sziklacsont dobhártyáján végeztek vizsgálatot különböző teljesítményű lézersugárral. A második kísérletsorozatban 15 friss natív lódobhártyát, melyeket a sziklacsonttal együtt 24 órán belül postmortem eltávolítottak, lézer otoscoppal besugaraztak. A ló dobhártyája az emberi dobhártyához hasonló szöveti felépítésű és összehasonlítható vastagságú. Mindkét kísérletsorozat dobhártyáját megfelelő szövettani feldolgozása után vizsgálva állapították meg a megfelelő teljesítményt. 11 watt teljesítmény és 10 ms/1,1 J/lökéstartam minden emberi dobhártyánál kb. 1500 µm átmérőjű perforatiót okozott, ami a termikus mellékhatások miatt nem nagyobbodott. Az ilyen nagyságú perforatio 1–2 hét alatt gyógyult. Ha további levegőztetés volt szükséges, újabb lézerbehatást kellett alkalmazni.

Ez a mobilis kézi eszköz, ami kis és megfelelő CO_2-lézerrel van összekötve, a szerzők szerint észszerű alternatívát képez a hagyományos műtéti eljárások mellett a serosus otitis media therapiájában.

Tolnay Sándor dr.

Magzati sebészet a fül-orr-gégészet területén. (Az endoscop általi új lehetőségek aktuális állása.) Wagner, W., Plinkert, P. K. (Fül-orr-gégeklinika Tübingen): HNO, 1998, *46*, 903–913.

Magzati sebészet jelenti a még nem megszületett magzaton végzett műtéti beavatkozást az olyan fejlődési rendellenességek intrauterin korrekciója céljából, amelyek a gyermek életét már prenatalisan veszélyeztetik, vagy postnatalisan halált, vagy súlyos károsítást okoznak. A prenatalis korai diagnosztika bevezetése óta felvetődik az igény bizonyos beavatkozások szülés előtti elvégzésére. Állatokon eredményes intrauterin műtéteket évek óta végeznek. 1981–1994 között emberi fetuson eddig 70 eredményes beavatkozást végeztek, túlnyomórészben a „Traetment Center in San Francisco"-ban, ahol minden technikai feltétel rendelkezésre áll.

Az endoscopos fetussebészetnél általában az anyán laparatomiát végeznek és a magzatot az uteruson bevezetett több endoscopos és munkacsatornán („Ports") keresztül érik el. Ezek a nyílások az endoscopos hassebészetben ismertek, de ezt úgy kellett módosítani, hogy a fetalis sebészet követelményeinek megfeleljenek. Így fontos lépés volt a nem penetráló microclipek kifejlesztése. Fontos volt az endoscopos technika miniatürizálása: szemiflexibilis eszközök száloptikával 1 mm átmérővel (Fetoscop). Nem irányítható flexibilis endoscopok 0,3 mm átmérővel, irányítható flexibilis endoscopok 0,7 mm átmérővel.

Fetussebészet a fej-nyak területén: Prenatalis műtétet a fej-nyak területén emberi fetuson a következő területeken végeznek:

I. Trachealis beavatkozások a magzati trachea kiterjedt obstructiójának megváltoztatására. Ez a congenitalis rekeszsérvnél lévő pulmonalis hyperplasiára vezethető vissza.

A tracheaokklúziónál a következő módszereket végzik. 1. A lument elzáró endotrachealis tubus szivacsmandzsettával. 2. Endotrachealis tubus mágnesvezérlésű szeleppel a lumennyílás változtatására. 3. A trachealumenbe tracheostomia során bevitt szivacsanyagtestecske, ami folyadékkal érintkezve kitágul és ezáltal a tracheanyílást teljesen elzárja. Ez a legalkalmasabb módszer.

Eddig még nem elért törekvés olyan eszköz készítése, amelyik egyrészt a trachealument elzárja, másrészt a lumenyílást egy szelep által irányíthatóan megnyitja, így az elzárást a mindenkori tüdőkitáguláshoz igazíthatja. A fetalis trachea obstructio congenitalis rekeszsérvnél a legkevésbé intenzív beavatkozás, így postnatalisan csak a rekesz és thorax műtéti elzárását kell elvégezni.

II. A gége vagy trachea fejlődési rendellenessége miatti légúti obstructio. Enyhe gégemaláciánál és enyhe subglotticus stenosisnál a légzés általában kielégítő, így nincs szükség beavatkozásra. Teljes vagy subtotalis légúti obstructiót okozó larynxatresia nem gyakori. Prenatalis diagnózisa nehéz, de az ultrahangtechnika gyors fejlődése mellett lehetséges. A gégeatresia vagy intrauterin, vagy perinatalisan életveszélyes helyzetet teremt-

het. A fetalis tüdő intrauterin túlfújódása következményes hydrops fetalissal, ami nemcsak a magzatot, hanem az anyát is veszélyezteti. Közvetlenül a szülés után az újszülött megfulladása a veszély. 1997-ben végezték el az első prenatalis tracheotomiát. A beavatkozást (a nyak megnyitása, trachea kipreparálása és tracheotomia) teljesen endoscopos úton végezték el, de a tracheotomia után mégis meg kellett az uterust nyitni, mert a cardialis problémák miatt a magzaton reanimatiót kellett végezni. Ez sikerült, a terhesség is megmaradt és szülés után a gyermek jól van.

III. Kiterjedt nyaki tumorok miatti légúti obstructio. Embrionalis tumorok nem gyakran okoznak légúti obstructiót. Legtöbbször cysticus hygroma és cervicopharyngealis haemangioma miatt válhat szükségessé sürgős ellátás. Itt a tracheotomia helyett, ami larynxatresiánál elkerülhetetlen, megkísérelhető endotrachealis intubatio.

Arcfejlődési rendellenességek: Az arcfejlődési rendellenességek, így az ajak- és szájpadhasadék, hasadt orr műtétének kozmetikai eredménye függ a hegképződéstől. A fetalis bőrseb gyógyulás lényegesen különbözik a későbbi életkorétól: teljesen vagy messzemenőleg hiányoznak a gyulladásos reakciók és a következményes hegképződés. Így a magzati időben korrigált arc- és szájpadhasadék sokkal jobb kozmetikai eredményt ad. Itt az ultrahangtechnika fejlődése még korábbi diagnózist tesz lehetővé. A hasadékok prenatalis korrektúrájának kutatása állatkísérletekben (egerekben, nyulakon, juhokon, majmokon), intenzíven folyik. Emberen ilyen műtétet még nem végeztek.

A cikk továbbiakban részletesen foglalkozik a fetalis sebészet etikai és jogi vonatkozásaival és ismerteti a további perspektívákat.

Tolnay Sándor dr.

Az akut bakteriális sinusitis diagnózisa és kezelése. New England Medical Center Evidencebased Practice Center: AHCPR Publ. No 99-E015.

Az akut sinusitis az egyik leggyakoribb betegség az USA-ban, minden korosztályban. Egyrészük a recept nélkül beszerezhető orvosságokkal meggyógyul és a munkából hiányzik, más részük orvosi ellátást vesz igénybe. A recept nélkül vásárolható, hűlés elleni szerek 1992-ben 2 milliárdot, a receptre kaphatók 200 millió dollárt tettek ki.

A gyulladás érintheti az egyik vagy mindkét arcüreget és az orrüreget. Ha az oka nem baktérium, az antibiotikum rosszat is tehet, a bakteriális gyulladás viszont súlyosabb szokott lenni. Kezdeti megítéléshez a rtg indokolt. A betegek kétharmada placebo adásával éppen olyan hamar gyógyult, mint antibiotikummal, de nincs a kézben olyan diagnosztikus vagy prognosztikus módszer, amellyel eldönthető lenne, hogy kinek adjunk antibiotikumot. A gyermekkorban ez a probléma fokozottan érvényes. Nem bizonyított az antibiotikum-adás optimális hossza. Biztos, hogy az olcsó amoxycillin és a folát-antagonisták éppen olyan hatékonyak, mint a harmadik generációs antibiotikumok.

Negyvennyolc értékelhető tanulmányon alapul az állásfoglalás.

[Ref.: Az információ forrására szeretném felhívni az Olvasó szíves figyelmét: http://www.ahcpr.gov/, illetve AHCPR Clearinghouse: POB 8547, Silver Spring, MD 20907.]

Apor Péter dr.

Onkológia

Primer, nagy malignitású cerebrális Burkitt-típusú B-sejtes lymphoma. Späth-Schwalbe, E. és mtsai (Abt. Onkologie und Hämatologie der Med. Klinik, Klinik für Neurologie, Abt. Neuroradiologie, Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Charité, Berlin, Inst. für Pathologie, Universitäts-Klinikum Benjamin Franklin, Berlin, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 451.

Nagy malignitású non-Hodgkin-lymphomák a központi idegrendszerben leginkább másodlagosak, de felnőttekben így sem haladják meg az összes esetek 5%-át. Primer agyi lymphomák még ritkábban fordulnak elő, rendkívül agresszívek és az agyvelő állományán kívül a gerincvelőben, a lágy agyhártyákban és a szemben keletkeznek, egyéb szervekre nem terjednek át. A folyamat felismerése nehéz, de a diagnosztikus módszerek fejlődésével könnyebb, mint korábban (CT, MRI és stereotaxiás biopszia). Az incidencia emelkedésében igen lényeges az AIDS terjedése, valamint immunszupprimált betegek számának az emelkedése. A ritka eset ismertetésén túl nemcsak a diagnosztika, hanem a terápia is rendkívül tanulságos.

A 40 éves férfit gyors helyzetváltozást követő szédülés, hányinger és hányás miatt vették fel. Elmondja, hogy panasza néhány hete van, balra forduláskor kézujjai reszketnek, láza nem volt, nem izzadt, testsúlya változatlan. Fizikális vizsgálat során belszervi statusa negatív, nyirokcsomókat nem tapintottak. Ideggyógyászati vizsgálat alkalmával kimerülő, nagyhullámú antegeotrop nystagmust találtak balra fordulásnál rotatorikus komponensekkel, jobbra forduláskor kishullámú nystagmust, emellett a fej lelógatásakor down-beat nystagmust; a helyzetváltoztatást enyhe hányinger kísérte. Végeredményben kisagyi elváltozást gyanítottak, diszkrét pyramidalis és extrapyramidalis tünetekkel a jobb kézen.

A laboratóriumi vizsgálatok és a teljes vérkép nem különböztek a normális értékektől. HIV-ellenanyagot nem mutattak ki. A liquorban enyhe lymphocytás pleocytosis látható, atípusos sejtek nélkül. Fehérje 725 mg/l.

CT-vizsgálat során a kisagyi vermixből kiinduló, kontrasztanyaggal telődő térszűkítő folyamat látszott, ami a IV. agykamrába terjedt, emellett a mesencephalonban is halmozódott fel kontrasztanyag. A mágneses rezonancia tomogramban T2 és T2 súlyozott kontrasztanyag szekvenciákban bal oldalon a pons mellől kiinduló és a thalamusig tejedő hiperdenz struktúra látszott, ugyancsak kontrasztanyag-felvételével. Osteoclasticus trepanációt végezve az eltávolított agyrész szövettani vizsgálata a diagnózist teljes mértékben tisztázta. Burkitt-típusú nagy malignitású B-sejtes lymphoma derült ki, blastos sejtpopulációval és diffúz infiltrációval, helyenként világos nagy macrophagokkal, fagocitált apoptotikus sejtzárványokkal, melyek a „csillagos égre" (starry sky) emlékeztettek. A tumorsejtek CD20 B-sejt antigént és nehéz IgM-láncot jelenítettek meg. In situ hibridizációban egyes sejtekben gyengén pozitív jelet lehetett látni (EBV-RNA transzkripció).

A kezelést a szövettani lelet ismerete nélkül, rögtön a biopszia után

dexamethasonnal kezdték, melynek hatására a tumor nagysága hamar csökkent. Amint a diagnózis kiderült, a B-ALL/B non-Hodgkin-lymphoma protokoll alapján javasolt polikemoterápiát kezdtek, melyet a szerzők részletesen ismertetnek. A kezelésnek az a lényege, hogy kéthetes időközökben nagy adag Methotrexat, Vincristin, Ifosfamid, Cytarabin, Teniposid, Cyclophosphamid, Adriamycin iv. adására kerül sor, amit per os dexamethasonnal folytatnak és végül Cytarabin és dexamethason intrathecalis beadásával zárnak le. Négy hét után CT nem utalt tumorra, de két hónap elteltével MR tomográfiával a tumor vetületében még látszott néhány diszkrét kóros szignál, ezért teljes gyógyulás még nem következett be. A kezelést 6 megavolt-fotonokkal lineáris gyorsítóval folytatták, 50.4 Gray összadagig. Végül komplett remisszió után a beteg egy éve panaszés tünetmentes.

Pr. agyi lymphomák tulajdonképpen minden életkorban előfordulnak, de a 6–7. évtizedben a leggyakoribbak, leginkább immunkompetens betegekben. Leggyakoribb non-Hodgkin-lymphoma B-sejtes típusa; Burkitt-típusú elváltozás rendkívül ritka. Annak ellenére, hogy AIDS-ben egyre gyakoribb, patogenezisét nem ismerik. Feltűnő, hogy szervátültetések után szinte minden esetben Epstein–Barr-vírus szekvenciákat találnak központi idegrendszeri lymphomákban, amivel szemben immunkompetensekben EBV-pozitív pr. agyi lymphomák igen ritkák, ezért határozottan tagadják, hogy ebben a betegcsoportban az EBV-nek bármilyen patogenetikai szerepe lenne. Az elváltozás nemcsak solitaer, hanem multifokális is lehet és a lágy agyhártyákra terjedve a tumorsejtek a liquorba kerülnek. 10–20%-ban a szemekre is ráterjed. A diagnosztikában elsőrendű szerepe van a CT-nek és MRI-nek; a folyamat természetét a biopsziás anyag szövettani vizsgálata pontosítja, ami egyben a terápiát is meghatározza. A koponya besugárzása önmagában nem elegendő, mivel recidíva elég gyakori, ezért kemoterápiával kell kombinálni, melynek során az élettartam lényegesen meghosszabbodik. Az így kezeltek átlagos túlélése a két évet, sőt 32%-ban az öt évet is eléri. A besugárzást követő kemoterápia viszont irreverzíbilis neurotoxikus tüneteket von maga után, melyek fiatalabbakban akár évekkel a kezelés befejezése után is előfordulhatnak. Meg kell jegyezni, hogy intravénásan adott nagy adag Methotrexat (8 g/m^2) ugyanolyan koncentrációban jelenik meg a liquorban, mint intrathecalisan adva. A kérdés nincs lezárva, hogy a kemoterápia utáni rtg-besugárzással az eredmények valóban jobbak lesznek? Egyes citosztatikumok, Thiotepa és Carmustin a vér-liquor barrieren áthatolva direkt az agyvelőbe kerülnek és elképzelhető, hogy őssejtes-transzplantációval együtt javítani fogják a prognózist.

[Ref.: A kemoterápiás protokoll annyira részletes, hogy hasonló esetekben mindenképpen ajánlatos.]

Bán András dr.

Neonatológia

A bronchopulmonalis dysplasia megelőzésére használt korai inhalációs glucocorticoid kezelés. Cole, C. H. és mtsai (New England Medical Center, Box 84, 750 Washington St. Boston, MA 02111, USA): N. Engl. J. Med., 1999, *340*, 1005–1010.

Egy új metaanalízis szerint a koraszülötteknél az élet első két hetében alkalmazott szisztémás szteroidkezelés csökkenti a bronchopulmonalis dysplasia (BPD) gyakoriságát. Annak ellenére, hogy rövid távú jótékony hatása tüdőfunkcióra bebizonyosodott, mellékhatásai miatt mégsem született megállapodás a korán bevezetett szteroid használatáról. Mivel az inhalációs szteroidkezelés biztonságos és hasznos úgy a felnőtteknél, mint a gyermekeknél, egyre gyakrabban használják a BPD-s újszülöttek kezelésére.

A jelen randomizált, kettős vak, multicentrikus tanulmány célja annak bizonyítása, hogy a korán bevezetett inhalációs szteroidkezelés a koraszülötteknél csökkenti a BPD incidenciáját és kevés a mellékhatása. 1993. október és 1997. április között 253, 3–14 napos, gépi lélegeztetésre szoruló koraszülöttet (akik a 33 gest. hét előtt, 1250 g-mal, vagy ez alatti súllyal születtek) vontak be a tanulmányba. 123 koraszülött kapott beclomethasont és 130-an placebót, 4 héten át, az endotrachealis tubuson keresztül. A napi adag 40 µg/kg/die volt az első héten, 30 majd 15 µg/kg/die a 2. és 3. héten, a 4. héten 10 majd 5 µg/kg/die. Nem vették be a vizsgálatba azokat a koraszülötteket, akiknél acut szepszis, glucose-intolerancia, hypertonia, necrotisáló enterocolitis, kóros vese- vagy májműködés jelentkezett, akiknél súlyos veleszületett fejlődési rendellenességet észleltek vagy korábban kapott szisztémás szteroidkezelést. Ha a vizsgálat közben szükségessé vált a szisztémás szteroidkezelés, akkor az inhalációs kezelést megszakították.

A születést követő 28. napon vizsgálták a BPD-t, a 36. posztmenstruációs héten pedig a BPD mellett a szisztémás szteroid, diuretikum vagy hörgtágítók szükségességét, a légzéstámogatás időtartamát és a halálozást. Ezen kívül figyelték a szteroid esetleges mellékhatásait (növekedés, vérnyomás, vércukor, infekciók stb.) és követték a koraszülöttséggel kapcsolatos szövődményeket (gastrointestinalis vérzés, necrotisáló enterocolitis, koraszülött retinopathia, cataracta, intracranialis vérzés, periventricularis leukomalacia). Nem találtak szignifikáns különbséget a kumulatív mortalitásban a két csoport között, egyik vizsgálati időpontban sem. A BPD gyakorisága mindkét időpontban hasonló volt a két csoportnál, de szignifikánsan kevesebb koraszülött szorult szisztémás szteroidkezelésre a beclomethasonnal kezelt csoportból. Ez utóbbi csoportban a 28. napon szignifikánsan kevesebben szorultak gépi lélegeztetésre, de a 36. posztmenstruációs héten a különbség már nem volt jelentős. A 36. posztmenstruációs héten az inhalációs szteroiddal kezeltek közül lényegesen kevesebben kaptak hörgtágítókat, de a diuretikum használatában nem volt eltérés. A szteroid mellékhatások és a koraszülöttséggel kapcsolatos szövődmények gyakoriságában nem mutatkozott különbség, még a szisztémás szteroiddal kezeltek között sem.

A vizsgálat következtetése, hogy a BPD-re hajlamos koraszülötteknél a korai inhalációs szteroidkezelés csökkenti a szisztémás szteroid- és a bronchodilatator kezelést, valamint a gépi lélegeztetés szükségességét a 28. napig.

Apjok Enikő dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

Bántalmazott gyerek szindróma – bántalmazás nélkül? Mayses, C. és Macleod, C. (Dept. of Paediatrics, Antrim Hospital, 45 Bush Road, Antrim, B541 [2RL Anglia LD. Macleod]): BMJ, 1999, *318*, 1127–1128.

A szerzők közleményükben egy olyan esetükről számolnak be, amikor erősen felvetődött – de később alaptalannak bizonyult – az a gyanú, hogy a gyermeket otthon bántalmazzák. Egy háromhónapos kisfiút édesanyja azért vitt el háziorvosához, mert a gyermek mindkét oldali fejbőrén, a parietalis tájékon egy hete bőrelváltozások: lapos, nem érzékeny barna, véraláfutásra hasonlító képletek alakultak ki.

Az orvos megnyugtatta őket, hogy nincs semmi baj és hazaküldte a gyermeket. Egy névtelen telefonhívás miatt ugyanaznap felkereste a családot egy szociális munkás, aki sürgősséggel beküldte a gyermeket a kórházba, mivel arra gondolt, hogy a gyermeket bántalmazzák. Az anya állította, hogy nem bántotta a gyereket, szerinte a véraláfutás akkor keletkezhetett, amikor a gyermek ide-oda ütögette a kocsi gyermekülésén a fejét. Orvoshoz sokáig azért nem ment, mert a nagymama lebeszélte róla.

Vizsgálatkor a gyermek jólápoltnak tűnt, szomatikus fejlettsége korcsoportjának megfelelő volt. A test többi részén hasonló elváltozást nem találtak. Ennek ellenére a bántalmazás alapos gyanúja miatt a gyermeket felvették.

A kivizsgálás során a radiológiai-, vérkép- és véralvadásvizsgálatok nem mutattak eltérést. Négy nap alatt azonban a „sérülés" jellege sem változott. Ekkor fordultak bőrgyógyász konzulenshez. Az ő diagnózisa – az elváltozás típusos jellege alapján – melanocytás naevus volt.

Bár a véraláfutáshoz hasonló képletek elsősorban fizikai bántalmazás kapcsán szoktak jelentkezni, a szerzők szerint differenciáldiagnosztikai szempontból mindenképpen gondolni kell erre a lehetőségre is – különösen azért, nehogy a felesleges gyanúsítgatással a szülőkre további feszültséget rójanak.

Vásárhelyi Barna dr.

Anaesthesiologia

Percutan elektromos idegstimuláció az alsó háti fájdalom csökkentésére. Ghoname, E. A. és mtsai (Dept. of Anaesthesiology and Pain Management, University of Texas Southwestern Medical Center. 5161 Mary Hines Bevd, Suite CS 2202 Dallas TX 75235-9068 [Dr. Paul F. Whitc], USA): JAMA, 1999, *281*, 818–823.

Annak ellenére, hogy az alsó háti fájdalom (LBP) a leggyakoribb betegség társadalmunkban, jelenleg fájdalomcsillapítása nem kielégítő. A konzervatív terápia során gyulladásgátló gyógyszereket és mozgásgyakorlatokat alkalmaznak a fájdalom csökkentésére. A fájdalomcsillapítók időlegesen csökkentik a betegek fájdalmát, de nem javítják a fizikai funkciókat és káros mellékhatásokkal is rendelkeznek.

A nem gyógyszeres eljárások iránt felmerült igény vezetett a Transcutan elektromos idegstimuláció (TENS), akupunktúra, elektroakupunktúra, mozgásterápia használatához. 60 olyan beteg terápiájában hasonlították össze a legújabb nem gyógyszeres fájdalomcsillapító eljárásoknak: Percutan elektromos idegstimulálás (PENS); Transcutan elektromos idegstimulálás (TENS); Hajlításos-nyújtásos mozgásterápia-hatékonyságát akik előrehaladott porckorong-elváltozás miatt krónikus LBP-ben szenvednek.

Mind a négy terápiás eljárást (kontroll-PENS, PENS, TENS, mozgásterápia) három héten keresztül hetente háromszor harminc percig alkalmazták. Az értékelési szempontok a kezelés előtti és utáni vizuális analóg skála (VAS) alapján kapott pontszámok, a fájdalom mértéke, fizikai aktivitás, az alvás minősége, a fájdalomcsillapítók napi adagja, a beteg állapotára vonatkozó kérdőív (SF-36) alapján történtek. A PENS szignifikánsan nagyobb hatékonyságot mutatott a VAS pontoknak a csökkentésében, mint a másik három módszer (kontroll-PENS, TENS, mozgásterápia). Az orális nem opioid fájdalomcsillapító-fogyasztás lecsökkent a PENS hatására. A négy terápiás eljárás közül a betegek 91%-a a PENS-t tartotta a leghatékonyabbnak a LBP típusú fájdalmak csökkentésében, a fizikai aktivitás, az alvásminőség, és a közérzet javításában egyaránt. A PENS a kezelés utáni funkciókat nagyobb mértékben javította, mint a másik három módszer.

A PENS egy új fájdalomcsillapítási módszer, mely ötvözi a TENS és az elektroakupunktúra előnyeit. Az akupunktúrában használatos tűket juttatják a lágy szövetekbe/izmokba az alsó háti szakaszon 2–4 cm mélységben, hogy stimulálják a perifériás érző idegeket, az elváltozásnak megfelelő dermatomában. Ezeket a tűket összekapcsolták 5 bipoláris vezetékkel, amelyek alacsony áramerősséget szolgáltató generátorhoz csatlakoznak. A generátor egyirányú négyszögimpulzusokat szolgáltat 4 Hz-es frekvenciával, 0,5 ms-os impulzusidővel. Minden beteg megkapta mind a négyféle kezelést 4 különböző számítógép által kiválasztott sorrend egyikében, három héten keresztül heti háromszor, harminc percig. A háromhetes kezelési blokk befejezése után egy hét szünet majd újabb háromhetes terápiás időszak következett, így a négyféle kezelési módszert 15 hét alatt alkalmazták az összes betegen. A terápia előtt egy kérdőívet kellett kitölteni, melynek fizikai és mentális komponenseinek összesített eredményeit használták fel arra, hogy jellemezzék a beteg állapotában bekövetkezett változásokat az egyes terápiás módszerek hatására. A betegeket megkérték arra is, hogy ők is becsüljék meg a fennálló hátfajdalmak mértékét, fizikai aktivitásukat, az alvás minőségét a kezelést megelőző 48 órában egy 10 cm-es vizuális analóg skálán (VAS), melyen 0 jelképezte a legjobb, a 10 pedig a legrosszabb értéket. Ezeket a VAS-vizsgálatokat a kezelések előtt és után is megismételték.

A három hétig tartó kezelési időszak során a PENS-terápia láthatóan kumulatív jellege miatt valószínű, hogy a kezelés hosszabb ideig történő alkalmazásával prolongált hatás érhető el. Gondos ellenőrzés mellett 3–6–12 hónapos intervallumokra volna szükség, hogy ennek az új eljárásnak a betegek állapotát hosszú távon javító hatásait kimutassuk.

Darvas Katalin dr.
Nagy Edina dr.

Intenzív betegellátás

Nagy elektív műtétek kockázatának csökkentése: randomizált kontrollált tanulmány az oxigénszállítás preope-

ratív optimalizálásáról. Wilson, J. és mtsai (York Discrict Hospital, UK): BMJ, 1999, *318*, 1099–1103.

A szerzők célja az volt, hogy megvizsgálják, vajon az oxigénszállítás ($\dot{D}O_2$) optimalizálásával javul-e a nagyműtétek kimenetele, és hogyan befolyásolja azt a $\dot{D}O_2$ növelésére alkalmazott inotropok fajtája.

Az Egyesült Királyságban a legtöbb nagy elektív műtét estében is a betegek közvetlenül a kórteremből kerülnek a műtőbe, és a posztoperatív kezelés helye (kórterem vagy intenzív/szubintenzív osztály) a várható szövődményektől, ill. a rendelkezésre álló intenzív ágyak számától függ.

Shoemaker tanulmányai óta ismert, hogy nagy rizikójú sebészeti betegek túlélése javult az arteria pulmonalis katéteres mérések adatai alapján végzett $\dot{D}O_2$ -növeléstől. Mint tudott, a $\dot{D}O_2$ a vérben rendelkezésre álló oxigénmennyiségtől és a cardiac indextől függ. Utóbbi javítható folyadékbevitellel és inotropok adagolásával.

A tanulmányban 138 nagy sebészeti műtétre (aorta vagy a. iliaca comm. aneurysma műtétje, gastrointestinalis tumor resectiója, anterior resectio, cystectomia) váró beteget randomizáltak 3 csoportba. Dopexaminnal (D-), adrenalinnal (A-) kezelt, ill. a kontroll (K-) csoportba. Utóbbiak a szokványos kórházi gyakorlatnak megfelelő ellátásban részesültek.

A bekerülési kritériumok között súlyos belszervi kísérő betegségek szerepeltek, melyeket a szerzők táblázatokban részletesen ismertetnek. Az A- és D-csoport betegeit minimum 4 órával a tervezett műtét előtt intenzív/szubintenzív osztályra vették fel, intraartériás, perifériás vénás és folyamatos cardiac output mérésre alkalmas pulmonalis katétert vezettek be. A $\dot{D}O_2$-optimalizálás első fázisában 1 liter Hartmann-oldatot, majd 4,5%-os humán albumint adtak, amíg a PCWP (pulmonalis capillaris éknyomás) elérte a 12 Hgmm-t. Az anaemiás betegek (Hb < 110 g/l) vvt-maszszát kaptak albumin helyett. 94%-os artériás oxigénszaturáció alatt O_2-t is adagoltak. Az inotropokat a következő dózisokban indították: adrenalin = 0,025 μg/kg/perc, dopexamin = 0,125 μg/kg/perc, majd emelték a dózist, míg a $\dot{D}O_2$ >600 ml/perc/m^2 célértéket el nem érték, vagy mellékhatások nem jelentkeztek (a szívfrekvencia több, mint 30%-os emelkedése, aritmiák, mellkasi fájdalom), ekkor a dózist csökkentették.

A randomizáció kettős vak voltát előre töltött fecskendőkkel valósították meg. A perioperatív időszakban 12–24 óráig adagolták az inotropokat. Vizsgálták a kórházi mortalitást, morbiditást, a kórházi ápolás időtartamát, az intenzív/szubintenzív osztályok igénybevételét, a hemodinamikai paraméterek alakulását. Mindezeket jól áttekinthető táblázatokba, ill. ábrákba rendezték a cikk írói.

Általánosságban a $\dot{D}O_2$ preoperatív optimalizálása szignifikánsan csökkentette a mortalitást, mely 3% volt a kezelt csoportokban és 17% a kontrollban. (Utóbbi túl nagynak tűnhet, de 6 héten túli eseteket is beszámítottak.) Mind a K-, mind az A-csoporttal összehasonlítva, szignifikánsan csökkent a D-csoport morbiditása. Az adrenalin önmagában nem csökkentette szignifikánsan a kontrollhoz képest a morbiditást.

A vizsgálatok során a megcélzott $\dot{D}O_2$-értéket elenyészően kevés (A-csoport 1 beteg, D-csoport 3 beteg) esetben nem tudták elérni, de mindkét inotroppal emelkedett a $\dot{D}O_2$, amivel párhuzamosan csökkent a mortalitás. De csak a dopexamin csökkentette a morbiditást és a kórházi tartózkodás időtartamát. További előnye a dopexaminnak, hogy szignifikáns antiinflammatorikus hatása is van, így csökkent a fertőzéses komplikációk száma is. Ellentétben az adrenalinnal, jó hatása van a splanchnicus keringésre. A tanulmány értéke, hogy felhívja a figyelmet egy olyan sebészeti beteg szubpopulációra, amelynek jelentős mértékben hasznára válhat a folyadékháztartás és az oxigénkínálat preoperatív optimalizálása.

Bár nem készült részletes költség/haszon elemzés, de az intenzív/szubintenzív ágyak rövidebb idejű igénybevétele, az újrafelvételek elkerülése, a rövidebb kórházi tartózkodás költségkímélő hatása egyértelmű. A monitorizálás és a gyógyszeres kezelés természetesen előzetes beruházást igényel, de ez megtérül a kórházaknak, s nem utolsó sorban a betegek érdekét szolgálja.

[Ref.: A tanulmány újabb adalékul szolgálhat a shoemakeri elvekkel kapcsolatban időről időre fellángoló vitákhoz, amelyekben véleményt csak pontos mérések alapján mondhatunk.]

Agócs Klára dr.

A prevenció kérdései

A stroke elsődleges prevenciója. Gorelick, P. B. és mtsai (Center for Stroke Research, Rush Medical College, Chicago): JAMA, 1999, *281*, 1112–1120.

A közlemény az Amerikai Nemzeti Stroke Társaság (NSA) összefoglaló értekezése az első stroke epizód megelőzésével kapcsolatban. Hat cardiovascularis rizikófaktor, valamint a dohányzás, alkoholfogyasztás, fizikai aktivitás és a diéta cerebrovascularis betegségekben betöltött szerepét tárgyalják, áttekintve az aktuális irodalom ez irányú adatait, másrészt ismertetik saját álláspontjukat a témával kapcsolatban.

Cardiovascularis rizikófaktorok:

1. Magas vérnyomás: A stroke egyik legfontosabb rizikófaktora. A diastolés RR-érték normotensiv tartományú csökkentése kb. 42%-kal, a systolés értéké 36%-kal csökkenti a stroke fellépésének kockázatát. Két, különösen veszélyeztetett hypertoniás csoportot emel ki. Egyrészt a fekete lakosságot, náluk korábbi életkorban, súlyosabb formájú magas vérnyomás a jellemző. A másik csoportot az idős betegek adják, 60–70%-os gyakoriságú magas vérnyomással, melynek jelentőségét mutatja, hogy az agyi vascularis történések 55%-a ezen betegcsoportban fordul elő.

2. Myocardialis infarctus (AMI): Szívinfarctust követően a stroke- incidencia az első hónapban a legmagasabb – 31%, az ezt követő években 1–2%. Preventív terápiaként a tartós antikoaguláns kezelést javasolja, különösen, ha az AMI bal kamrai thrombussal, csökkent ejekciós frakcióval, pitvarfibrillációval társul. A terápiásan is effektív, kismértékű vérzéskockázattal járó INR (International Ratio) tartomány 2–3 közötti. Thrombocytaaggregáció-gátlást az eddigi adatok alapján nem javasolt. A strokerizikó további csökkentése a társuló hyperlipidaemia adekvát kezelésétől várható.

3. Pitvarfibrilláció: Az USA-ban kb. 2 millió embert érint. Egységes az álláspont abban a tekintetben, hogy azon pitvarfibrilláló betegnek, aki egyidejűleg a következő rizikófaktorok valamelyikével is rendelkezik (magas életkor, korábbi TIA v. stroke, hypertonia, diabetes) warfarin (Syncumar) indikált.

Ezek hiányában napi 325 mg aspirint javasolnak.

Az NSA ajánlása: – 75 év feletti fibrilláló betegnek egyéb rizikófaktorral v. anélkül – warfarin. 65–75 év közötti betegnek rizikófaktorral warfarin, anélkül warfarin v. aspirin javasolt. 65 év alatt rizikófaktor társulásakor warfarin, hiánya esetén aspirin adható.

4. Diabetes mellitus: Az eddigi tanulmányok alapján a diabeteses betegek gondos kontrollálásával a betegség microangiopathiás szövődményeinek (retino-nephro-neuropathia) gyakorisága mérsékelhető, nem csökken érdemben a macroangiopathiák, így pl. a stroke előfordulása.

5. Asymptomás carotis stenosis: Angiographiával verifikált 60%-ot meghaladó carotis stenosis esetén javasolják az endarterectomia elvégzését olyan centrumban, ahol a sebészi morbiditás és mortalitás 3% alatti.

Életviteli faktorok:

1. Dohányzás: A stroke önálló, fontos rizikófaktora. Kiemelik az erős dohányzás szerepét, mely 2× nagyobb rizikót jelent, mint a csak kismértékű dohányzás.

2. Alkoholfogyasztás: Az intracerebralis vérzések előfordulása arányos a fogyasztott alkohol mennyiségével. Az ischaemiás stroke szempontjából mértéktartó élvezetét protektív hatásúnak igazolták, kontrollálatlan fogyasztása viszont rizikófaktort jelent. Preventív hatására magyarázat lehet a thrombocytaaggregáció és a fibrinogénszint csökkentése. Magas napi dózis esetén káros hatásai: hypertonia, cardialis arrhythmiák, thromboticus irányú véralvadás indukciója.

3. Fizikai aktivitás: A fehér populációban és elsősorban férfiaknál hatékony. Rendszeresen, enyhe és közepes mértékű aktivitással végezve egyértelműen hatékony, kerülendők az extrém terhelések.

4. Diéta: A napi sóbevitel mérséklése, antioxidáns hatásuk miatt bőséges gyümölcsfogyasztás javasolt. A csökkent folsav-, B_6-, B_{12}-vitaminbevitel társulhat emelkedett homocisztein-szinttel, mely szintén a stroke rizikófaktora. A zsírbevitel ne haladja meg az összes kalória 30%-át. Fontos a megfelelő kalciumbevitel is.

A fenti tényezők cerebrovascularis betegségekben betöltött szerepének, valamint a stroke magas előfordulásának ismeretében ítélhető meg igazán, milyen jelentőséggel bír a primaer prevenció során ezen kórképek szoros kontrollálása (mind az orvos, mind a beteg részéről), mind adekvát kezelése.

[Ref.: Hazánkban a cerebrovascularis betegségek morbiditási és mortalitási adatai a nemzetközi statisztikákhoz képest kiemelkedően magasak, az elsődleges prevenció szerepét nem lehet eléggé hangsúlyozni. A pitvarfibrilláló betegek csak kis hányada részesül a fent említett adekvát kezelésben, a warfarinnal kezelt betegek antikoagulálása gyakran nincs a terápiás tartományban. A cikk szerint nincsenek meggyőző adatok arra, hogy a diabeteses anyagcserezavar gondos kontrollja érdemben csökkenti a stroke-rizikót. Figyelembe véve, hogy az ischaemiás agyi kórképek közül az ún. status lacunaris klasszikusan az intracerebralis kiserek hypertoniás vagy diabeteses eredetű degeneratív folyamata következtében alakul ki, azaz microangiopathiás kórkép, fellépésének megelőzésében a diabetes adekvát kezelésének nagy jelentősége van.]

Szapáry László dr.

Terhes nők és bekötésük a gépkocsiba: hiedelmek és gyakorlat. Tyrich, A. H., Kaups, R. L. (Dep. Surg., Dep. Obst. Gynec. Univ. California, San Francisco): J. Trauma, 1999, *30*, 241–245.

A gépkocsibaleset vezető ok a terhes nők halálozásában és rokkanttá válásában. Vizsgálatuk célja a bekötő övek használatának arányának megállapítása, valamint az volt, mit tudnak a terhes nők a törvényes előírásokról, s mennyire hatékony a bekötés alkalmazása.

1997. V.–1998. I. között 807 első terhesvizsgálaton jelentkező nőt kérdeztek ki 4 női klinikán. Átlagkoruk (13–35 év között) 24 év volt, előzőleg átlagosan 3 (0–14 között) szülésük volt. A nők többsége a terhesség előtt is bekötötte magát, a vizsgálatkor 87%-uk és sem a szociális helyzetük (magán vagy közös beteg) sem az etnikai különbségek nem változtattak az arányon.

A terheseknek azonban csupán 52%-a használta helyesen az övet (a méh alatt és a combokon át), 35%-uk a méh felett vagy annak legnagyobb átmérőjén. Ismételt ellenőrzéskor a helyesen használók aránya 62%-ra emelkedett. Csaknem valamennyi nő tudta (97%), hogy a bekötést törvény írja elő, s 80%-uk ezt hasznosnak is ítélte, hasonló arányban azt is, hogy a bekötés a magzatot is védi, 9% vélte ártalmasnak a magzat szempontjából. A nők háromnegyede nem emlékezett arra, hogy a helyes használatra kioktatták volna. Bár a bekötés védőhatásának ismerete és az övhasználók aránya jelentősen emelkedett, a helyes használatról a nők fele vagy nem kapott információt, vagy azt nem vette figyelembe, pedig a helytelen bekötés az anya és a magzat életét is veszélyezteti. Fontosnak tartják ezért, hogy a terhes nőket nemcsak a bekötés szükségességéről, de helyes használatáról is megfelelően tájékoztassák.

Kazár György dr.

Iatrogén ártalmak

Percutan sérülések reális incidenciája a műtőben. Prospektív tanulmány. Cassina, P. C., Keller, Th., Simmon, H. P. (Dep. Surg. Univ. Hosp. Zürich, Dep. Surg. Spital Oberengadin): Swiss Surg., 1999, *5*, 27–32.

Bár ismert a műtéti hiba – szúrás vagy vágás – okozta iatrogén sérülések lehetősége, ezek reális súlyát kevéssé kutatták. Ezért a szerzők 1000 consecutiv elektív és sürgős műtétben vizsgálták e sérülések előfordulási gyakoriságát. 761 választott műtétben 50 (6,6%), 239 sürgős műtétben 23 (9,6%) esetben fordult elő iatrogén sérülés. (91 minimálinvazív – endoszkópos – beavatkozás során egyetlen esetben észlelték.)

Leggyakrabban a sebész sérült (3,5%), de a sérülés gyakorisága jelentős mértékben függött az operáló gyakorlottságától. Az asszisztens 1,8%-ban sérült. A műtősnő sérülésének gyakorisága változott aszerint, hogy csak instrumentált (1,4%), vagy asszisztált is (2,8%).

Az eseteknek közel felében a mutatóujj sérült. Gyakoribb volt a nem domináns kéz sérülése.

Mivel jelenleg a betegek HIV-fertőzöttségét 0,4%-ra becsülik, harminc év alatt a sebész HIV-fertőzésének valószínűsége 0,3%.

Végül foglalkoznak a kockázat csökkentésének lehetőségével. Meg-

felelő indikáció esetén ide sorolják az endoszkópos operálást, melynek alacsony a kockázata.

Kazár György dr.

Gyógyszer kiváltotta szívelégtelenség. Feenstra, J. és mtsai (Stricker, B. H. Ch. = Dept. of Epidemiol. and Biostatistics, Erasmus Univ. Med. School, Dr. Molewaterplein 50, 3000 DR Rotterdam, The Netherlands): J. Am. Coll. Cardiol., 1999, *33*, 1152–1162.

A holland szerzők összegyűjtötték azon gyógyszereket, melyek használata során szívelégtelenség léphet fel (akár egészséges, akár már kardiális szempontból károsodott szívről van szó.)

A lista a *cytostaticumokkal* kezdődik, közülük elsősorban *az anthracyclin-származékokkal* (daunorubicin, doxorubicin) foglalkoznak, melyek a bal kamra funkciójának romlásához vezethetnek (a myocardium sarcotubularis dilatációja, továbbá az actin és myosin miofibrilláris károsodása) főleg akkor, ha a kumulatív adag az 550 mg/m^2 mennyiséget meghaladja. A *cyclophosphamidok* kardiotoxikus hatása toxikus endothel-károsodásban nyilvánul meg, ez a toxikus hatás növekszik akkor, ha anthracyclin-származékokkal együtt adják. Az újabb szerek közül a *taxan*ok közé tartozó Paclitaxellel most gyűlnek az adatok, egyelőre indirekt bizonyítékok vannak arra, hogy asymptomaticus bradycardiát okozhat. A doxorubicinhez hasonló *mitoxantron*ról ugyancsak leírták, hogy – egyelőre kis számban ugyan – a bal kamra ejectiós fractióját csökkenteni képes. Az egyéb kemoterápiás szerek közül az *5-fluorouracil* (5-FU) coronariaspasmust előidézve angina pectorist tud kiváltani. A másik két kemoterapeutikum (Cytarabin és Herceptin) ritka esetben ugyancsak kardiotoxikus.

Az *antiarrhythmiás szerek* elvileg negatív inotrop tulajdonságuk révén lehetnek cardiodepressans mellékhatásúak, csökkent bal kamra funkció esetén használatuk során a ventricularis és supraventricularis arrhythmia felléptének megnövekedett a rizikója.

A *béta-adrenoceptor-antagonisták* jól ismert mellékhatása a pangásos szívelégtelenség kifejlődése (negatív chronotrop és inotrop tulajdonságuknál fogva). Újabb adatok viszont arról tanúskodnak (különösen a carvedilol), hogy ezen szerek pangásos szívelégtelenséget előidéző hatása korántsem annyira egyértelmű, mint korábban hittük és kis adaggal kezdve a gyógyszerelést, a veszély nem enynyire egyértelmű.

A *nonsteroid gyulladásellenes szerek* (NSAIDs) gyakran társulnak folyadékretencióval (interferencia a prostaglandin-biosynthesissel). Számuk azonban annyira megnövekedett, hogy feltétlen szükséges alkalmazásuk során ki kell választani közülük azokat a szereket, amelyek nem hatnak károsan a vese funkciókra és a cardiovascularis homeostasisra.

A *kalciumcsatorna-blokkoló szerek*kel kapcsolatban több adat gyűlt össze, melyek szerint azokban az esetekben, amelyekben az eredeti ejectiós fractio kevesebb 40-nél, e szerek (közülük is a diltiazem) szívelégtelenség kialakulásához vezethetnek. Az amlodipinnel és felodipinnel végzett tanulmányok nem támasztják alá egyértelműen negatív inotrop hatásuknál fogva sem (különösen kis adagban szedve őket) a szívelégtelenség kifejlődésére gyakorolt hatásukat.

Az *anaestheticumok* közül a halotannak és enflurannak van enyhe negatív inotrop hatása, ezek már eleve meglévő bal kamra érintettség esetében cardiodepressans hatással rendelkezhetnek.

Az *immunmoduláló* szerek közül a 3 fajta *interferon-készítményt* egyre elterjedtebben használják a klinikumban. Közülük az *interferon-alfa* adása során írtak le részben reversibilis, részben irreversibilis súlyos szívelégtelenséget. Ezekben az esetekben ugyancsak már meglévő cardiovascularis betegségről volt szó. Az *interleukin-2* (különösen az áttétet adó vesecarcinomában használják) reversibilis bal kamra dysfunctiót tud előidézni.

Az *antidepresszáns szerek* 3 csoportjából a *tricyclicus vegyületek* az atrioventricularis átvezetés megnyújtásával különböző blockokat képesek kiváltani, míg a második generációs antidepressansok közé tartozó *szelektív serotonin reuptake inhibitorok* – SSRI – ritkán okoznak szívelégtelenséget, ha ilyen előfordul, inkább más szerekkel együtt adva következhet be.

Az *egyéb szerek* listája igen népes, közöttük megtalálhatók a mineralocorticoid hatású steroid hormonok, a cyclosporin-készítmények, a ketoconazol, a nátriumtartalmú antacidák, különböző vírusellenes szerek, a bromocriptin, a mannitol, a hydralazin-készítmények, a methyl-sergid és még sokan mások.

E szereket alkalmazó klinikusnak ügyelni kell arra, hogy mellékhatásaiknál fogva kardiotoxikusak lehetnek, lehetőség szerint – ha több azonos hatású szerről van szó – olyat kell választani, amelyiknek kardiotoxikus mellékhatásai kevésbé jelentősek. Különösen olyan betegek esetében kell vigyázni a felsorolt gyógyszerek adását illetően, akiknek már eleve érintett kamrai dysfunctiójuk van. – A közlemény értékét jelentősen növeli az idézett 133 irodalmi adat.

Iványi János dr.

---

26 éves nőbeteg cutan leishmaniosisa és a diabetes mellitus első megnyilvánulása Herrmann, B. L. és mtsai (Univ. Klinikum Essen, Zentrum für Innere Med., Abt. für Endokrinol., Hufelandstr. 5, D-45122 Essen, Németország): Internist., 1999, *40*, 561–564.

Érdekes esetismertetés kapcsán fejtik ki szerzők véleményüket arról, hogy az egyébként indokolt terápia során befolyásolhatatlan szövődményekkel, így pl. diabetes mellitus felléptével is kell számolni.

A beteg előzményei 1990-re nyúlnak vissza, amikor is a fiatal nőbeteg 3 hetet töltött Törökországban. Németországba való visszatérte után arcán, főleg az orr körül és arra ráterjedően élesen elhatárolt bőrelváltozások jelentek meg, amelyek az orrszárnyak destructiójához is vezettek. A szövettani vizsgálat leishmaniosist igazolt. Miután a lokális kezelések nem vezettek eredményre, 5 évvel a törökországi tartózkodás után *intravénás pentamidin terápiát* kezdtek (4 mg/kg/nap), s ezt 7 napon át folytatták. A bőrgyógyászati elváltozások lényeges javulást mutattak, a terápia során azonban teljesen váratlanul típusos hypoglycaemiás tünetek jelentkeztek, ezek a pentamidin kezelés befejeztével többé nem ismétlődtek. 4 hónappal később a pentamidin terápiát hasonló módon újból beiktatták és 14 napon keresztül folytatták. Még a terápia folyamán típusos dia-

beteses tünetek léptek fel (hányinger, polyuria, polydipsia), a vércukor ekkor 380 mg/dl volt. A vérgázanalízis típusos metabolicus acidosisra derített fényt, ugyanekkor hypertriglyceridaemiát is észleltek. A feltételezés egyértelműnek látszott: *insulinra szoruló diabetes mellitus, amelynek kialakulásában a pentamidin játszott szerepet.*

A beteget intenzív insulinkezelésben részesítették, a basis-bolus formában bejuttatott insulin napi mennyisége 50 E körüli volt. Ezzel, s a megfelelő diétával a diabetest rendezték is, a bőrgyógyászati vonatkozású leishmaniosis progrediált és melléküreg gyulladás is fellépett.

A diabetes mellitus megjelenéséért a pentamidin felelőssége egyértelmű volt, állatkísérletek igazolták, hogy intravénás adás után a szer a vesékben, a májban, a tüdőben és a pancreasban is koncentrálódik és az elimináció csak rendkívül lassan megy végbe. A pentamidin toxicitása minden bizonnyal idő- és dózisfüggő és irreverzíbilis, mint ahogyan ez a 26 éves fiatal nőbeteg esetében bekövetkezett. Éppen ezért a szerzők véleménye szerint minden olyan esetben, amikor el nem halasztható okból pentamidin kezelésre van szükség, a terápia során gondosan ügyelni kell hypo- és/vagy hyperglycaemia felléptére, különösen akkor, ha a kezelés újbóli alkalmazására kerül sor.

Iványi János dr.

Igazságügyi orvostan

Sérült ittas vezetők üldözése és büntetése. Krause, K. R., Hovelis, F. A., Bair H. A. és mtsai (Div. Trauma W. Beaumont Hosp., Royal Oak, Michigan): J. Trauma, 1998, *45*, 1069–1073.

Az ittas vezetők okozta balesetek a társadalom figyelmének középpontjában állnak. Korábbi közlemények azt jelezték, hogy az ilyen vezetőket, ha sérülésekkel kórházba kerülnek, ritkán büntetik meg.

Ezért vizsgálták meg az 1991–1997-ben ittas vezetőként kórházukba felvett 71 sérültjük további sorsát. E sérültek háromnegyede férfi, illetve 40 évesnél fiatalabb volt. 60 esetben szerepelt a jelenlévő ügyeletes rendőrtiszt véleménye is a vélhető ittasságról, amely 56 esetben a vizsgálatokban beigazolódott. Két sérült halt meg kórházba szállítás után.

Harmincötöt ítéltek el ittas állapotban elkövetett baleset okozásáért, 10-et kisebb vétségért, egyet a helyszín elhagyásáért. Nem szabtak ki büntetést 22 esetben.

A magasabb fokú ittasság mellett a jelenlévő rendőrtiszt véleménye függött össze jelentős mértékben a büntetéssel, sem a sérült életkora, neme, sem pedig a sérülés súlyossága (ISS) nem játszott szerepet.

Bár az adatok a korábbi felmérésekhez képest javulást mutatnak, további jó együttműködést, szabályozást látnak szükségesnek, hogy az ilyen balesetekben vétkes vezetők ne kerülhessék el büntetésüket.

A szerkesztőség megjegyzése szerint ilyen az Oregonban 1995-ben, majd Illinoisban 1997-ben hozott törvény is, amely ilyen esetekben az orvosokat felmenti a titoktartás kötelezettsége alól.

Kazár György dr.

Közegészségügy, járványügy

Környezeti kadmiumexpozíció, alkar csontsűrűség és törési kockázat: prospektív populációs vizsgálat. Staessen, J. A. és mtsai (Hypertension and Cardiovascular Rehabilitation Unit, Department of Molecular and Cardiovascular Research, Campus Gasthuisberg, University of Leuven, Belgium): Lancet, 1999, *353*, 1140–1144.

A kadmium egy toxikus hatású nehézfém, amely felhalmozódik a szervezetben. A kadmiumexpozíció forrása lehet a szennyezett élelmiszer, a dohányfüst részecskék belégzése, vagy a szennyezett levegő. A kadmium befolyásolja a Ca-, a D-vitamin- és a kollagén-anyagcserét, valamint csontkárosító hatása is van. Így például súlyos kadmiummérgezés késői manifesztációjaként jelentkezhet osteomalacia vagy osteoporosis. Az átlagos populációban csontkárosodás csak Japánban fordult elő (Itai-itai betegség).

A szerzők 1991–1995-ben prospektív tanulmány keretében – egy korábbi kutatás folytatásaként – vizsgálták a krónikus alacsony dózisú kadmiumexpozíció hatását reprezentatív populációs mintán (823 fő). A vizsgálat célja az volt, hogy elemezzék a mérsékelt környezeti kadmiumexpozíció és az alacsony csontsűrűség, valamint a magas törési kockázat közötti összefüggéseket.

A vizsgálat során mérték a vizelet kadmiumszintjét, az alkar csontsűrűségét, a törések incidenciáját (kérdőív segítségével), a testtömeget és a testmagasságot (ezek alapján testfelületet számítottak). Standardizált kérdőív segítségével vizsgálták a résztvevők életmódját és gyógyszerfogyasztási szokásait, valamint talajmintákat vettek és meghatározták annak kadmiumtartalmát. Az adatok statisztikai elemzése SAS programmal történt.

Az eredmények értékelése 506 személyre vonatkozóan történt meg, akiknél csak a környezeti kadmiumexpozíció jöhetett szóba (a többiek nehézfémmel dolgoztak a munkahelyükön). A követés ideje átlagosan 6,6 év volt, mely idő alatt a dohányosok száma csökkent, míg az alkoholfogyasztás nem változott. A proximalis és a distalis csontsűrűség minden korcsoportban szignifikánsan magasabb volt a férfiaknál, mint a nőknél. Nőknél a vizeletkadmium negatív korrelációt mutatott a csontsűrűséggel. A férfiaknál a csontsűrűség lineárisan csökkent az életkorral és nőtt a testfelülettel, de nem mutatott összefüggést a vizelet kadmiumtartalmával. Nőknél az életkorral csökkent a csontsűrűség, míg a fizikai aktivitással, a vizelethajtók alkalmazásával, a testfelülettel és a magasabb társadalmi státusszal emelkedett. A töréseket és a súlyveszteséget illetően megállapították, hogy a kadmiumkiválasztás kétszeres emelkedése nőknél a törések, férfiaknál a súlyvesztés rizikóját növelte.

A továbbiakban a vizeletkadmium, mint belső biomarker, helyett a külső kadmiumexpozíció indikátoraként a talaj, ill. a zöldségek kadmium-koncentrációját vették figyelembe. Megállapították, hogy a külső kadmiumexpozíció fontos prediktora a törések és a súlyvesztés incidenciájának. A cink kohók közelében lévő 6 körzetben 22,8%-kal magasabb volt a vizelet kadmiumtartalma, mint a többi körzetben. A szennyezett régióban nagyobb volt a törési kockázat, mint a kevésbé szennyezett körzetekben.

Összefoglalva megállapították, hogy még az alacsony kadmiumexpozíció is elősegíti a csontváz demineralizációját, amely a csontok törékenységének és a törési kockázatnak a növekedéséhez vezet. A szerzők hangsúlyozzák az eredmények közegészségügyi jelentőségét, mivel a kadmium egy mindenütt előforduló környezetszennyező anyag, így a veszély felismerése és a szükséges megelőző intézkedések megtétele fontos népegészségügyi kérdés.

Paulik Edit dr.

Orvostudomány

A metaanalízis szerepe az élelmiszerek, gyógyszerek és eszközök szabályozásában. Berlin, J. A. és mtsa (Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia): JAMA, 1999, *281*, 830–834.

Az eredmények szintézise már régóta ismeretes a tudományban. A szintézis során lehetőség nyílik azon területek feltárására, ahol a kutatók hasonló, illetve eltérő eredményt kaptak és megismerhetővé válnak azok is, ahol további kutatásra van szükség.

Az eredmények szintézisének egy lehetséges formája a metaanalízis, amely fontos szerepet játszhat többek között a gyógyszerek engedélyezési folyamatában. A tudományos eredményekkel szemben támasztott követelmények közül igen fontos az eredmények ismételhetősége, mely azok validitását támasztja alá. A következtetéseket erősíti, ha az eredmények minél szélesebb beteganyagra vonatkoznak. A bizonyítékok (evidenciák) azt jelentik, hogy különböző körülmények ellenére azonos eredményhez jutunk.

A cikk szerzői a metaanalízis szerepét vizsgálják a tudományos eredmények szintézisében, különös tekintettel a gyógyszerekkel kapcsolatos kutatásokra. A terápiás hatások mérésével kapcsolatosan az előre megtervezett metaanalízist, a nagy multicentrikus vizsgálatokat, a hagyományos (retrospektív) metaanalízist és a randomizált tanulmányokat értékelik.

Napjainkban az új gyógyszerek elfogadásához mind a hatásosságot, mind pedig a biztonságosságot bizonyítani kell. A hatásosságot jól meghatározott végpontokkal, kontrollcsoportokkal, megfelelő adatgyűjtési módszerekkel és értékeléssel rendelkező randomizált klinikai vizsgálatokkal lehet igazolni.

A tudományos eredmények szintézisét már használják az FDA (Food and Drug Administration, USA) gyógyszerengedélyezési folyamatában, de az az elképzelés, hogy csak metaanalízist alkalmazzanak az engedélyezés során, diszkomfortérzést okozhat. A hatásosság alátámasztásához legalább egy jól megtervezett vizsgálat szükséges. Kétségek merülhetnek fel, hogy elfogadhatjuk-e a metaanalízis eredményeit egy igazi nagy kutatás eredményeivel szemben. Főként akkor kritikus a helyzet, ha a metaanalízis és a kutatás eredményei nem egyeznek. Ugyanakkor a szerzők állítják, hogy bizonyos körülmények között metaanalízist kell végezni ahhoz, hogy független bizonyítékokhoz jussunk a hatásosságra vonatkozóan.

Az eredmények értékelhetősége szempontjából fontos, hogy milyen típusú metaanalízis történt. A kutatások prospektív regisztrálásával járó, előretervezett metaanalízis során randomizált kontrollált vizsgálatok sorozatát (2 vagy több vizsgálatot) végzik el egy bizonyos kérdés kapcsán. A kutatásokat eleve mint sorozatot tervezik meg és kezdettől fogva folyamatosan regisztrálják őket. Így a végső eredmény egyedi betegeredményeken alapul és felfedi a klinikailag fontos szignifikáns hatásokat. Ún. alkalmazkodó stratégia esetén az új vizsgálat részletei az előző vizsgálat eredményeitől függenek. Ha az újabb vizsgálat a korábbi befejezett vizsgálatok eredményétől függ, akkor kumulatív metaanalízisről beszélünk.

A retrospektív metaanalízist a kutatás elkezdése, ill. befejezése után tervezik meg, anélkül, hogy a vizsgálatokat figyelemmel kísérnék. Az ilyen analízisek interpretációja általában óvatosabb, mint az előretervezett metaanalíziseké. Retrospektív metaanalízis esetén több a hibalehetőség, mint a prospektív formánál (pl. csak statisztikailag szignifikáns eredményeket publikálnak, sok a publikálatlan kutatás az adott témával kapcsolatban stb.).

Összefoglalva megállapítható, hogy a metaanalízis nagyobb lehetőséget jelent az általánosításra, mint az egyedi tanulmányok. A metaanalízis elsősorban mennyiségi összegzés, amely nem pótolja a hagyományos szintézist, hanem kiegészíti azt. Nem helyettesíti a gondos, megfontolt döntésekhez szükséges statisztikai módszerek alkalmazását, de qualitatív módszerek alkalmazásával felhasználható a különbségek és a hibák feltárására.

Paulik Edit dr.

Minőségbiztosítás

Protokollok-előnyök, korlátok, hátrányok. Woolf, H., Grol, R., Eccles, M. és mtsa (Dept. of Family Practice, Virginia Commonwealth University, Fairfax, Virginia 22033, USA): BMJ, 1999, *318*, 527.

Mivel az utóbbi tíz évben a protokollok használata az egészségügyben egyre jobban elterjed, a szerzők tájékoztatni szeretnék az olvasót a saját tapasztalataikról a protokollfejlesztés, -elemzés és -használat területén. Jelen cikk egy négyes sorozatból az első, amely a protokollok előnyeit, korlátait és hátrányait mutatja be.

A legfontosabb előnyt a betegek élvezik, akik így jobb, hatásosabb ellátásban részesülnek, csökkennek a szolgáltatók közötti különbségek, nő a páciensek tájékozottsága. Populációs szinten a protokollok hozzájárulnak az általános egészségügyi jólét megteremtéséhez. Az evidenciák alapján kidolgozott protokollok segítik az orvost a hatásos eljárás kiválasztásában és a tudomány által nem alátámasztottak elkerülésében. Segítik az orvost a minőségfejlesztési tevékenységben: standardok felállítása, kritikus betegutak, algoritmusok optimalizálásában, pro- és retrospektív auditokban. Rávilágítanak az evidenciák felkutatásában jelenlévő hézagokra. A protokollok használata növeli az egészségügyi rendszer költség-hatékonyságát, optimalizálja az anyagi és szellemi erőforrás felhasználást, csökkenti a haszontalan hospitalizációt, gyógyszerfelírást.

Egyik fontos negatívum az, hogy az ajánlások nem megfelelőek, aminek oka lehet a hiányos vagy rosszul értelmezett evidencia. A rossz protokoll helytelen gyakorlatot honosíthat

meg, káros beavatkozásokat szorgalmazhat. A protokoll minőségét a fejlesztőcsoport összetétele, klinikai tapasztalata és saját véleménye is befolyásolja.

A legnagyobb veszély az ajánlások merevsége, mely nem engedi meg az egyénre szabott ellátást. Az orvosok gyakran időigényesnek és kényelmetlennek tartják a protokollok használatát. A protokollok használata csak egy lehetőség az ellátás minőségfejlesztésére, nem szabad túlbecsülni értékét, más hatékonyabb lehetőségekhez képest.

Papp Renáta dr.

Protokollok fejlesztése. Sehelkelle, P. G., Woolf, S. H., Eccles, M., Grimshaw, J. [West Los Angeles Veterany Affairs Medical Center (111 G), 11301 Wilshive Blvd, Los Angeles, CA 90073, USA]: BMJ, 1999, *318*, 593.

A szerzők bemutatják az evidenciákon alapuló protokollok fejlesztésének lépéseit az irodalmi adatok, az észak-amerikai és a brit tapasztalatok alapján. Az első lépés a protokoll témájának a kiválasztása, mely történhet a magas morbiditási és mortalitási adatok, a bizonytalan eredményű gyógyítási folyamatok vagy a szűkös források figyelembevétele alapján. A téma kiválasztása után szükséges ennek megvitatása a protokoll jövőbeli felhasználóival, elemzőivel, a pontos cél megfogalmazása a túl széles körű megközelítés elkerülése végett, ami túl sok időt és költséget igényelne.

A protokollfejlesztéshez szükséges egy multidiszciplináris 12–15 tagú csoport. A csoportot egy, a klinikai körülményekben és a tudományos irodalomban jártas menedzser vezeti, aki gondoskodik arról, hogy a csoport „működjön" és elérje célját. A tagok részt vesznek a klinikai munkában, biztosítják a technikai és adminisztratív hátteret.

A következő lépés az evidenciák felkutatása, amihez szükséges az irodalom módszeres áttekintése. Ebben segítséget nyújt a Cohrane-adatbázis, amely tartalmazza a Cohrane-csoportok által eddig elkészített, illetve folyamatban lévő klinikai vizsgálatok áttekintését és ezek eredményeinek elemzését. Az egyes beavatkozások hatásosságának vizsgálatához ajánlott kontrollált randomizált vizsgálatokat tanulmányozni, míg a rizikófaktorok kérdésében a prospektív kohorsz viszgálatokat. A témára vonatkozó tanulmányokból az adatokat összehasonlítható formában ki kell gyűjteni és ha lehetséges, metaanalízissel összegezni. A talált evidenciákat „erősségüktől" függően rangsorolni kell, majd beépíteni. Az evidenciák értelmezésében, adott populációra való alkalmazásában, illetve evidencia hiányában segít a szakértők véleménye. Ugyanakkor szükséges a költség-haszon és a protokoll bevezetésének gyakorlati megvalósításának vizsgálata. Azért, hogy a felhasználókat meggyőzzék arról, hogy így érhető el legnagyobb egészségjavulás, az ajánlásokat fokozatosan kell megfogalmazni a protokollban.

Amint kész van a protokoll, külső szakértők megvizsgálják az irodalmi áttekintés teljességét, a klinikai hasznosságát, a fejlesztés módszerét, a leendő felhasználók pedig a gyakorlati hasznát. A fejlesztés végén meg kell állapodni a protokoll alapját szolgáló irodalmi áttekintés és az újabb tapasztalatok felülvizsgálatának időpontjáról.

Papp Renáta dr.

Alternatív medicina

A betegek véleménye, érzelmi reakciói és hozzáállása egy Di Bella-féle alternatív kezelést népszerűsítő kampányhoz. Passalacqua, R., Campione, F., Caminiti, C. és mtsai (Divisione di Oncologia, Azienda Ospedaliera, Via Gramsci 14, Parma 43100, Italy): Lancet, 1999, *353*, 1310.

A rákos megbetegedések alternatív kezelésével kapcsolatban időről időre jelentkező kampányok éles vitákat váltanak ki a közvéleményben és a betegek körében is.

Olaszországban 2–3 évenként dobnak be a köztudatba újabb és újabb – nem bizonyított hatékonyságú – alternatív gyógymódokat. 1997 második felében egy különösen intenzív és váratlan kampány népszerűsített egy Luigi Di Bella 85 éves orvos (Modena) által kifejlesztett alternatív kezelést. A szer összetétele: szomatosztatin, vitaminok, bromocriptin, melatonin és egyéb komponensek egyéni adagolásban. A kezelés költsége az 5000 USD-t is elérheti havonta. A média néhány hónapon át „csodálatosan gyógyult" esetekről számolt be, annak ellenére, hogy Di Bella sohasem publikált ilyen eredményekről. A kezeléssel több, mint 50 tv-interjú foglalkozott, 6 parlamenti vita tárgyát képezte és kb. 300 újságcikk népszerűsítette. A média befolyása alapján Di Bella támogatói azt követelték, hogy azok a betegek, akik részesülni akarnak a kezelésben, ingyen jussanak hozzá a szerhez. Természetesen az olasz egészségügyi miniszter visszautasította a Di Bella gyógymód közkórházakban való alkalmazását. Később, egy bírósági határozatot követően, az Egészségügyi Minisztérium beleegyezett abba, hogy fázis II. vizsgálat keretében győződjenek meg a szer hatékonyságáról különböző rákos megbetegedések esetén. A határozat értelmében a vizsgálatot Di Bella javaslatai alapján, de egy onkológusokból álló nemzetközi testület felügyelete mellett lehet csak kivitelezni.

Az új gyógymóddal kapcsolatos kampány vitát provokált és megosztotta a közvéleményt. A betegekben is vegyes érzelmeket váltott ki, reményt és bizonytalanságot ébresztve. Többen visszautasították a hagyományos kemoterápiát és az új, ismeretlen hatékonyságú, de „nem toxikus gyógymódot" választották. A szerzők, látva a betegek ambivalens érzéseit, célul tűzték ki, hogy közvetlenül a fázis II. vizsgálatok megkezdése előtt közvéleménykutatást folytatnak az alternatív gyógymódok kapcsán kialakult hangulat elemzésével. Pszicho-onkológusok által ellenőrzött kérdőívet állítottak össze, amely a következő szempontokra terjedt ki: hallottak-e a betegek a Di Bella-kezelésről; honnan szerezték az információt az új gyógymódról; mennyire reménykednek a szer hatékonyságában és a gyógyulásban; milyen érzelmeket váltott ki belőlük az új gyógymóddal kapcsolatos kampány; mi befolyásolja őket, amikor kezelési módot választanak; bíznak-e annyira orvosaikban, hogy kikérjék a tanácsukat az alternatív módszerrel kapcsolatban; kipróbálnák-e a Di Bella-kezelést és végül, hogyan működik a beteg és onkológusa között a kommunikáció.

A szerzők a kérdőívet 1998. 02. 25. és 1998. 03. 31. között 1300 felnőtt

betegből álló populáció között osztották szét. A személyeket random módon vonták be a közvéleménykutatásba 13 különböző onkológiai centrumból, ahol adjuváns vagy palliatív kemoterápiás kezelésben részesültek, ill. kontrollra jártak. A megkérdezettek közül 120 személy (86%) küldte vissza a kérdőívet. A betegek 85%-a tudott a Di Bella-kezelésről. 62% a tvből, 26 az újságokból szerzett információt a módszerről, és csak 5% hallott róla az orvosától. A betegek 42%-a hatékonynak tartotta a szert, 1% nem hitt a hatékonyságában, 57% nem tudott nyilatkozni. 53% reménykedett a gyógyulásban, 48% nem volt bizakodó. 24% nem kérte ki kezelőorvosa véleményét az új kezeléssel kapcsolatban. Sokan viszont, mielőbb az új gyógymódot választották volna, hitelesebbnek tartották egy megbízható orvos véleményét, mint a tudomány előrehaladását (53% vs. 32%). 63% a gyógyulás reményében akarta kipróbálni a bizonytalan új gyógymódot, mint utolsó lehetőséget. A felmérés alapján megállapították, hogy a média által folytatott intenzív és ismétlődő kampányok két okból is veszélyesek a betegek számára: egyrészt terápiás konzekvenciái vannak, amely a tradicionális kezelések visszautasításában nyilvánul meg, másrészt pszichés következményei lehetnek, mivel a túlzott optimizmus vagy bizonytalanság következtében a betegek pszichés egyensúlya felborul. Ennek depresszió lehet a következménye. Szélsőséges esetben elveszíthetik orvosukba vetett bizalmukat is és visszautasíthatják a hagyományos terápia minden előnyét. Ezt a negatív körülményt nemcsak a média, hanem sok egészségügyi szakember is alábecsüli.

Összefoglalva, a szerzők legnagyobb érdeme az, hogy áttekintésük feltárta az orvos-beteg kapcsolat döntő fontosságát az alternatív kezelések objektív értékelésénél és bebizonyította, hogy a kommunikáción javítani kell. Abban az esetben ugyanis, ha a beteg bízik az onkológusban, nem részesít előnyben egy kampány által felfuttatott alternatív gyógymódot a hagyományos kezelésekkel szemben. Bebizonyosodott, hogy a betegtájékoztatás rendszerén szintén változtatni kell. Ennek egyik módja egy olyan beteg/család információs szisztéma kidolgozása az onkológiai kezelésekkel kapcsolatban, amely pszichológiai támogatást is magában foglal. Az orvosoknak oly mértékben kell tájékoztatni a betegeket a különböző kezelési módok előnyeiről és a mellékhatásokról, hogy érdemben tudjanak dönteni a javasolt terápia elfogadásáról.

Számel Irén dr.

BESZÁMOLÓK

A 23. Európai Cystás Fibrózis Konferencia, Hága, 1999. június 9–12.

A többnyire három párhuzamos szekcióban zajló előadások és a 238 poszter alkalmat adott a mintegy 600 résztvevő számára az aktuális ismeretanyag áttekintésére. Néhány kiemelkedő amerikai és kanadai előadó is emelte a konferencia színvonalát.

Diabetes és cystás fibrózis (CF):

Az idősödő populáción (az USA-ban 31 év az átlagos életkoruk!) egyre gyakoribb a diabetes. Ez különbözik mind az 1., mind a 2. típusútól: nincs családi halmozódás, nem teljes az inzulinhiány, nincsenek sejtellenes antitestek, nincs inzulinrezisztencia. Az inzulin anabolikus hatásának hiánya olykor évekkel a diagnózist megelőzően rontja a növekedést, a súlygyarapodást, és az (inzulin) kezelés beállítása a légzésfunkciók javulásával jár. A postprandialis fokozott fehérjeigény inzulinhiány esetén nincs kielégítve, a katabolizmus dominál. A diabetes hatszorosra növeli a CF-mortalitást.

A korai diagnózis ezért is nagyon fontos, ne várjunk a klasszikus gyanújelekre, a magasabb éhomi vércukorértékre. A javaslat az, hogy 8 éves kor után évente történjék oralis cukorterhelés: 1,75 g/kg, max. 75 gramm cukorral. A kétórás vércukorérték az ADA 1997-es ajánlása alapján 8,8 mmol/l alatt normális (a bármikor mért éhomi 7 mmol/l alatt, a HbA1c 6,4 alatt normális), 12,1 mmol/l alatti kétórás érték esetén „zavart glükózanyagcsere", efelett diabetes a diagnózis. Kétséges glükózterheléses tesztet 6 hét után ismételni érdemes.

A kezelés a legtöbb centrumban az inzulin rapid acting analógjaival, fix adaggal történik. Giessenben 6 hetes próbaidőre glibenclamidot adnak. Ígéretes az endogén inzulinszekréciót fokozó repaglidizin, az inzulin iránti érzékenységet fokozó metformin, míg a glükózfelszívódást fékező acarbose és a mitigliol a mellékhatásai miatt nem válik be. A cél a 200–250 mg%-ot meg nem haladó vércukorszint és a 7–8% alatti HbA1c elérése.

Nem szabad (csak) diétával kezelni a CF-es diabetest és a vizelettel ürülő cukrot is pótolni kell!

A súlyosság megítélése, score-k.

A Shwachmann-score-tól kezdve jónéhány – 1997-ben a módosított Huang-score, 1998-ban a Brasfield rtg.-score (Am. J. Radiol., *171,* 1311) – került közlésre. A transepithelialis membránpotenciál-különbség (esetleg a végbélnyálkahártyán is mérhető, az innen nyert biopsziás anyag is kórjelző), a FEV_1, az oxigenációs teszt, a fizikai terhelés próbák, a képalkotó eljárások, a mucociliaris clearance, a gyulladásos markerek (NO, MPO, H_2O_2, ECP) jelzik a súlyosságot. A FEV_1 évi 1,4–4%-os romlását sok minden befolyásolja a bacterialis gyulladáson kívül: hasnyálmirigy-elégtelenség, diabetes etc.

A korai szakban a teljesen negatív mellkas-rtg. esetén is a nagyfeloldású (HR) CT mutatja a még reverzíbilis eltéréseket: mucusdugó, felfújt területek, bullák, amelyek beavatkozást sürgetnek: nem szabad megvárni a súlyosabb exacerbációkat.

Az Európai Epidemiológiai CF Regiszter eddig mintegy 13 ezer beteg adatait tartalmazza. A gyűjtés „megbízhatósági alapon" történik. (Hazánkban a II. Gyermekklinika Genetikai Laborjában folyik az adatok komputeres összesítése.) A rengeteg adat sokféle analízise volt egy szekció témája. A Pulmozyme-ot belégzők FEV_1-c lassabban romlik, a túlélésük esélye jelentősen jobb, mint a nem inhalálóké. Az USA-ban az új törzskönyvezés alapján kétéves kortól adják már a Pulmozyme-ot és éppen a még enyhe esetekben, az irreverzíbilis tüdőelváltozások megelőzésében tűnik ki jótékony hatása.

A pulmonalis aspergillosis klinikai kifejlődése a 10–20 évek között 2–11%-ban észlelhető, az idősebbeken sem gyakoribb. A 4 mikron nagyságú spóra a legkisebb légutakba is eljut, 37 fokon virul, autopsziás leletekben mindig megtalálható, de leginkább szaprofitaként. A hiperszenzitizációs forma asztmaszerű tüneteket okoz, ennek jelentkezése felveti a gombainfekció gyanúját. A klasszikus bronchopulmonalis aspergillosisra a nem javuló rtg.-árnyék, magas eozinofilszám (500 felett), 500 KU feletti IgE, pozitív bőr-

próba, precipitáló antitestek, specifikus IgG 1–2–4 rekombináns antigénnel szemben és a steroidra adott válasz utal. Az invazív, nekrotizáló forma igen ritka. A steroid adagja 1–2 mg/nap legalább két hétig, az itrakonazolt legalább 3 hónapig adják. [Idehaza – bár minden centrumban gondolunk rá – még nem láttunk bizonyított aspergillosist, csak candida- (társ?-) fertőzést. A nagyobb gyakoriságot nem az évi 4–5 intravénás antibiotikus kúrának tudják be. A svábhegyi gyakorlatban mindig adunk antimikotikumot az antibiotikus kúra vagy a tartós oralis antibiotikum alatt.] A kezelés hatékonyságát az IgE és az eozinofilia csökkenése, a légzésfunkciók javulása mutatja.

A *légzési fizioterápia* élettani alapjait a gráci *Zach* vázolta. Figyelembe kell venni, hogy a kisgyermek tüdejének struktúrája és mechanikája is különbözik, így pl. nem szabad transthoracalis kompressziót erőltetni. A csecsemő GOR-ra hajlamos, a pozicionáláskor erre figyelni kell. A kicsiken csak a posturalis drenázs, a tüdővolumen-manipulálás, a percussio, vibráció, az asszisztált köhögtetés alkalmazható. Ezek 6–10 éves kor táján bővíthetők egyedileg beállított ellenállással szembeni kilégzéssel. A flow-volumen görbe homorúságának kiegyenesedése jelzi, hogy az obstrukció milyen kilégzési ellenállás mellett csökkenthető optimális mértékben, ugyancsak így állítható be a hörgőoldók megfelelő adagja. A mellkas térfogatát normálisan 5%-ban adja a légút volumene, CF-ben ez akár 20% is lehet, ennek minden következményével a tüdő tágulékonyságára. A tenzió-időindex CF-ben is nő, 0,15 fölé. Nem meglepő, hogy a rosszul táplált, atrofiás izmú beteg lábfeszítő ereje korrelál a légzőizomzatéval. A légzőizomzat erőedzését kevés adat támogatja. Napi fél óra az elviselhető edzéstartam. Ha a maximális (ki)légzőerő 80%-ával edz a beteg, akkor az erő, ha a 60%-ával, akkor az állóképesség, ha 20–40%-ával, akkor a teljesítmény (power) javul az edzésspecifitás elve szerint. Mindenképpen fontos az edzés intenzitását pontosan definiálni! A forszírozott kilégzés az aktív ciklusban (ACBT) és a flutter azonos eredményt hozott, de a fluttert kevésbé szeretik a betegek. Az inhalálás az edzés elengedhetetlen része!

Aerosol terápia.

Számtalan eszköz és szer szolgál erre, de nem mellőzhető az a tény, hogy a kb. 2 cm^2-nyi trachea a légzési bronchusok szintjén 280 cm^2-re, az alveolusok szintjén 700 ezer cm^2-re tágul, így a beszívott bármilyen anyag igencsak felhígul. A gyermek gyulladt légútjai, az adventitia megvastagodása tovább szűkítik a lehetőségeket, mint a 3D-s CT alapján kifejlesztett komputer model mutatja. A percenkénti 30 körüli légzésszámnál kisebb ventilációval a spacerekből kevés anyag jut a légutakba. Az aerosolok fizikális jellemzői és a klinikai hatékonyság közötti kapcsolatról még nagyon keveset tudunk. A gyulladt és megvastagodott nyálkahártyájú bronchusizomzat 30%-os megrövidülése (szűkülés) 50-szeres légúti ellenállásfokozódást okoz, a normális hörgőben csak 8-szorost.

A *génterápia* még nem jutott túl a klinikai I stádiumon, az adenovírussal bevitt DNS még kevéssé hatékony, de jelentős immunreakciót váltott ki a tüdő részéről. Nemcsak a csillószőrös sejtek, hanem a submucosus mirigyek is célpontok lehetnek, a gén bejuttatását kationos liposzómákkal és szintetikus DNA-tartalmú anyagokkal is próbálják, de még nem sikerült kellőképpen bevinni a DNA-t a nem oszló sejt magvába.

A *tápláltság* megítélése a növekvés korában a magasság és a (kívánt) súly arányával jellemezhető, a BMI csak a hossznövekedés befejeztével használható jellemző. A test zsírtartalma kalipermetriával, impedancia-elven mérhető és egyre fontosabb a csontmérés DEXA-val. A CF-es vázizom 20–25%-kal csökkent foszforilációs kapacitást mutat MRI-vel, ezért is nagyobb a CF-esek energiaigénye a mozgás során. Az edzés anabolikus hatású az inzulin-like növekedési faktor és egyéb mechanizmusok révén. Az idősebb betegek csontvesztését a protonpumpa-gátló is segíti megelőzni.

A *defenzinek* az antimikrobális proteinek közé tartoznak a cathelicinekkel együtt. A magas sókoncentráció (CF-es váladék) gátolja a hatásukat. Terápiás felhasználásuk reményt kelt.

A *funkcionális állapot* az ergometrián kívül megítélhető a 6 perces gyaloglásteszttel, a 10 vagy a 20 méteres ingafutásteszttel. Nincs a CF-esek számára kifejlesztett disability-kérdőív.

A kezelésről.

Az alfa-dornáze a flutterrel együtt, 30 perc alatt szívandó be. Lényegesen javítja az életminőséget, a vér oxigénszaturáltságát. Az F-aktin is fokozza a köpet sűrűségét, így az aktinszálak megkötése gesolinnal, thimosin-beta-4-gyel folyékonyabbá teszi a váladékot. A tobramicin belélegzése reneszánszát éli: TOBI néven a PathoGenesis, Gernebein és Nebicina néven a Lilly forgalmaz ilyen készítményeket. Az injekciós oldatok stabilizálása fenollal van megoldva, s ha ezt belélegezzük, állítólag akár fenolmérgezést is szerezhetünk. (A Biogal Brulamycin ampullája nem tartalmaz fenolt.) Az ultrahangoshoz képest hatékonyabb a jet-nebulizálás, a 300 mg tobramicin 80%-a jut be jettel. Bármely életkorban jó a tobramicin-belégzés, a kamaszkori növekedési elmaradást kivédheti az állandó (4 hétig napi 300 mg, majd 4 hétig nem inhalálja) használata, a halálozás esélyét jelentősen csökkenti. Heparin belélegzése is (25 ezer egység 5 ml-ben) hígítja a köpetet. A parenterális tobramicin napi 10 mg/kg egyszeri adása éppen olyan hatásos, mint a három részre osztva adása. A Colistin napi 3 × 2 MU 50 ml fiziológiás sóban infundálva jól védi ki az akut exacerbációkat, a 12 napos kúra 4. napjától 20 ml-es bolusokat adtak.

Hoiby előadása élénk vitát indított a makrolidek tartós adását illetően. Minimum 3 hónapig adják Dániában a napi 2 × 500 mg azytromycint, és mint a jelenlévők „szavazása" mutatta, igen sokan használják „illegálisan" e szert a relapszusok kivédésére. Japánban pl. napi 600 mg-t éveken át. A szóbajövő hatásmechanizmusok közül az alginátképzés mérséklése lehet a legfontosabb. Az ödémát a roxytromycin gátolja jobban.

A gyulladás és a (Pseudomonas) infekció egymást rontó kór. A serin-proteináz gátlása – egyelőre állatvérből nyerik – terápiás lehetőséget csillant meg.

A Pseudomonas, illetve a Burgholderia cepacea genotípusairól, változatos és olykor nem is azonosítható törzseiről és a klinikummal való igen bizonytalan kapcsolatról külön szimpózium szólt. A III. genomovar törzs a leggyakoribb, ez és a kettes rossz prognózist igér, míg a IV. és az V. (vietnamiensis) kevésbé pathogén és kevésbé fertőzi a másik CF-est. Az I., a gladicil ritka, kevéssé patogén és nem viheto át könnyen.

A CFTR génmutációk száma 300 fölé nőtt, egyidejűleg 38 variáció vizsgálatára is van már műszer. A genetikai szűrés praeés postnatalisan is biztos eredményt ígér, költsége nem több mint a diagnosztikus eljárásé. A pseudohypoaldosteronismussal hasonlóság igen érdekes a CF tanulmányozásában. Kanadában az influenzajárvány idején napi 200 mg amantadint adtak a CF-es és bronchiectasiás betegeknek jó eredménnyel, káros hatás nélkül, és különösen jó volt az extrapiramidalis zavarokkal is küzdőknek. A transzplantáció Rómában is folyik 1996 óta, a 22 kétoldali, szekvenciális átültetett betegből hárman haltak meg. A műtét után a légúti áramlás a kívánt érték 23%-áról 80%-ra nőtt. A pneumothorax nagy kockázati tényező. A májátültetés megelőzheti a tüdőtranszplantációt, de sokan tapasztalták, hogy portalis hipertenzióval tíz éveket is élnek a CF-es betegek és nem a máj állapotromlása a szokott halálok. Az ursodeoxycholin napi 10–20 mg adagban hatásos, adni kell folyamatosan – kérdés maradt, hogy mikor kell kezdeni.

Három magyar poszter (az epesavszint a legérzékenyebb májfunkciós próba, a paranasalis sinusok gyulladása és egyéb elváltozása az exacerbációkat súlyosbítja, a FESS javulást hoz, a terhelés alatt a CO-ürítés a kilélegzett levegőben korrelál az arteriás hypoxiával) képviselte hazánk klinikusainak aktivitását.

Apor Péter dr.

HÍREK

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

A **Magyar Ultrahang Társaság, Magyar Gasztroenterológiai Társaság UH Szekciója** és a **Szent János Kórház Tudományos Bizottsága** *1999. augusztus 27-én 15.00-kor* tudományos ülést rendez.
Az ülés címe: „Miniatürizált ultrahangkészülék alkalmazása a modern diagnosztikában"
1. A mini ultrahangkészülék működésének fizikája és helye a vizsgálati eszköztárban.
2. Mit vár a sürgősségi és hagyományos diagnosztikában a módszertől a kardiológus, a gyermekgyógyász, a szülész-nőgyógyász, az urológus, a gasztroenterológus?
3. Konzultációs rendszer az ultrahangdiagnosztikában – háziorvosi működés, a radiológia és a klinikai szakmák viszonya, második vélemény, oktatási kérdések, finanszírozás.
4. Sonosite TM 180 miniatürizált ultrahangkészülék bemutatása.
Üléselnökök: *Dr. Harmat György, Dr. Székely György*
Színhely: Szent János Kórház Előadóterem és Fogadás a Gasztroenterológiai Ambulancián. (cím: Budapest 1125 Diós árok 1.)

---

20 évesek lettünk!
Keresem a SOTE-n 1979-ben végzett A 3-as csoport tagjait 20. éves tankörtalálkozóra. Legkésőbb szeptember közepére szeretném megszervezni az összejövetelt.
Jelenkezést vár: Dr. Almássy Zsuzsanna, 1016 Budapest, Bérc u. 14.
Tel.: 3866-072, 06-30-9770-577
E-mail: alma@heim.sote.hu

Budapest, V. kerület Arany János utcában légkondicionált rendelők, recepciós szolgálattal, kiadók.
Érdeklődni: 06-30-9669-674.

Eladó akár három praxisnak is helyet adó 100 nm-es Budapest, körúti, földszinti öröklakás.
Tel. + Fax: 94/382-971.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **nógrádgárdonyi Megyei Tüdőgyógyintézet** igazgatója (Nógrádgárdony, Kórház út 1.) pályázatot hirdet *1 fő orvos-munkatársi és 1 fő tüdőgondozó vezető orvosi állás* betöltésére, azonnali belépéssel.
A tüdőgondozó vezető főorvosi állásához tüdőgyógyász szakvizsga és legalább 5 év gyakorlat szükséges.
A pályázathoz csatolandó:
– orvosi diploma
– szakmai önéletrajz
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
Lakás megbeszélés szerint. Bér az érvényes KJT. szerint.
Jelentkezni lehet: Dr. Bajkai Anna igazgatónál
Levélcím: 2661 Balassagyarmat, Pf. 23. Telefon: 35/370-036

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

A **MÁV Kórház Kardiológiai Osztálya** felvételt hirdet *osztályos cardiologiai munkára* elsősorban *kardiologus belgyógyász és anaesthesiológus szakorvos* részére.
Bérezés: a Kjt. szerint
MÁV szabadjegy biztosított.
Jelentkezés: 269-5656 dr. Szabóki Ferenc ov. főorvosnál. (Bp. 1062 Podmaniczky u. 111.)

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház-Rendelőintézet** orvos igazgatója állást hirdet az *Intézet Gyermekszakrendelőjébe fogszabályozó szakorvos* részére.
Pályázati feltétel: fogszabályozói szakképesítés.
Jelentkezés: Dr. Lengyel Zsuzsa ügyvezető főorvosnál, tel.: 369-2333

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** orvos igazgatója állást hirdet az *Intézet sebészeti, urológiai sebészeti osztályára: szakorvos* vagy *közvetlen szakvizsga előtt álló orvos* részére.
Jelentkezés: Dr. Krasznai Attila sebészeti osztályvezető főorvosnál.
Tel.: 360-0869,
Dr. Kottász Sándor urológiai osztályvezető főorvosnál.
Tel.: 369-3297.

Tiszagyenda Község Önkormányzata pályázatot hirdet *Háziorvosi Szolgálat* ellátására.
Pályázati feltételek:
– háziorvosi szakképesítés
– büntetlen előéletet igazoló okmány
Állás betöltése:
– a pályázat elnyerésével azonnal
– fizetés megegyezés szerint
– kettő és fél szobás szolgálati lakás
Pályázatok beérkezésének végső határideje: a megjelenésétől számított 30 napon belül.
Eredményhirdetés: A pályázat határidejének lejártáról számított 3 napon belül.
Érdeklődni lehet: Tiszagyenda Község Polgármesterénél, Tiszagyenda, Gorkij út 20. Tel./fax: 56/439-122

Budapest belvárosában természetgyógyászati rendelőbe szakorvost alkalmazunk.
Érdeklődni: 06-30/966-9674.

Canesten®

kenőcs, oldat, hüvelytabletta

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

További információ:
EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT. Termék Osztály
1475 Budapest, 10, PF.: 100
Telefon: 260-2282

Licencadó: Bayer AG

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

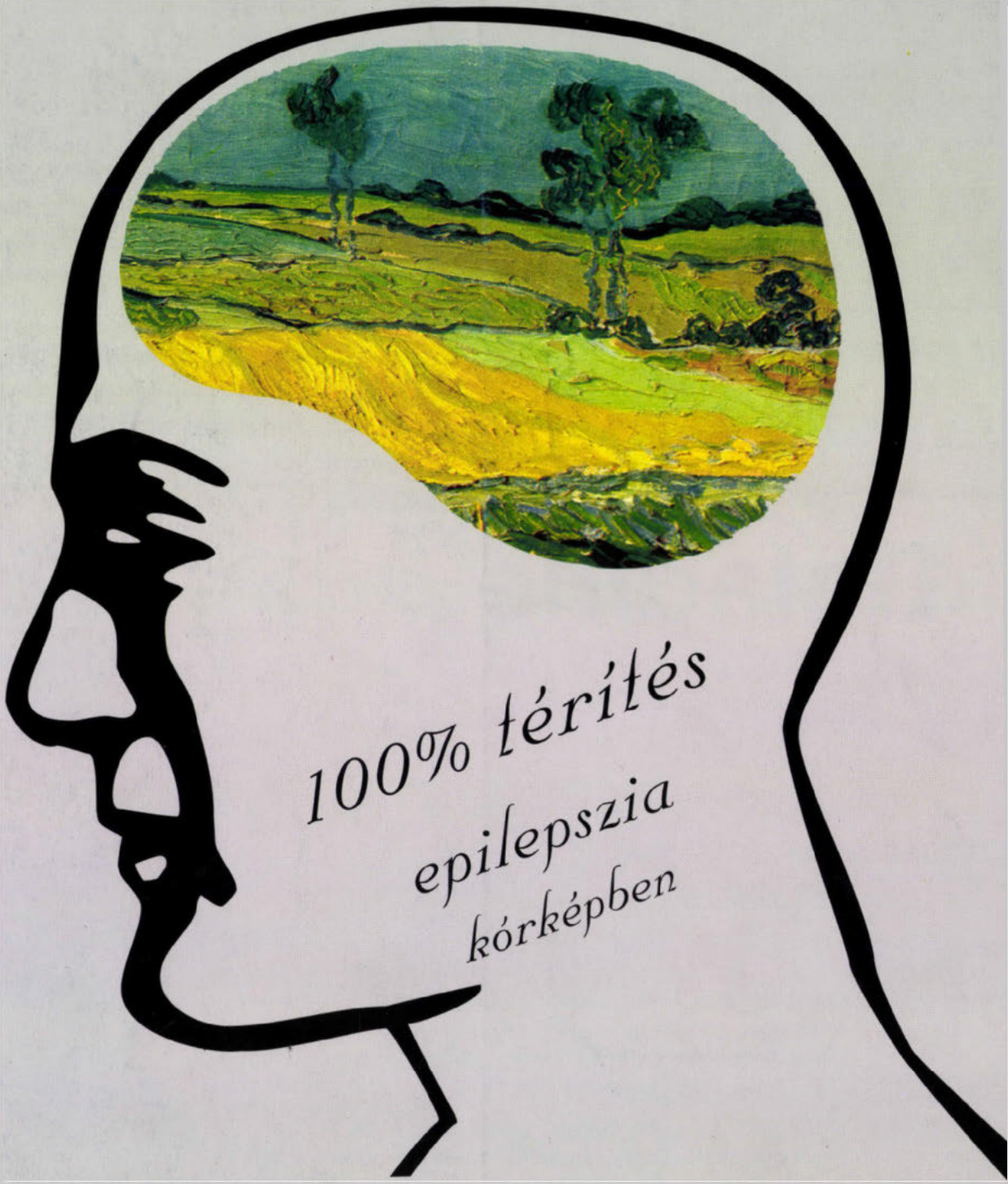
Ellenjavallat: jódérzékenység, hyperthyreosis. A terhesség 3. hónapjától, szoptatás alatt és csecsemőknél alkalmazása kerülendő, csak állandó orvosi ellenőrzés mellett, egyéni mérlegelés alapján lehetséges.

Licencadó: Mundipharma

Neurotop® retard

(karbamazepin)

használ trigeminusneuralgia, epilepsziás rohamok, alkoholelvonási tünetcsoport, mániás-depressziós kór (MDK) profilaxisa esetén



GEROT PHARMAZEUTIKA **Magyarországi képviselet**

H-1024 Budapest, Buday László u. 12. Tel.: (36-1) 345-4533, Fax: (36-1) 345-4523

1999. augusztus 22.
140. évfolyam 34. szám

295 Ft

Orvosi Hetilap

34

99

Radioterápia az ezredfordulón
Mayer Árpád dr. 1875

EPIDEMIOLÓGIAI TANULMÁNYOK

HHV-6A ellenes antitestek szintje tünetmentes HIV-fertőzöttekben az AIDS lefolyása során
Ongrádi József dr., Bánhegyi Dénes dr., Maródi Csaba László dr., Nagy Károly dr., Csiszár Anna dr., Horváth Attila dr. 1881

A KLINIKUS ÉS A LABORATÓRIUM

A széklet elasztáz-teszt diagnosztikus értéke exokrin pancreas-elégtelenségben
Czakó László dr., Takács Tamás dr., Farkas Gyula dr., Boda Krisztina dr., Lonovics János dr. 1887

ÚJABB TERÁPIÁS ELJÁRÁSOK

Hepatitis C súlyos relapsusa májátültetés után. Sikeres kezelés interferon-α és ribavirin kombinációval
Telegdy László dr., Görög Dénes dr., Horányi Margit dr., Schaff Zsuzsa dr. 1891

HORUS

A Tolna megyei 1739–1740. évi pestisjárvány
Károly László dr. 1895

Emlékezés Müller Kálmánra (1849–1926) – születésének 150. évfordulójára
Kapronczay Károly dr. 1898

ORVOSI SZAVAINK MITOLÓGIÁJA

Szellem-Lélek-Test
Lozsádi Károly dr. 1901

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1903

HÍREK 1920

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1920

Springer

Markusovszky Alapítvány

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA

ORV. HETIL. HU ISSN 0030–6002 140 (1999) 34 • 1873–1920 • 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

August 22., 1999. Volume 140. No. 34.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

The radiotherapy threshold of the millenium
Mayer, Á. 1875

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Antibody titres to HHV-6A at risk and during the course of HIV infection
Ongrádi, J., Bánhegyi, D., Maródi, Cs. L., Nagy, K., Csiszár, A., Horváth, A. 1881

THE CLINICIAN AND THE LABORATORY

Diagnostic value of faecal elastase test in exocrine pancreatic insufficiency
Czakó, L., Takács, T., Farkas, Gy., Boda, K., Lonovics, J. 1887

NEWER THERAPEUTIC METHODS

Severe reactivation of HCV hepatitis after liver transplantation. Succesful treatment with interferon α2B and ribavirin
Telegdy, L., Görög, D., Horányi, M., Schaff, Zs. 1891

HORUS

The Plague Epidemic in County Tolna in 1739–1740
Károly, L. 1895

In memoriam Kálmán Müller on the 150th anniversary of his birth
Kapronczay, K. 1898

MYTHOLOGY OF OUR MEDICAL WORDS

Spirit-Soul-Body
Lozsádi, K. 1901

FROM THE LITERATURE 1903

NEWS 1920

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 34. szám – 1999. augusztus 22.

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. 5774
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató
INDEX: 25674 – ISSN 0030–6002

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

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.

Radioterápia az ezredfordulón

Mayer Árpád dr.

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Budapest, Fővárosi Onkoradiológiai Központ (vezető: Mayer Árpád dr.)

Az ezredforduló sugárterápiája az elmúlt 100 év technikai fejlesztéseinek eredményeként jött létre. Az első 60 évben ez a fejlődés mindenekelőtt a készülékek ún. mechanikai és sugárfizikai vonatkozásában realizálódtak, melynek eredményeként az ortovoltterápiát a megavoltterápia különböző generációi váltották fel, brachyterápiában a rádiumot a rádiumpótló nuklidok helyettesítették. A következő 40 év fejlesztéseinek mozgatója a mikroelektrotechnika, számítástechnika és informatika. Ezek eredményeként adódott a lehetőség a komputertomográfos képek digitalizálása és erre épülő 3 dimenzionális besugárzástervezésre. A megavoltterápia és brachyterápia az ezredfordulón már csak számítógépes vezérléssel történhet, melyhez online rendszerben működő belső kontroll kapcsolódik dozimetriai és portal imaging alapon. Sugárterápia technikai fejlesztései csak akkor tudnak jobb terápiás eredményeket is biztosítani, ha a kezelések tumorbiológiai-sugárbiológiai alapokon történnek, melyek alapvetően befolyásolják a sugárkezelés összdózisát, az összbesugárzási időt és a besugárzott volumen nagyságát. A sugárterápia további feladata annak vizsgálata, miként lehet a biológiai választ (tumorregresszió) befolyásolni eltérő frakcionálással, hyperthermiával, a besugárzott terület oxigenizációjával esetleg kemoterápiával és az ép szövetek védelmét szolgáló radioprotekcióval.

Kulcsszavak: radioterápia, megavoltterápia, brachyterápia, sugárbiológia, dózis-hatás görbe, sugárindukálta apoptosis

The radiotherapy threshold of the millenium. The radiotherapy of the turn of the millenium has arisen as a result of continuous technical development, having taken place during the past 100 years. In the first 60 years it was, above all, a development of apperatures in the field of mechanics and radiophysics, originating a succession of different generations of megavolttherapy from the orthovolt one, radium being substituted in brachytherapy by surrogating nuclides. The motives for the development in the last 40 years have been microelectronics, computer technology and informatics. Owing to them, it became possible the digitalization of CT scans and CT assisted 3 dimension radiotherapy planningsystem. At the turn of the millenium, megavolttherapy and brachytherapy can only be remoted if computerized and perhaps with record and verify system a built-in on-line with portal imaging. In radiotherapy, technical development can motivate better therapeutic results only if treatments are given on tumorbiological-radiobiological basis which can essentially determine the totaldose and fractiondoses of radiotherapy and the total time and volume of radiation. A further task for radiotherapy is to examine how tumorregression can be influenced by alterated fractionation, by hyperthermia, by the oxigenization of the target volume eventually by chemotherapy and radioprotection of sourranding tissues.

Key words: radiotherapy, megavolttherapy, brachytherapy, radiobiology, dose effect curve, radiation induced apoptosis

1. Radioterápia rövid történeti áttekintése

A sugárterápia története során folyamatosan bizonyította, hogy a technika (számítástechnika) kínálta újításokat és lehetőségeket rövid időn belül képes a gyógyításra alkalmazni. *Leopold Freund* Bécsben már 1896-ban X-sugárral kezelte fiatal nőbetegének nevus pigmentosus pilosusát, melyet nevezhetünk a sugárkezelés első dokumentált esetének. Korai megfigyeléseiről és tapasztalatairól 1903-ban „Grundriss der gesamten Radiotherapie für praktische Ärzte" címen írt monográfiát, melyben összehasonlította az eltérő ún. fizikai sugárzásokat (50). Természetesen az akkori megállapítások a mai szemmel nézve bizonyos értelemben már nevetségesnek tűnhetnek. Hasonlóan *Alban Köhler* 1920-ban „Aus den ersten Jahren der Röntgentiefentherapie" című munkája, ahol *Holzknecht* 1902-ben tett megállapítására hivatkozva leírja, hogy a röntgensugár mélyen fekvő elváltozások kuratív kezelésére nem alkalmas (31). A korabeli röntgencsövekkel és módszerekkel sugárkezelést ténylegesen csak felületes megbetegedések gyógyítására lehetett használni, tehát a megállapítás a kor technikai lehetőségeit figyelembe véve helyes volt.

A radioterápia technikai színvonalának elmúlt közel 100 éves fejlődése tette lehetővé, hogy magasenergiájú külső sugárkezeléssel – megavoltterápiával – mélyen fekvő malignus és benignus (neurinoma, arteriovenosus aneurizma stb.) betegségeket egyaránt kuratív dózissal kezeljük.

A sugárterápia kezdeteinek ismertetése a brachyterápia korai korszakának említése nélkül nem teljes. *Marie és Pierre Curie* 1898-ban felfedezik a rádiumot, melyet 1903-ban Szentpétervárott már szövettanilag igazolt arcbőr basalsejtes carcinoma kezelésére sikeresen

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

használnak. Érdekes módon a dozimetria igénye már 1904-ben jelentkezik gamma-sugár/egység alkalmazásával, ezt követi 1909-ben a mg/óra, majd 1910-ben Curie-dózisegység, melyek tulajdonképpen az SI egységek bevezetéséig a sugárterápiában általánosan használatosak voltak. A dózisnagyság megállapítása a bőrreakció erőssége alapján történt, megteremtve ezáltal a sugárbiológia klinikai és morfológiai alapjait is (39). Már a századforduló korai sugárterápiás eredményei alaposabb sugárbiológiai ismeretek hiányában is sikeresnek mondhatók annak ellenére, hogy a dózisokat, a technikát a klinikusok empirikus alapon határozták meg.

Az 1990-es évek végére a sugárterápia igen nagy fejlődésen ment át. A sugárfizika, sugárbiológia, képalkotó diagnosztika és informatika a klinikum számára – mindenekelőtt szoftver fejlesztésekkel – biztonságos és ellenőrzött kezeléseket kínál. Ennek eredményei a folyamatosan javuló gyógyulási statisztikákkal is igazolhatók. A korszerű orvosképzés számára ez teremtette meg az igényt, hogy a legtöbb európai és tengerentúli orvosegyetemen a sugárterápiát önálló disciplinaként oktassák.

Napjaink sugárterápiájának a következő feladatokat kell megoldani:

A) A sugárterápia eredményességének további javítása mindenekelőtt a szolid tumorok lokális-regionális ellátásában. Az emlő-, prosztata- és nem kissejtes tüdőrákok kivételével a szolid tumorok 57–62%-ában még mindig a lokálrecidíva a halál közvetlen oka, melyben a sugárterápia „felelőssége" vitathatatlan (15, 38).

B) A lokális-regionális gyógyulás mellett csökkenteni kell (lehet) a sugárkezelés okozta korai/késői/reverzíbilis/irreverzíbilis károsodások arányát (3, 4, 15, 43).

C) A szervmegtartó daganatsebészet számos lokalizációban egyedül sugárkezeléssel kombinálva tud kedvező eredményeket biztosítani (44). A megavoltterápia (telekobalt, lineáris gyorsító) és brachyterápia együttes használatával az ún. lokális hatás jelentősen javítható. Ennek számítástechnikai és sugárbiológiai fúziójára (eltérő energiák, frakcionálás stb.) nemzetközi és magyarországi ajánlásokat kell kidolgozni (30, 34, 52).

2. A sugárkezelés legfontosabb összetevőinek korszerű módozatai

2.1. Besugárzástervezés, megavoltterápia

A besugárzástervezés optimalizálása szoros kapcsolatban van a képalkotó diagnosztika rohamos fejlődésével. Az elmúlt közel két évtizedben egyedül a CT alapú besugárzástervezést használtuk, melyet az utóbbi években az MR és az ún. funkcionális metszetképalkotó eljárások, mint a single photon és positron emission tomography (SPECT, PET) egészítenek ki (45). Ezek segítségével a daganatról és környezeti invasióról részletesebb információkat kaphatunk. A szoftverek fejlesztésével lehetővé vált a CT alapú képek és az egyéb metszetképalkotó eljárások fúziója „matching"-ja. Mindez pontosabban, háromdimenzióban (3 D) jeleníti meg a besugárzás célterületét, a környező szövetek és szervek helyzetét, ezen belül a kritikus szervekét, azok nagyságát és alakját, ahol a sugárkárosodás veszélye fokozottabb. Képileg optimalizált célterületre a korszerű dózistervező szoftver 3 D-ben homogén dóziseloszlást tud úgy biztosítani, hogy a környezet felé a dózisesés meredek, a kritikus szervek sugárterhelése minimális (5, 7).

A korszerű besugárzástervezésnek csak egyik fázisa a célterület ún. képi rekonstrukciója, ezt követi a tényleges dózistervezés. A megavoltterápiához jelenleg használatos dózistervező programok algoritmusa „forward" vagyis „előrefelé" tekintő módon tervez azon kérdést megválaszolandó, hogy az abszorbeált dózissal milyen dóziseloszlást lehet létrehozni a célterületben és az azt környező ép szövetekben. Ezt hívjuk klasszikus besugárzástervezésnek, mely a beteg alkati tulajdonságait figyelembe véve addig változtatja a sugárkezelés energiáját, az egyes sugárnyalábok nagyságát, alakját, belépési szögét és belépési pontjait, esetleg szöveti kompenzátorok és statikus ékek (létezik dinamikus ék is) használatával, míg egy optimális dóziseloszlást nem hoz létre a célterületben és annak környezetében (7). A besugárzástervezésnek alapjába véve egy fordított problémát kell megoldani. Adott célterület és azt határoló ép struktúrák felől nézve keresni az optimális energiát, mezőnagyságot és formát, belépési szöget, esetleg kompenzátort és statikus éket, mellyel a daganaton belül a kívánt dóziseloszlást úgy lehet biztosítani, hogy a környezetben a sugárdózis minimális (illetve tolerancia értéken belül van). Ezt a tervezési algoritmust hívjuk „inverse"-nek, vagyis fordított irányúnak, mely elnevezés *Brahme*tól származik, eredményét tekintve hívhatjuk biológiailag is optimalizáltnak (6, 18, 49).

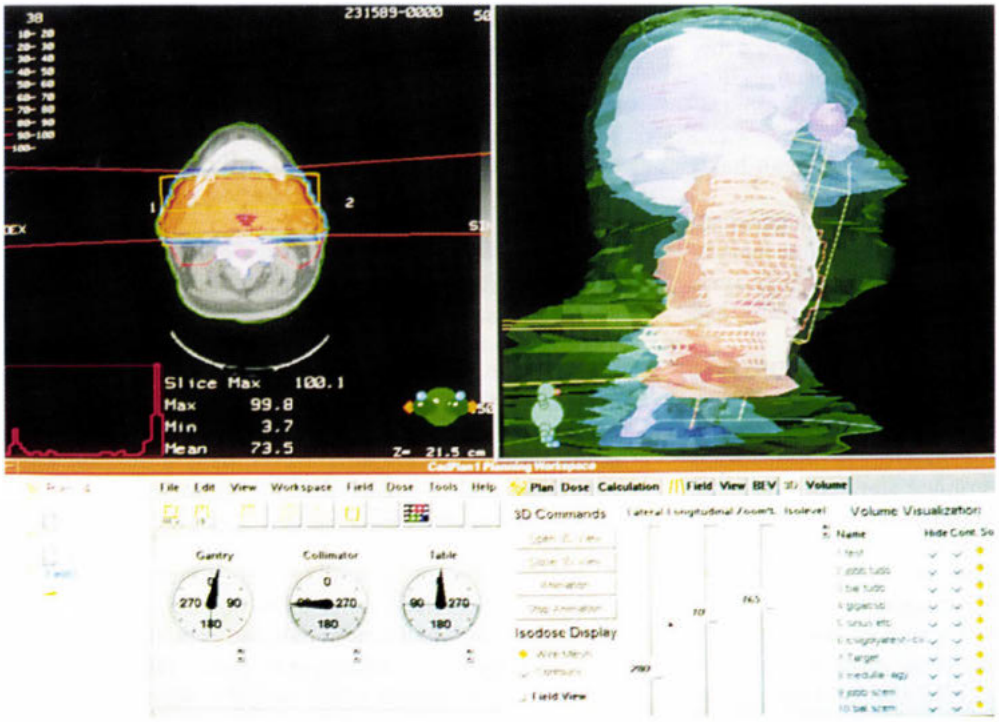
Mindkét tervezési forma megvalósításához elengedhetetlen a testszövetazonos kompenzátor (testszövettel azonos sugárabszorciót adó) és a multileaf kollimátor (MLC) használata, mely utóbbi a kívánt mezőgeometriát úgy biztosítja, hogy a sugárnyaláb útjába merőlegesen, mindkét irányban mozgatható vékony wolfram hasábokat helyez (54) *(1. ábra)*.

Napjaink korszerű sugárterápiájának alapját a szoftver- (forward és inverse tervezés) és hardwer- (multilief kollimátor) fejlesztés biztosította. Ezek teremtették meg a sugárfizika és informatika oldaláról a manapság optimálisnak tartható megavoltterápia újabb generációját, melyet konformális besugárzásnak hívunk (19). A konformális besugárzás további fejlesztése, mikor nem statikus, hanem dinamikus (kezelés közben mozgó) MLC-t használnak, ezzel a terápiás hatás (lokális-regionális eredmény/mellékhatás viszonya) további 20%-kal javítható (22).

Önként adódik a következő kérdés, miként lehet a fentiekben ismertetett korszerű besugárzástervezésen alapuló megavoltterápia minőségét ellenőrizni. Ehhez jelenleg két módszer áll rendelkezésre:

A) A kezelés folyamán a betegen áthaladó sugárnyalábot EPID berendezéssel (electronic portal imaging device) rtg-filmen, vagy digitalizálva lehet felügyelni és a tervezésnél kapott rtg-felvétellel azt összehasonlítani (40). Ezen ellenőrző műveletet segíti a hálózati számítógépes rendszer – record and verify – mely a tervezésnél és kezelésnél kapott képek összehasonlítását, fúzióját egy zárt rendszeren belül tudja realizálni. A képi ellenőrzést az EPID-ben dozimetria is kiegészítheti.

B) A betegen áthaladó sugárnyalábot ún. portal filmen rögzítjük. Az így kapott rtg-felvételt, vagy fotono-



1. ábra: Lokálisan-regionálisan előrehaladott száj-garat planocellularis carcinoma 6 MV energiájú rtg-foton besugárzás CT alapon 3 D-ben tervezett dózisprofilja

grammot a szimulátoron készített rtg-felvétellel hasonlítjuk össze. Ezen képi összehasonlítás vagy fúzió a napi gyakorlat számára egyszerűbb, EPID hiányában elengedhetetlen. *Rubinowitz és mtsai* 71 megavoltterápiában részesült betegének retro- és prospektív analízisét elvégezve megállapította, hogy a standardnak tekinthető 3 mm-es eltéréstől sajnos a mellkas és has területének megavoltterápiája esetén a fotonogramm és szimulátor felvétel összehasonlítása lényegesen nagyobb eltéréseket mutat (47).

Az ezredforduló megavoltterápiájának minőségbiztonságát és ellenőrzését az alábbiak segítik:

– a beteg megfelelő fektetésével és kiegészítő külső teströgzítővel kell (lehet) a megavoltterápiát végezni (naponta identikusan reprodukálható kezelés);

– a beállítás helyességét szimulátorral, portal filmmel vagy EPID-del kell ellenőrizni, esetleg dozimetriával kiegészítve;

– optimális esetben a besugárzástervezés, szimulátor és besugárzó készülék (lineáris gyorsító, telekobalt) ún. hálózati rendszeren keresztül egymással kapcsolatban van (record and verify), így a tervezés és az aktuális kezelés adatainak folyamatos ellenőrzése, fúziója lehetséges online módon.

Az ezredfordulót követően a megavoltterápiát túlnyomórészben a lineáris gyorsító rtg-foton és elektron kezelése jelenti. A telekobalt gamma-foton kezelése mindenekelőtt környezetvédelmi okok miatt visszaszorul, a lecsengett ^{60}Co sugárforrások tárolására mind kevesebb lehetőség adódik. A neutronterápia kevéssé oxigenizált rosszindulatú daganatok (főleg lágyrész-szarkómák, és recidívák), a proton- és pimezonterápia központi idegrendszeri malignus idegbetegségek kezelésére használatosak, nem számít rutin gyógymódnak az ezredfordulón sem (12, 13, 32, 48). Ezen ún. korpuszkuláris vagy sűrűn ionizáló sugarak magas RBE (Relative Biologic Efficiency)-vel járnak bizonyos energiatartományon belül, ami neutronsugárzás esetén 1–15 MeV között van. A sugárhatást ezen kívül a LET (Linear Energy Transfer) értéke is befolyásolja, ami a szövetekben áthaladó sugárenergia átadását minősíti. A sugárterápia hatásosságát döntően ezen három tényező (RBE, LET, energia) határozzák meg. Neutron-, proton-, pimezonsugárzás esetén ezek olyan optimális értékeit lehet elérni, mellyel a sugarasan károsodott tumorsejtek regenerációja megközelítheti a nullát, szemben a hagyományos sugárkvalitásokkal (foton és elektron), vagyis teljes tumorpusztítást hoz létre (32).

A jövő sugárbiológiai kutatásai hivatottak megválaszolni, eltérő sugárérzékenységű daganatsejteket feltételezve milyen dózisig célszerű a hagyományos besugárzással (telekobalt, lineáris gyorsító) kezelni a daganatot és mikor kell ezt neutron-, proton-, pimezonkezeléssel kiegészíteni a lokális-regionális eredmény javítása céljából. Talán ezen rövid radiobiológiai ismertetés is mutatja, hogy a korszerű sugárterápia semmiképpen sem mondhat le az ezredfordulón a korpuszkuláris besugárzásról.

2.2. Brachyterápia

Az elmúlt 30 évben a brachyterápiában különböző rádiumpótló nuklidok terjedtek el (^{60}Co, ^{192}Ir, ^{198}Au, ^{125}J stb.), melyek testüregekbe és szövetekbe juttatása egyrészt manuálisan, másfelől utántöltéses (afterloading) formában történtek. A korábbi rádiumapplikáció mindig együtt járt a kezelőszemélyzet igen magas sugárterhelésével. A radionuklid sérülése az egészségkárosodás veszélyét hordozta magában, annak hangsúlyozásával, hogy sugárbiológiailag a ^{226}Ra nuklid igen előnyös tulajdonságokkal bír (36).

A brachyterápia indikációs köre a megavoltterápiánál lényegesen szűkebb. A radionuklid aktivitásától, a bejuttatás módjától (manuális vagy utántöltéses) és formájától (üregi vagy szövetközi) függetlenül alkalmazásában a lényeges szempontok az alábbiak:

A) Mindig lokális kezelést jelent, vagyis ritkán használatos megavoltterápia nélkül.

B) Minél kisebb a brachyterápia célterülete, annál jobb a lokális hatás, alacsonyabb mellékhatások mellett.

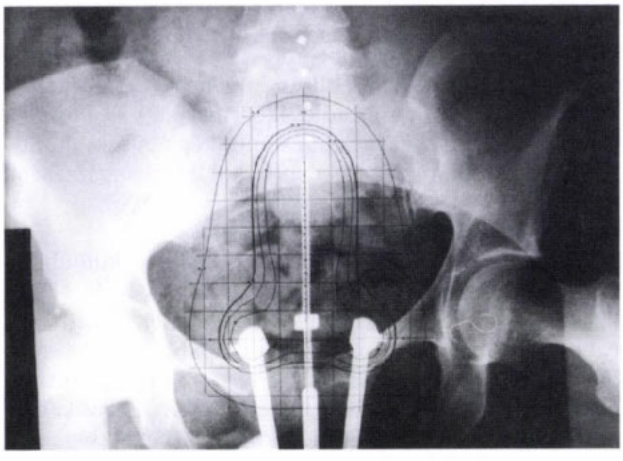
C) A jó sugárterápiás hatás elérésére a brachyterápiás applikátorokat tumorba, vagy közvetlen közelébe kell juttatni.

A magas dózisteljesítményű (high dose rate, HDR) és az alacsony dózisteljesítményű (low dose rate, LDR) technika indikációi jól körülírtak. Az aktuális alkalmazását döntően a tumorbiológiai tulajdonságok határozzák meg. Ideális esetben mindkét dózisteljesítmény rendelkezésre áll. A dózisteljesítmény megválasztásában lényegesnek tekinthető tumorbiológiai tulajdonságok: proliferációs aktivitás (Ki 67 antigén), mitózis index, nekrózisfaktor (TNF), tumor megduplázódási idő, P 53 antigén.

HDR- és LDR-technikák biológiai hatásának hasonlítására *Dale* 1985-ben matematikai modellt szerkeszt Extrapolated Response Dose (ERD) néven (14). Ezt tekintjük általában a jövő sugárterápiás koncepciójának alapjául. Ennek segítségével a sugárfizikai alapon számolt izodózis-eloszlást a Dale-modell felhasználásával biológiai hatásosságot reprezentáló izoeffekt-eloszlássá lehet alakítani, melyet először a méhnyakrák brachyterápiájában alkalmaztak 1991-ben (8, 23).

Brachyterápia az ezredfordulón nagyobbrészt a megavoltterápia dóziskiemelésére (boostra) szolgál, mellyel a tumorágyban és közvetlen környezetében 10–15 Gy-vel megemelt közel homogén sugárdózis-eloszlást lehet biztosítani (35).

A brachyterápiát kuratív és palliatív célból leggyakrabban a méhnyakrák kezelésére használják műtét előtt/után, illetve egyedüli sugárkezelés formájában. HDR-technikával végzett nagyszámú beteg kiértékelése bizonyította, megfelelő frakcionálással az eredményesség mind a lokális-regionális tumormentesség, mind a mellékhatások vonatkozásában azonos az LDR-technikával (41, 42) *(2. ábra)*.



2. ábra: Méhnyakrák brachyterápiája ún. 3 utas, vagy Manchester-applikátorral, a dóziseloszlás és a beteg lokalizációs rtg-felvételének fúziója

Az ezredforduló brachyterápiájában az elmúlt években kifejlesztett Pulsed Dose Rate (PDR) gyakrabban kerül alkalmazásra, mely sugárbiológiai vonatkozásban szerencsésen ötvözi a HDR- és LDR-technika előnyeit. További nagy előnye, hogy a primer tumor és közvetlen környezetében megavoltterápia nélkül is a definitív dózist biztosítja (9).

2.3. Megavoltterápia/brachyterápia hatásossága

Megavoltterápia és brachyterápia technikai paramétereinek fejlesztése természetesen nem öncélú. A fejlesztés legdöntőbb mozgatója egyfelől törekvés a kezelések biztonságának növelésére, másfelől törekvés a tumorszövet minden egyes sejtjének irreverzíbilis károsítására. Ez utóbbit már *Holthusen* 1936-ban megfogalmazta a *dózis-hatás görbe* szerkesztésével, mely a dózisok függvényében utal a sugárindukálta tumorregresszióra és a környező ép szövetek károsodására (25). Ezt tekintjük a molekuláris és sejtes sugárbiológia alapjának.

A klinikumban manapság elengedhetetlen ennek a féllogaritmikus *dózis-hatás görbének* az ismerete eltérő szövettanú és lokalizációjú daganatokra vonatkozóan is (1, 29). A korszerű sugárterápia ennek ismeretében javasolhat dózisemelést (eszkalációt) a célterületben, melyet 3 D besugárzástervezéssel és konformális besugárzással (megavoltterápiával és brachyterápiával) úgy tud biztosítani, hogy a környezet sugárterhelése minimális maradjon. A dózis-hatás viszony egyidejűleg utal a tumorregressziót előidéző dózistartományra, jelölve azt a dózisértéket is, mely fölött további tumorregresszió már nem biztosítható, ugyanakkor a mellékhatások száma növekszik. Példaként említhető az előrehaladott, III. stádiumú méhnyakcarcinomás betegek egyedüli brachy/megavoltterápiával elérhető 42–48%-os ötéves tünetmentes túlélése, megemelt dózissal. Az eredményt 74,2–83,6 Gy ún. biológiai dózissal, alacsony mellékhatások mellett lehetett biztosítani, a hagyományostól eltérő frakcionálással, melynek ismertetésére még a későbbiekben visszatérünk (2).

3. Sugárbiológia

Holthusen 1921-ben megállapította, hogy a kezelt szövetek, szervek sugárérzékenységét az aktuális oxigénellátottság befolyásolni képes (24). Ezen felismerés az alapja az ún. oxigénellátottságtól függő hatásfokozódásnak, vagy Oxygen Enhancement Ratio (OER)-nak. Értéke azon dózisok hányadosa, melyek azonos biológiai hatást idéznek elő anaerob, illetve aerob körülmények között.

$$OER = \frac{D\ (anaerob\ sejtek)}{D\ (aerob\ sejtek)}$$

Oxigénhiányos környezetben, illetve ha a sugárkezelés után a lokális oxigenizáció rövid időn belül nem emelkedik, a biológiai hatás – tumorregresszió – minimális (37). A szövetek oxigenizációja tehát egy fontos prognosztikai faktor, melynek mértékétől függ a sugárkezelés lokális hatásossága. Ezt a kérdést méhnyakcarcinoma sugárkezelésében több kutató is vizsgálta (20, 28). Megállapítható volt a vizsgálatok alapján, hogy a

rosszul oxigenizált ún. bulky tumorokban ezért olyan magas a sugárkezelést követő recidíva arány. Ugyanakkor megválaszolásra szorul az a tény, hogy mesterségesen előidézett hyperbaricus körülmények között miért nem tudták ezt a tendenciát ezekben a daganatokban megváltoztatni. Nyilvánvalóan a probléma multifaktoriális. Erre utal az a megfigyelés is, hogy a hypoxia a mutans p 53 gént aktiválja, ezáltal csökkenti az apoptosist, vagy programozott sejthalált, tumorprogressziót előidézve (21). A tumorbiológiai kutatások azt is igazolták, hogy oxigénhiányos körülmények között nemcsak sugárrezisztencia alakul ki, hanem a metasztázisképzés lehetősége is fokozódik. Reményeink szerint az ezredfordulót követően a sugárbiológia tud megoldást ajánlani, miként lehet a tumorban és közvetlen környezetében az oxigénellátottságot fokozni és milyen módszerekkel lehet ezt objektíve is mérni (27, 33).

Összefoglalva megállapítható, aerob körülmények között a sugárkezelés lokális-regionális hatásossága jobb, és a disszemináció veszélye is kisebb, ezáltal a tényleges gyógyulás valószínűsége emelkedik (11, 27). Ezen kérdéskomplexum további kutatása tűnik a sugárbiológia egyik leglényegesebb feladatának, melyen keresztül újabb ismeretekhez juthatunk az ionizáló sugárzás előidézte apoptosis megismerésében. Alapkutatási szinten tisztázódtak már bizonyos biokémiai folyamatok és enzimek, így a ceramide-mediated stressz-activated protein-kinase (SAPK), mely valószínűleg döntő szerepet játszik a sugárindukálta apoptosisban (54). Az apoptosis aktuális szintjéről ezáltal sugárkezelést megelőzően lehet információhoz jutni, ami utalhat a sugárérzékenység fokára is.

A sugárérzékenység/sugárérzéketlenség befolyásolásában más enzimeket is vizsgáltak, így Raf-1 kinase-t méhnyakcarcinoma sugárkezelésében. Megállapítást nyert, alacsony sejten belüli enzimaktivitás általában együtt jár a sugárérzéketlenséggel (10). Ezt a tételt a klinikai gyakorlatban közvetlenül is lehetne hasznosítani. Ezért tűnik célszerűnek az előrehaladott méhnyakrákok sugárkezelését platina vagy paclitaxel kombinációval végezni, mert ezek igazoltan az alacsony Raf-1 kinase aktivitású sugárrezisztens tumorsejteket is képesek elpusztítani (10). A sugárbiológia klinikai relevanciával is járó kutatásait nehéz röviden összefoglalni, de a fentiekben ismertetett kutatási eredmények is mutatják, a korszerű szemléletű sugárterápia nem nélkülözheti a sugárbiológiát. Mindebből érzékelhető a sugárterápia három domináns összetevőjének (klinikusi, sugárfizika-informatika, sugárbiológia) szoros kötődése.

4. Megbeszélés

A teljesség igénye nélkül is célszerű megemlíteni a sugárterápiának azon újabb ígéretes fejlesztéseit, mely valószínűleg az ezredfordulót követően a klinikum számára is napi gyakorlattá válik.

4.1. Megavoltterápia eltérő frakcionálása „alterated fractionation"

A konvencionális, heti 5 × 2 Gy megavoltterápiával szemben a napi 2 Gy dózist 2 × 1 Gy dózisban hiperfrakcionáltan adva az ép szövetek alacsonyabb dózisokkal szemben magasabb regenerációs kapacitást mutatnak, ellentétben a tumorszövetekkel. Több tanulmány igazolta ezt a megfigyelést, mindenekelőtt előrehaladott szájüreg-garat tumorokban lehetett ezzel a frakcionálással jobb tumorregressziót elérni (26, 46). Célszerűnek tűnik más tumorbiológiai meggondolásból a hiperfrakcionálást magasabb alkalmankénti frakciódózisokban (napi 2 × 1,4–1,6 Gy frakciódózisok) végezni, mely sémát hiperfrakcionált accerelált besugárzásnak hívunk, amivel a daganat és ép szövet közötti eltérő regenerációs kapacitáson túl a sugárrezisztens daganatsejteket is a magasabb dózissal kezelve erősebb tumorregresszió várható (16).

4.2. Restenosis brachyterápiával

Nagy artériák és szívcoronaria artériák szűkületét okozó ún. neointima miatt végzett tágítást követő lokális kiegészítő sugárkezelés a szűkület újbóli kialakulását késleltetheti/megakadályozhatja. Fázis II. vizsgálatok igazolták a brachyterápia hatásosságát, 12–14 Gy körüli lokális dózisérték hatásosnak tűnik. Jelenleg még nem tűnik tisztázottnak, elégséges egyedül az intimát az érintett érszakaszon besugarazni béta-sugárzóval (^{90}Y radionuklid), vagy célszerű az adventitiát, vagyis az egész érfalat homogénen átsugarazni, melyre a gamma-sugárzás alkalmasabb ^{192}Ir radionukliddal (53).

4.3. Radioprotektorok

Sugárvédő vegyületekkel a sugaras mellékhatások fokát jelentősen lehet csökkenteni anélkül, hogy a tumorregressziót ez negatívan befolyásolná. Ethyollal (amifostine) III. fázisú vizsgálatokat értékelve megállapíthatták, fej-nyaki tumorok megavoltterápiájában, akár kemoterápiával kombináltan is a korai/késői nyálkahártya-reakció és ulceráció, valamint nyálmirigy-károsodásból eredő xerostomia jelentősen csökkent (51).

4.4. Célszerű bizonyos időközökben különböző sugárkezelési protokollokat az eredményesség/mellékhatás alapján összehasonlítani, ezek alapján ajánlást tenni az optimális formára (17).

Köszönetnyilvánítás: Weisz Csaba dr. sugárfizikus készítette az ábrákhoz szükséges besugárzástervezéseket, melyért hálás köszönettel tartozom.

IRODALOM: 1. *Alper, F., Fowler, J. F., Morgan, R. L. és mtsai:* The caracterization of the „Type C" survival curve. Br. J. Radiol., 1962, *35,* 722–723. – 2. *Anweiler, H., Stuschke, M., Kummermehr, J. és mtsa:* Accelerated and hyperfractionated external and intracavitary radiotherapy as primary treatment of advanced cervix cancer. Radiother. Oncol. (Suppl.), 1994, *31,* 14. – 3. *Bentzen, S. M., Turesson, I., Thames, H. D.:* Fractionation sensivity and latency of teleangiectasia after postmastectomy radiotherapy. A graded response analysis. Radiother. Oncol., 1990, *18,* 95–106. – 4. *Bentzen, S. M:* Quantitative clinical radiobiology. Acta Oncol., 1993, *32,* 259–275. – 5. *Brahme, A.:* Design principles, beam properties and clinical possibilites of a new generation of radiation therapy equipment. Acta Oncol., 1980, *19,* 199–207. – 6. *Brahme, A.:* Treatment optimization using physical and radiobiological objektive functions. In Radiation therapy physics. Szerk.: Smith, A. R. Springer, Berlin. 1995, 209–246. – 7. *Brahme, A.:* Aspects on the development of radiation therapy and radiation biology since the early work of Rolf Wideröe. Acta Oncol., 1998, *37,* 593–602. – 8. *Brenner, D. J., Hall, E. J.:* Fractionated high dose rate versus low dose rate regimes

for intracavitary brachytherapy of the cervix. General considerations based on radiobiology. Brit. J. Radiology, 1991, *64,* 133–144. – 9. *Brenner, D. J., Hall, E. J.:* Conditions for the equivalence of continous to pulsed low dose rate brachytherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1991, *20,* 181–190. – 10. *Britten, R. A., Perdue, S., Opoku, J. és mtsa:* Paclitaxel is preferentially cytotoxic to human cervical tumor cells with low Raf-1 kinase activity: implications for paclitaxel-based chemoradiation regimens. Radiotherapy and Oncology, 1998, *48,* 329–334. – 11. *Brizel, D. M., Scully, S. P., Harrelson, J. M. és mtsai:* Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastasis in human soft tissue sarcoma. Cancer Res., 1996, *56,* 941–943. – 12. *Budach, V., Bamberg, M., Sack, H. és mtsai:* Neutron therapy of low grade „pencil" gliomas of the spinal cord: a review of ten cases. Strahlenther. Oncol., 1989, *165,* 315–319. – 13. *Cateral, M., Sutherland, I., Bewley, D. K.:* First results of a randomized clinical trial of fast neutrons compared with x or gamma rays in treatment of advanced tumours of the head and neck. BMJ, 1975, *2,* 653–656. – 14. *Dale, R. G.:* The application of the linear – quadratic dose effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. Brit. J. Radiotherapy, 1985, *58,* 515–528. – 15. *Dische, S., Warburton, M. F., Jones, D. és mtsa:* The recording of morbidity related to radiotherapy. Radiother. Oncol., 1989, *16,* 103–108. – 16. *Dör, W., Kummermehr, J.:* Accelerated repopulation of mouse tongue epithelium during fractionated irradiations or following single doses. Radiother. Oncol., 1998, *17,* 249–259. – 17. Effect of radiotherapy and surgery in early breast cancer. (An overview of the randomized trials.) Early breast cancer trialists collaborative group. N. Engl. J. Med., 1995, *22,* 1444–1455. – 18. *Ésik, O., Bortfeld, T., Bendl, R. és mtsai:* Inverse radiation treatment planning for a concave-convex target volume in the cervical and upper mediastinal regions. Simulation of radiotherapy using an Alderson – Rando phantom. Strahlenther. Onkol., 1997, *173,* 193–200. – 19. *Ésik O., Emri M., Trón L. és mtsai:* Modern eljárások a sugárterápiában. Magy. Onkol., 1998, *42,* 133–137. – 20. *Fyles, A. W., Milosevic, M., Wong, R. és mtsai:* Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervix cancer. Radiother. Oncol., 1998, *48,* 149–156. – 21. *Graeber, T. G., Osmanian, C., Jacks, T. és mtsai:* Hypoxia mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumors. Nature, 1996, *379,* 88–91. – 22. *Gustafsson, A., Svensson, R., Lind, B. K. és mtsa:* Simultaneous optimization of dynamic multileaf collimation and scanning patterns or compensation filters using a generalized pencil beam algorithm. Med. Phys., 1995, *22,* 1141–1156. – 23. *Holmes, T., Mackie, R. T., Simkin, D. és mtsa:* A unified approach to the optimization of brachytherapy and external beam dosimetry. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1991, *20,* 859–873. – 24. *Holthusen, H.:* Beitrage zur Biologie der Strahlenwirkung, Untersuchungen an Askarideneiern. Pflügers Arch. Ges. Physiol., 1921, *187,* 1–24. – 25. *Holthusen, H.:* Erfahrungen über die Verträglichkeitsgrenze für Röntgenstrahlen und deren Nutzanwendung zur Verhütung von Schaden. Strahlenther., 1936, *57,* 254–269. – 26. *Horiot, J. C., Le Fur, R., N. Guyen, T. és mtsai:* Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharingeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC Cooperative Group of Radiotherapy. Radiother. Oncol., 1992, *35,* 231–242. – 27. *Horsman, M. R., Nordsmark, M., Overgaard, J.:* Techniques to asses the oxygenation of human tumors. Strahlenther. Onkol. (Suppl. IV.), 1998, *174,* 2–5. – 28. *Höckel, M., Schlenger, K., Knoop, K. és mtsa:* Oxygenation of carcinomas of the uterine cervix. Evaluation by computerized O2 tension measurements. Cancer Res., 1991, *51,* 6098–6102. – 29. *Kellerer, A. M.:* Grundlagen der Ellis – Formel. Strahlenther., 1977, *153,* 384–392. – 30. *Kinsella, T. J.:* Limited surgery and Ũradiation therapy for sarcomas of the hand and foot (editorial). Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1986, *12,* 2045–2050. – 31. *Köhler, A.:* Aus den ersten Jahren der Röntgentiefentherapie. Strahlenther., 1920, *10,* 585–589. – 32. *Kraft, G.:* The radiobiological and physical basis for radiotherapy with protons and heavier ions. Strahlenther. Onkol., 1990, *166,* 10–13. – 33. *Lavey, R. S.:* Clinical trial experience using erythropoietin during radiation therapy. Strahlenther. Onkol. (Suppl. IV.), 1998, *174,* 24–30. – 34. *Mayer Á., Ritter L.:* Rectum alsóharmadi tumorok high dose rate afterloading kezelése. Magy. Onkol., 1993, *37,* 64–67. – 35. *Mayer Á.:* Brachycurie therapie jelentősége a rosszindulatú tumorok sugártherapiájában. Magy. Rad., 1995, *69,* 135–138. – 36. *Mayer Á.:* Brachyterápia tegnap és ma. Magy. Onkol., 1998, *42,* 5–8. – 37. *Michael, B. D., Adams, G. E., Hewitt, H. B. és mtsai:* A post-effect of oxygen in irradiated bacteria: a submilli-second fast mixing study. Radiat. Res., 1973, *54,* 239–251. – 38. *Moorthy, C. R., Hilaris, B. S.:* Organ preservation and functional integrity. Cancer Management. Moorthy, C. R., Nimmagadda, R. B. V. (eds.) 1993. – 39. *Mould, R. F.:* A history of x-rays and radioactivity in medicine with emphasis on photographic records or the early years. Institut of Physics, Bristol and Philadelphia. 1993. – 40. *Mubata, C. D., Bidmead, A. M., Ellingham, L. M. és mtsai:* Portal imaging protocol for radical dose – escalated raditherapy treatment of prostate cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1998, *40,* 221–231. – 41. *Okawa, T., Sakata, S., Kita-Okawa, M. és mtsai:* Comparison of HDR versus LDR regiments for intracavitary brachytherapy of cervical cancer: Japanese experience. Programme and Abstracts 7 th. International Brachytherapy Working Conference. Baltimore/Washington. 1992. September 6–8. – 42. *Orton, C. G.:* Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cevix cancer and the importance of fractionation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1991, *21,* 1425–1434. – 43. *Overgaard, J., Barteling, H.:* About tolerance and quality. An. important notice to all radiation oncologists (editorial). Radiother. Oncol., 1995, *35,* 1–3. – 44. *Perez, C. A., Camel, H. M., Kuske, R. R. és mtsai:* Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a 20 year experience. Gynecol. Oncol., 1968, *23,* 27–140. – 45. *Perez, C. A., Purdy, J. A.:* Rationale for tretment planning in radiation therapy. In Technological Basis of Radiation Therapy: Practical Clinical Applications. Szerk.: Levitt, S. M. 2 nd ed. Lea and Febiger, Philadelphia. 1992. – 46. *Pinto, L. H. J., Canary, P. C. V., Araújo, C. M. M. és mtsai:* Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stage III. and IV. oropharingeal carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1991, *2,* 557–562. – 47. *Rabinovitz, I. Broomberg, J., Goitein, M. és mtsai:* Accuracy of radiation field alignment in clinical practice. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1985, *11,* 1857–1867. – 48. *Slater, J. D., Mc Neese, Peters, L. J.:* Radiation therapy for unresectable soft tissue sarcomas. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1986, *12,* 1729–1734. – 49. *Söderström, S., Gustaffson, A., Brache, A.:* The clinical value of different treatment objectives and degrees of freedom in radiation therapy optimization. Radiother. Oncol., 1993, *29,* 148–163. – 50. *Scherer, E.:* 100 Jahre Strahlentherapie – Rückblick und Ausblick in Strahlentherapie (Radiologische Onkologie) eds. Scherer, E. – Sack, H. Springer. Berlin, Heidelberg, New York 1996, pp. 3–11. – 51. *Strnad, V.:* Reduktion strahlentherapiebedingter Toxizitaten bei Kopf – Hals – Tumoren. Ergebnisse einer randomisierten Phase III – Studie. DEGRO 98. Nürnberg 1998. November 7–10. – 52. *Zierhut, D., Flentje, M., Frank, C. és mtsai:* Conservative treatment of breast cancer: Modified irradiation technique for women with large breasts. Radiother. Oncol., 1994, *31,* 256–260. – 53. *Waksman, R.* (ed.): Vascular Brachytherapy. King, S. B., Croker, I. R. and Mould, R. F. 1996. – 54. *Verheij, M., van Blitterswijk, W. J., Bartelink, H.:* Radiation – induced apoptosis. Acta Oncologica, 1998, *37,* 575–581.

(Mayer Árpád dr., *Budapest,* Uzsoki u. 29. 1145)

Prof. Aberwas feljegyzéseiből:

„Ismereteink gyarapodásával végezetül megismerjük azt, amire egyáltalán nem voltunk kíváncsiak."

HHV-6A ellenes antitestek szintje tünetmentes HIV-fertőzöttekben az AIDS lefolyása során

Ongrádi József dr.[1,2], Bánhegyi Dénes dr.[3], Maródi Csaba László dr.[1]*, Nagy Károly dr.[1], Csiszár Anna dr.[1] és 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]
Szent László Kórház, Budapest, 5. Fertőző Belosztály (osztályvezető főorvos: Bánhegyi Dénes dr.)[3]

A HHV-6A *in vitro* fokozza az immunsejtek felszínén a CD4 molekulák kifejeződését, együttes fertőzésekor elősegíti a HIV szaporodását és sejtpusztító hatását. Alig ismert azonban, hogy ezek a folyamatok érvényesülnek-e *in vivo*, s meggyorsítják-e az AIDS lefolyását. A kérdés tanulmányozására tünetmentes HIV-fertőzöttek, az AIDS korai és terminális szakaszában lévők, ezek HIV szeronegatív homo- és biszexuális partnerei, valamint egészséges felnőttek (összesen 65 egyén) savójában vizsgálták a HHV-6A fertőzésre, illetve reaktiválódására utaló IgM, IgG és alacsony aviditású IgG mennyiségét. Szerzők HHV-6A U1102 törzsével fertőzött JJHAN-sejteken indirekt immunfluoreszcenciás vizsgálatot végeztek. Megállapították, hogy a kontrollokhoz képest a HIV-fertőzöttek nemi partnereiben az IgM átlagos szintje több mint 30-szorosra, az IgG-é közel 10-szeresre emelkedik, s 80%-ukban friss fertőzésre utaló alacsony aviditású IgG is kimutatható. Ez azt jelenti, hogy nemi kontaktus során gyakran fertőződnek HHV-6A-val. Egészséges felnőttekhez képest a HIV-fertőzöttek valamennyi csoportjában 10-szeres mennyiségű volt a HHV-6A elleni IgM mennyisége, az IgG-é tünetmentes HIV-fertőzöttekben 6-szorosra, AIDS során 4-szeresre, a legvégső életszakaszban 5-szörös mennyiségűre nőtt. HHV-6A elleni alacsony aviditású IgG az AIDS betegek több mint egynegyedében volt található. Az AIDS lassú progresszoraihoz képest a progresszorokban az IgG szintje fokozatosan emelkedett. Ezek azt bizonyítják, hogy HIV-fertőzöttek egy jelentős részében a HHV-6A idült, perzisztáló fertőzést tart fenn.

Kulcsszavak: tünetmentes HIV-fertőzés, AIDS, HHV-6A változat – specifikus antitestek, IgG aviditás, HHV-6A szexuális terjedése, HHV-6A perzisztálás

Antibody titres to HHV-6A at risk and during the course of HIV infection. HHV-6A *in vitro* augments expression of CD4 molecules on the surface of immune cells, facilitates HIV replication and cell death in dual infections. It is hardly known whether these processes take place *in vivo;* does HHV-6A enhance HIV infection and AIDS progression? To study HHV-6A fresh infections and reactivation, IgM, IgG and low avidity IgG were quantitated in the serum samples of patients with asymptomatic HIV infection, early and terminal AIDS, that of their HIV seronegative homo- or bisexual partners and healthy adults (altogether 65 persons). Indirect immunofluorescent assay on JJHAN cells infected with HHV-6A U1102 was used. It was found that as compared to controls, the mean level of IgM in the sexual partners of HIV infected subjects raised 30-fold, that of IgG increased 10-fold, and 80% of persons had low avidity IgG indicating fresh HHV-6A infection. These suggest that they are frequently infected through sexual intercourse. As compared to healthy adults, mean titre of IgM to HHV-6A remained 10-fold increased in each group of patients with HIV infection. The IgG level was 6-fold increased in asymptomatic HIV infected subjects, 4-fold in early and 5-fold in terminal AIDS patients. More than one quarter of AIDS patients had low avidity IgG to HHV-6A. As compared to slow progressors of AIDS, the IgG level continuously increased in progressor persons. These suggest that HHV-6A maintains a chronic persistent infection in a significant number of HIV infected subjects.

Key words: asymptomatic HIV infection, AIDS, HHV-6A variant specific antibodies, IgG avidity, HHV-6A sexual spread, HHV-6A persistence

A 6-os típusú emberi herpeszvírust AIDS-ben és lymphoproliferativ megbetegedésekben szenvedők fehérvérsejtjeiből izolálták először (30). Korán felmerült ezért a gyanú, hogy a HHV-6 és a HIV együttes fertőzése elősegítheti az AIDS súlyosbodását. *In vitro* erre több bizonyíték is szolgál. A HHV-6 ugyanazokat a $CD4^+$ T-lymphocytákat, monocytákat fertőzi, mint a HIV (21), $CD8^+$ T-lymphocytákon és természetes ölősejteken megindítja (20, 22), és fokozza a CD4 molekulák termelődését, növelve a sejtek fogékonyságát a HIV-fertőzés iránt (19). Tenyésztett T-sejtek együttes fertőzésekor a sejtek pusztulása fokozódik (21). A HHV-6 által a sejtekben aktivált transzkripciós nukleáris faktorok a provirális HIV DNS-ének LTR szabályozó szekvenciáihoz (NF-κB, Sp1) kötődnek, így fokozzák a HIV szaporodását (10).

* Jelenlegi munkahely: Semmelweis Orvostudományi Egyetem Mikrobiológiai Intézet, Budapest
** Jelenlegi munkahely: Országos Haematologiai és Immunológiai Intézet, Budapest

Rövidítések: CMV = cytomegalovírus; EBV = Epstein–Barr-vírus; FITC = fluoreszcein izotiocianát; HBV = hepatitis B vírus; HHV-6 = 6-os típusú emberi herpeszvírus; HHV-6A, HHV-6B = HHV-6 A, illetve B változata; HPV = emberi papillomavírus; HSV-1, HSV-2 = 1-es, illetve 2-es típusú herpes simplex vírus; HTLV = emberi T-sejtes leukémia vírus; IF = immunfluoreszcencia; LTR = long terminal repeat; NF = nukleáris faktor; OBNI = Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet; PBS = foszfáttal pufferolt fiziológiás sóoldat; PCR = polimeráz láncreakció; RT = reverz transzkriptáz

A részletesen ismert molekuláris patomechanizmus ellenére kevés adat áll rendelkezésre, hogy HIV-fertőzött emberek állapotának rosszabbodásához valóban hozzájárul-e az egyidejű HHV-6-fertőzés. A kérdést bonyolítja, hogy a HHV-6 nemrég elkülönített két változatának a nagyfokú molekuláris hasonlóság ellenére eltérő járványtani, biológiai és kórokozó tulajdonságai vannak, s a jelenleg elterjedt hiedelemmel szemben úgy tűnik, hogy élőben gyakorlatilag nincs keresztimmunitás a HHV-6A és HHV-6B között (14). A HHV-6B másfél-kétéves korig a gyermekek legalább 80%-át fertőzi, míg a HHV-6A nem gyermekkorban, hanem feltehetőleg későbbi életkorban nemi úton terjed (23, 28). A HIV-fertőzöttek vizsgálata során korábban nem fordíthattak gondot a két HHV-6 változat elkülönítésére. Ráadásul, nemegyszer máig ismeretlen hovatartozású HHV-6 és HIV izolátumokat használtak (3, 5), a HIV-fertőzés klinikai stádiumát figyelmen kívül hagyták (10). Kísérleti körülmények között a HHV-6A szaporodása során erősen savanyúvá vált tápfolyadék az igen savérzékeny HIV replikációját gátolja (26), s feltehetően ennek figyelmen kívül hagyásával következtettek a HHV-6A HIV-gátló szerepére (5). Ilyen okok miatt a korai adatok nagyon ellentmondásosak, (3, 11, 12), még ugyanazon szerzők esetében is (vö. 5 és 16, 17). A korábban közölt módszerek egy részének újraértékelése, legújabban a standard HHV-6 és HIV törzsek kísérleti alkalmazása, és felhasználásukkal a betegek követéses vizsgálata azt mutatja, hogy a HHV-6-nak a HIV-re kifejtett *in vitro* aktiváló hatásai elsősorban a HHV-6A-val hozhatók kapcsolatba. Megállapították, hogy a HIV-pozitív homoszexuális egyének körében a HHV-6(A) elleni antitestek előfordulása és szintje egyaránt magasabb, mint az egészségesekben (1). Két HIV-hordozó felnőtt közül az egyikben a HIV-fertőzést követően mind az IgG mind az IgM szintje emelkedett, később csökkent (15). Huszonöt tünetmentes HIV-fertőzött gyermekben a HHV-6 ellenes mindkét antitest szintje emelkedett az idő múltával. Kontroll gyermekeket nem vizsgáltak (25), holott egészséges gyermekekben a kor előrehaladtával növekedhet a HHV-6 ellenes antitestek szintje (4). Tíz AIDS beteg négyéves nyomon követése azt mutatta, hogy a HHV-6A korai antigénjeivel szembeni IgG és IgM antitestek előfordulása növekszik a betegség során (2). Ezen adatok elsődleges, gyakori újra, illetve reaktiválódott HHV-6A fertőzésre egyaránt utalhatnak. RT-PCR vizsgálataink szerint a HIV-fertőzöttek egyharmadában fordult elő a HHV-6A expressziójának és transzaktiváló hatásaként a $CD4^+$ T-sejtek fokozott pusztulása (27). AIDS betegek fehérvérsejtjeiben és szerveiben végzett PCR és immunhisztokémiai vizsgálatok azt mutatták, hogy szervezetükben a HHV-6A rendkívül elterjedt (7, 12, 15–17).

Az IgM a latensen hordozott HHV-6A reaktiválódása vagy eltérő antigéntulajdonságú törzzsel történt újrafertőzés során ismét megjelenhet a savóban, ezért egyetlen minta használata esetén a HHV-6A fertőzés jellegének eldöntésére az IgG aviditásának vizsgálata nyújt valamelyes támpontot. A primer fertőzés során alacsony aviditású IgG molekulák termelődnek, melyeket urea oldattal el lehet távolítani az antigének felszínéről. A tapasztalatok szerint alacsony aviditású antitesteket akkor tartalmaz a savó, ha az ureás mosást követően a mosás nélküli mintákhoz képest az antitestek titere egynyolcadára (felező hígítás esetén három léptékkel) csökken (32). Ennek az eljárásnak a felhasználásával következtettünk a HIV-fertőzés veszélyének kitett, illetve HIV-fertőzött hazai betegekben a HHV-6A esetleges szerepére.

Anyagok és módszerek

Savóminták. A vizsgálathoz szükséges savómintákat véletlenszerűen válogattuk ki. A HIV-szeronegatív kontrollként az OBNI ambuláns rendelésén megjelent egyének savói szolgáltak. A tünetmentes HIV-1 fertőzöttek, illetve HIV-szeronegatív nemi partnereik savóit az OBNI speciális savógyűjteményéből válogattuk, az AIDS lefolyásának nemzetközileg elfogadott különböző szakaszaiban (6) szenvedők savóit pedig a Szt. László Kórház 5. Fertőző Belosztályának gyűjteményéből állítottuk össze. Utóbbi betegek antivirális kezelést kaptak. A HIV szeropozitivitást ELISA és Western blot módszerekkel korábban megállapítottuk (24). A vizsgáltak CD4-pozitív T-lymphocyta-számát pedig sejtáramlás-méréssel számoltuk (Becton Dickinson, Rutherford, NJ, USA; 24). A vizsgálatokig a savókat –20 °C-on tároltuk, s közvetlenül felhasználás előtt 56 °C-on 30 percig inaktiváltuk, majd PBS-ben felező hígítási sort készítettünk 1 : 10 és 1 : 1280 között. Minden vizsgálatot két személy végzett a savók eredetének ismerete nélkül.

Az antitestek mennyiségének és aviditásának meghatározása indirekt immunfluoreszcenciás vizsgálattal. A módszert már ismertettük (23, 28). Röviden, az eljáráshoz szükséges vírusantigéneket JJHAN lymphoid sejtek HHV-6A U1102 törzsével (J. D. Fox dr., Cardiff, D. A. Clark dr., London, UK) való fertőzéssel állítottuk elő. A citopátiás hatást mutató sejtekből 20 000-et fixáltunk tárgylemezek teflonborításának lyukaiba, majd több párhuzamos mintában az 1 : 20 hígítástól kezdve a savóminták 10 µl-ét inkubáltuk a sejteken 37 °C-on 30 percig. A készítmények egy részét háromszor mostuk PBS-ben, másik részükből pedig az alacsony aviditású IgG molekulákat PBS-ben készített 8 M urea oldattal kétszer 5 percig tartó mosással, majd PBS-ben történt öblítéssel távolítottuk el (32). Ezután a sejtekre FITC-jelzett, emberi IgG, illetve IgM ellenes antitestek (Humán Rt., Gödöllő) oldatait cseppentettük, s 37 °C-on 30 percig tartó inkubálás után a készítményeket PBS-ben és desztillált vízben mostuk, majd szárítottuk, végül ultraibolya megvilágítású mikroszkópokban vizsgáltuk. A savóhígítást akkor tekintettük pozitívnak, ha a sejtek több mint 5%-a mutatott specifikus fluoreszcenciát.

A savóknak a fertőzetlen sejtekhez való esetleges kötődését az IF során úgy vizsgáltuk, hogy az 1 : 10 hígítású mintákból mértünk 10 µl-t a fixált fertőzetlen JJHAN-sejtekre. Kötődést nem észleltünk. Számos esetben a vizsgált savók IgM tartalmának mérése előtt előzetesen eltávolítottuk az IgG molekulákat, az esetlegesen előforduló rheumafaktort (2, 25). 100 µl 1 : 10 hígítású savót 10 µl Protein-A Sepharose 4B (Sigma, St. Louis, MO, USA) jelenlétében inkubáltunk 37 °C-on 60 percig, majd a keveréket Micro 14 centrifugában (Fisher Scientific, Loughborough, UK) 2000 percenkénti fordulatszámmal centrifugáltuk 10 percig. A felülúszóból készített felező hígításokat a fentiekkel egyező módon IF vizsgálatnak vetettük alá. A kezeletlen savókhoz viszonyítva az IgM kimutatás érzékenységében vagy fajlagosságában statisztikailag értékelhető különbséget nem észleltünk. Pozitív kontrollként egyrészt ismert haemophiliás, szeropozitív egyén savójának 1 : 40 hígítást használtuk (L. Ceccherini-Nelli dr., Pisa, Olaszország; 15), valamint OHV-1 és OHV-3 monoklonális antitestek (Advanced Biotechnologies Inc., Columbia, MD, USA) 1 : 200 hígítását, s az utóbbiak kötődését FITC-jelzett, egér-IgG ellenes antitestek (Becton Dickinson) 1 : 50 hígításával tettük láthatóvá. Negatív kontrollként szeronegatív kisgyermekek savójának 1 : 10 hígítását használtuk (Sólyom J. dr., Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest; 28). A HHV-6B elleni antitestek kötődésének elmaradását HHV-6B 101K polypeptidje elleni monoklonális antitestek (P. E. Pellet dr., Atlanta, GA, USA) 1 : 200 hígításával és az említett, FITC-jelzett egér-IgG ellenes antitestek alkalmazásával ellenőriztük.

Az adatokat a Tukey-Kramer és Dunn többszörös összehasonlítási programok szerint kétmintás *t*-próba alapján elemeztük.

1. táblázat: HHV-6A elleni IgM antitestek szintje HIV-fertőzöttek és nemi partnereik körében

Csoport, esetszám	Átlagéletkor (tartomány) (év)	Férfi/nő	$CD4^+$ sejtek (10^6/l)	antitest titer a vizsgáltak száma						Antitest titer átlaga[b]
				0[a]	20[b]	40	80	160	320	
Kontroll n = 10	54 (12–76)	1/9	> 400	9	1	0	0	0	0	2 ± 2
HIV-negatív nemi partner n = 10	29 (18–48)	6/4	> 400	4	0	1	2	3	0	68 ± 22*
Tünetmentes HIV-pozitív személy n = 20	36 (26–54)	20/0	> 400	14	0	4	1	1	0	20 ± 9**
AIDS beteg n = 14	32 (21–50)	14/0	50–200	7	3	1	3	0	0	24 ± 9
Terminális AIDS beteg n = 11	33 (26–43)	11/0	< 50	5	3	2	1	0	0	20 ± 8

[a]0 = < 20, [b] savóhígítások reciproka és az átlag szórása, *p < 0,01, **p < 0,05 a kontrollcsoporthoz viszonyítva

2. táblázat: HHV-6A elleni IgG antitestek szintje HIV-fertőzöttek és nemi partnereik körében

Csoport, esetszám	antitest titer a vizsgáltak száma								Antitest titer átlaga[b]	Alacsony aviditású IgG előfordulása (%)
	0[a]	20[b]	40	80	160	320	640	1280		
Kontroll n = 10	4	1	1	2	2	0	0	0	54 ± 20	0
HIV-negatív Nemi partner n = 10	4	0	0	0	0	2	1	3	512 ± 179*	80
Tünetmentes HIV-pozitív személy n = 20	0	0	2	2	5	8	2	1	308 ± 63*	15
AIDS beteg n = 14	1	0	1	4	5	1	2	0	197 ± 54	28
Terminális AIDS beteg n = 11	0	0	1	1	2	6	1	0	244 ± 55	27

[a]0 = < 20, [b] savóhígítások reciproka és az átlag szórása, *p < 0,01 a kontrollcsoporthoz viszonyítva

Eredmények

A kontroll személyek körében a HHV-6A elleni, igen kis mennyiségű IgM kimutatása *(1. táblázat)* mindössze egy esetben sikerült. A HIV-fertőzöttek egészséges nemi partnereinek 60%-ában volt 1:40 és 1:640 titerű IgM, melynek átlaga messze felülmúlta az összes többi csoportét. A kontrollokhoz képest a különbség erősen szignifikáns. A tünetmentes HIV-fertőzöttek mindössze 30%-ában lehetett IgM jelenlétét mérni. Végül az AIDS-ben szenvedők korai, illetve terminális állapotban lévők csoportjaiban egyaránt a betegek felében lehetett IgM antitesteket kimutatni, melyek szintjének átlaga a tünetmentes HIV-fertőzöttekéhez hasonló.

A HHV-6A elleni IgG antitestek aránylag kis mennyiségben az egészségesek 60%-ának savójában előfordultak *(2. táblázat)*. A HIV-fertőzöttek HIV-szeronegatív nemi partnerei körében ez az arány ugyan nem változott, viszont a kimutatható antitestek szintje kivétel nélkül szignifikánsan, igen magasra szökött, s – az IgM-éhez hasonlóan – az összes vizsgált csoport közül körükben volt a legmagasabb. A tünetmentes HIV-fertőzöttek mindegyikének savójában találtunk 1:40 és 1:1280 hígítás között HHV-6A elleni IgG-t. Az AIDS korai szakaszában lévő betegek savójában, egy kivételével, az előbbinél valamivel kisebb mennyiségű IgG fordult elő, míg a betegség végső szakaszában az IgG mennyisége ismét emelkedett.

A fentebb meghatározott, HHV-6A elleni teljes IgG mennyiségén belül az alacsony aviditású IgG is két hullámban volt gyakrabban kimutatható *(2. táblázat)*. Egészségesek körében nem találtunk ilyen jellegű IgG-t, viszont a HIV-fertőzöttek HIV-szeronegatív partnerei 80%-ának savójában ki tudtunk mutatni HHV-6A elleni

3. táblázat: HHV-6A elleni antitestek szintje különböző progressziót mutató AIDS betegekben

Csoport, esetszám	Szeropozitivitás időtartama (év)[a]	Betegek típusa és száma	Szeropozitivitás időtartama (év)[a]	Antitest titer átlaga[b]	
				IgM	IgG
AIDS beteg n = 14	5,6 ± 1,1	Lassú progresszor n = 5	9,0 ± 2,1	20 ± 15	112 ± 32
		Progresszor n = 9	3,7 ± 0,8**	27 ± 11	244 ± 79
Terminális AIDS beteg n = 11	5,9 ± 0,6	Progresszor n = 8	5,6 ± 0,8	20 ± 10	295 ± 64
		Gyors progresszor n = 3	6,7 ± 0,7	20 ± 11	213 ± 53

[a] átlag és szórása, [b] savóhígítások reciproka és az átlag szórása, **$p < 0,05$ a lassú progresszorokhoz viszonyítva

alacsony aviditású IgG molekulákat. A tünetmentes HIV-fertőzöttek körében ennek kimutathatósága csupán 3 esetre szorítkozott, majd az AIDS kialakulásával és lefolyásával a kimutathatóság gyakorisága ismét emelkedett. Az IgM szintje *(1. táblázat)* és az alacsony aviditású IgG jelenléte *(2. táblázat)* párhuzamosan változott. Az AIDS betegek csoportjain belül a betegség gyorsabb előrehaladását mutató progresszorokban különösen a HHV-6A elleni IgG szintje emelkedett folyamatosan a hosszabb ideig kontroll alatt tartott lassú progresszorokhoz képest. Az AIDS legvégső szakaszában a gyors progresszió a HHV-6A elleni IgG antitestek szintjének kismértékű csökkenésével járt *(3. táblázat)*.

A véletlenszerű kiválasztás során 3 AIDS-ben szenvedő egyéntől nyertünk 5, 5 és 7 év különbséggel vett mintákat. Ezekben az antitestek mennyiségének hullámzása követte a fent leírt jellegzetességeket, de mindegyik beteg esetében más értékhatárok között. Ez a fertőzöttek immunrendszerének eltérő reakcióképességére hívja fel a figyelmet.

Megbeszélés

Eredményeink azt tükrözik, hogy a HIV-fertőzöttek HIV-szeronegatív egészséges homo- vagy biszexuális partnerei a legfogékonyabbak és gyakran fertőződnek is a HHV-6A változatával. Hozzájuk képest a tünetmentes HIV-fertőzöttekben a HHV-6A elleni csökkenő antitestszintek arra utalnak, hogy szervezetükben az utóbbi vírus lappangó formában van jelen, majd egyes esetekben újra aktiválódik. Az IgM és az alacsony aviditású IgG újbóli megjelenése azt jelenti (1, 32), hogy a HHV-6A változatán belüli más törzzsel is történhet fertőzés.

A néhány betegre vonatkozó szerológiai és molekuláris elemzések is hasonló következtetésekkel zárultak. A HHV-6A terjedésében a szexuális út, illetve az intravénás kábítószerezés látszik meghatározónak, ellentétben a HHV-6B cseppfertőzésével (8, 14, 28).

Két AIDS beteg és egy kontroll kétéves követéses vizsgálata szerint a betegség előrehaladtával a $CD4^+$ sejtek száma csökken, a normális 1:80–1:160 HHV-6A ellenes IgG szinthez képest az egyik betegben az IgG 1:5120-ig emelkedett. A vírusszaporodásra utaló, korai antigének elleni IgG és IgM jelenlétét, valamint a keringő fehérvérsejtekben a HHV-6A antigénjeit folyamatosan ki tudták mutatni. A másik betegben ezek a jelenségek csak a HIV szeropozitivitás megállapítása idején és az AIDS végső szakaszában voltak jelen (1). Másik két vizsgált HIV-fertőzött közül az egyik tünetmentes egyénben volt a legmagasabb a HHV-6A elleni IgG szintje. Később az AIDS lefolyása során ez alacsony szinten maradt, az IgM újból megjelent, a fehérvérsejtekben a HHV-6A DNS mennyisége növekedett és a $CD4^+$ sejtszám csökkent. A végig AIDS-ben szenvedő másik beteg esetében az IgG szintje és a fehérvérsejtek HHV-6A DNS-tartalma két kiugrást mutatott a $CD4^+$ sejtek folyamatos csökkenése mellett (15).

Egyes betegekben tehát a HHV-6A idült, perzisztens fertőzést tart fenn, más esetekben pedig időről időre reaktiválódik. Kezdetben 10 tünetmentes HIV-fertőzött személy négyéves nyomon követése az AIDS egymást követő szakaszaiban azt mutatta, hogy a HHV-6A korai antigénjeivel szembeni IgG és IgM kimutathatósága és szintje, valamint a fehérvérsejtekben a vírusantigének mennyisége fokozatosan emelkedett. Több betegből sikerült HHV-6A izolálása. Ezek szerint a HIV-fertőzés előrehaladtával a HHV-6A szaporodása is fokozódik (2). Tünetmentes HIV-fertőzött gyermekekben a HHV-6A elleni IgG és IgM szintje emelkedett az idővel. Az IgM titer növekedése együtt járt a $CD4^+$ sejtek számának emelkedésével, amely a HHV-6A kezdődő szaporodására utal. Az IgG magasabb titere esetében pedig a $CD4^+$ sejtek száma csökkent, amely a HHV-6A sejtpusztító hatásának tulajdonítható (25). Tapasztalataink szerint az AIDS végső szakaszában emelkedő IgG szint egyes egyénekben szintén a HHV-6A szaporodására utal, majd legvégül az immunrendszer szétesésekor az antitest molekulák utánpótlása is megszűnik. Ezzel egyezik, hogy AIDS-ben elhunytak szerveiben és nyirokcsomóiban végzett PCR a HHV-6A gyakori előfordulását bizonyította a szerveket infiltráló lymphocytákban (16, 17), de specifikus szervkárosító hatást nem észleltek (7).

Szórványos adatok szerint a HHV-6B szeroprevalenciája nem hozható összefüggésbe az AIDS előrehaladtával (12, 15, 17, 31), de az AIDS betegekben kialakuló lymphomákban szerepet játszhat (9). *In vitro*, a HHV-6B inkább gátolja a HIV-1 szaporodását az együttesen fertőzött sejtkultúrákban (5, 18), de ennek a változatnak a részletes molekuláris hatásmódját még nem vizsgálták.

Jelenleg nem ismeretes, hogy *in vivo* a HHV-6A milyen módon töri meg a HIV lappangását (17), és a betegekben érvényesülnek-e az *in vitro* megismert HIV-aktiváló molekuláris folyamatok (10). Ráadásul ugyanazon immunsejtek két vírussal történt együttes fertőzése is

ritkább élőben, mint sejtkultúrában (27). Számos egyéb heterológ vírus (HSV-1, HSV-2, CMV, EBV, adenovírusok, HPV, HBV, HTLV) is képes *in vitro* a HIV szaporodását fokozni, és egyes esetekben a HIV is elősegítheti ezek szaporodását. Ez arra enged következtetni, hogy ezeknek a vírusoknak a hatása egy végső közös reakcióútba torkollik (8, 13).

Köszönetnyilvánítás: Ezt a tanulmányt az OTKA T-020489 pályázata, a Nemzeti AIDS Bizottság 201/1. pályázata, és a Kanadai Orvosi Kutatási Tanács (MRC) pályázata támogatta. Csiszár Anna és Maródi Csaba László a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Tudományos Diákkörének hallgatójaként vett részt a vizsgálatokban. Köszönetet mondunk Daróczi Gyöngyi és Micheline Patenaude asszisztensi segítségéért.

IRODALOM: 1. *Ablashi, D. V., Chatlynne, L. G., Whitman, J. E. Jr.:* Longitudinal follow-up of two AIDS patients for active human herpesvirus 6 (HHV-6) infection. In Vivo, 1997, *11,* 383–386. – 2. *Ablashi, D. V., Marsh, S., Kaplan, M. és mtsai:* HHV-6 infection in HIV-infected asymptomatic and AIDS patients. Intervirology, 1998, *41,* 1–9. – 3. *Brown, N. A., Kovacs, A., Liu, C.-R. és mtsai:* Prevalence of antibody to human herpesvirus 6 among blood donors infected with HIV: Lancet, 1988, *2,* 1146. – 4. *Brown, N. A., Sumaya, C. V., Liu, C.-R. és mtsai:* Fall in human herpesvirus 6 seropositivity with age. Lancet, 1988, *2,* 396. – 5. *Carrigan, D. R., Knox, K. K., Tapper, M. A.:* Suppression of human immunodeficiency virus type 1 replication by human herpesvirus-6. J. Inf. Dis., 1990, *162,* 844–851. – 6. *Centers for Disease Control and Prevention:* 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. JAMA, 1993, *269,* 729–730. – 7. *Corbellino, M., Lusso, P., Gallo, R. C.:* Disseminated human herpesvirus 6 infection in AIDS. Lancet, 1993, *342,* 1242. – 8. *Demarchi, F., Bovenzi, P., DiLuca, D. és mtsa:* Transcriptional activation of human immunodeficiency virus type 1 by herpesvirus infection: An in vivo footprinting study. Intervirology, 1996, *39,* 236–241. – 9. *Dolcetti, R., DiLuca, D., Carbone, A. és mtsai:* Human herpesvirus 6 in human immunodeficiency virus-infected individuals. J. Med. Virol., 1996, *48,* 344–353. – 10. *Ensoli, B., Lusso, P., Schachter, F. és mtsai:* Human herpesvirus 6 increases HIV expression in coinfected T cells via nuclear factors binding to the HIV enhancer. EMBO J., 1989, *8,* 3019–3027. – 11. *Fox, J., Briggs, M., Tedder, R. S.:* Antibody to human herpesvirus 6 in HIV-1 positive and negative homosexual men. Lancet, 1988, *2,* 396–397. – 12. *Gautheret, A., Aubin, J. T., Fauveau, V. és mtsai:* Rate of detection of human herpesvirus-6 at different stages of HIV infection. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1995, *14,* 820–824. – 13. *Griffith, P. D.:* Studies of viral co-factors for human immunodeficiency virus *in vitro* and *in vivo.* J. Gen. Virol., 1998, *79,* 213–220. – 14. *Hall, C. B., Caserta, M. T., Schnabel, K. C. és mtsai:* Persistence of human herpesvirus 6 according to site and variant: possible greater neurotropism of variant A. Clin. Infect. Dis., 1998, *26,* 132–137. – 15. *Iuliano, R., Trovato, R., Lico, S. és mtsai:* Human herpesvirus-6 reactivation in a longitudinal study of two HIV-1 infected patients. J. Med. Virol., 1997, *51,* 259–264. – 16. *Knox, K. K., Carrigan, D. R.:* Disseminated active HHV-6 infection in patients with AIDS. Lancet, 1994, *343,* 577–578. – 17. *Knox, K. K., Carrigan, D. R.:* Active HHV-6 infection in the lymph nodes of HIV-infected patients: In vitro evidence that HHV-6 can break HIV latency. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol., 1996, *11,* 370–378. – 18. *Levy, J. A., Landay, A., Lennette, E. T.:* Human herepesvirus type 6 inhibits human immunodeficiency virus type 1 replication in cell culture. J. Clin. Microbiol., 1990, *28,* 2362–2364. – 19. *Lusso, P., Garzino-Demo, A., Crowley, R. W. és mtsa:* Infection of γ/δ T lymphocytes by human herpesvirus 6: transcriptional induction of CD4 and susceptibility to HIV infection. J. Exp. Med., 1995, *181,* 1303–1310. – 20. *Lusso, P., DeMaria, A., Malnati, M. és mtsai:* Induction of CD4 and susceptibility to HIV infection in human $CD8^+$ lymphocytes by human herpesvirus 6. Nature, 1991, 349, 533–535. – 21. *Lusso, P., Ensoli, B., Markham, P. D. és mtsai:* Productive dual infection of human $CD4^+$ T lymphocytes by HIV-1 and HHV-6. Nature, 1989, *337,* 370–373. – 22. *Lusso, P., Malnati, M. S., Garzino-Demo, A. és mtsai:* Infection of natural killer cells by human herpesvirus 6. Nature, 1993, *362,* 458–462. – 23. *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. – 24. *Nagy, K., Barabás, É., Várkonyi, V. és mtsa:* Determination of HIV-1 subtypes in Hungary by synthetic peptides representing the V3 loop of env. Pathol. Oncol. Res., 1996, *2,* 268–271. – 25. *Nigro, G., Luzi, G., Krysztofiak, A. és mtsai:* Detection of IgM antibodies to human herpesvirus 6 in Romanian children with nonprogressive human immunodeficiency virus disease. Pediatr. Infect. Dis. J., 1995, *14,* 891–894. – 26. *Ongrádi J., Ceccherini-Nelli, L., Pistello, M. és mtsai:* A szerzett immunhiány (AIDS) vírusának és a vírustermelő sejteknek eltérő érzékenysége savi vegyhatás iránt: Klinikai következtetések. Orv. Hetil., 1990, *131,* 1959–1964. – 27. *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 BV., Amsterdam, 1990, 387–394. old. – 28. *Ongrádi J., Csiszár A., Maródi C. L. és mtsai:* Emberi 6-os és 7-es típusú herpesvirusok elleni antitestek megjelenése magyarországi gyermekekben. Orv. Hetil., 1998, *1999, 140, 935–940.* – 29. *Ongrádi, J., Iuliano, R., Rossi, M. és mtsa:* Transcellular transactivation of HIV-1 by HHV-6. Acta Microbiol. Immunol. Hung., 1994, *41,* S52. – 30. *Salahuddin, S. Z., Ablashi, D. V., Markham, P. D. és mtsai:* Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. Science, 1986, *234,* 596–601. – 31. *Spira, T. J., Bozeman, L. H., Sanderlin, K. C. és mtsai:* Lack of correlation between human herpesvirus-6 infection and the course of human immunodeficiency virus infection. J. Infect. Dis., 1990, *161,* 567–570. – 32. *Ward, K. N., Gray, J. J., Joslin, M. E. és mtsa:* Avidity of IgG antibodies to human herpesvirus-6 distinguishes primary from recurrent infection in organ transplant recipients and excludes cross-reactivity with other herpesviruses. J. Med. Virol., 1993, *39,* 44–49.

(Ongrádi József dr., *Budapest,* Mária u. 41. 1085)

intermedicina

Nemzetközi egészségügyi és orvostechnikai szakvásár

1999. szeptember 8-10.

Naponta 10.00—18.00 óráig

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, 1085 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Belépés díjtalan!

A Springer Orvosi Kiadó idegen nyelvű szakkönyvkínálatából

Onkológia, radiológia, ultrahang

Baert: **Radiological Imaging of Sports Injuries**
Bard, Laredo (Eds.)*:* **Interventional Radiology in Bone and Joint**
Cappelaere, Chauvergne, Armand: **Manuel pratique de chimiothérapie anticancéreuse**
Chard, Lilford: **Basic Sciences for Obstetrics and Gynaecology**
Dail, Hammar, Colby: **Pulmonary Pathology Tumors**
Dunlop: **Cancer – Palliative Care**
Freyschmidt, Ostertag: **Knochentumoren**
Gautherie: **Thermal Dosimetry and Treatment**
Gautherie: **Whole Body Hyperthermia**
Glaus: **Fatigue in Patients with Cancer**
Haller, Slovis: **Pediatric radiology** (2nd ed.)
Heller, Fink (ed.): **Radiology of Trauma**
Ladner: **Gynäkologische Radiologie**
Mahrle, Schulze, Krieg (Hrsg.): **Wundheilung–Wundverschluß**
Mazabraud: **Pathology of Bone Tumours**
Meyers: **Dynamic Radiology of the Abdomen**
Moss, Gamsu, Genant: **Computed Tomography of the Body** (2nd ed.)
Niederle, von Wussow (Hrsg): **Interferone. Präklinische und klinische Befunde**
Pence: **Nutrition Women's Cancers**
Reeder and Felson's: **Gamuts in Bone, Joint and Spine Radiology**
Sanfilippo: **Operative Gynecologic Endoscopy**
UICC: **Manual of Clinical Oncology** (6th ed.)
Waclawiczek: **Das Maligne Melanom**
Weill: **Ultrasound Diagnosis of Digestive Diseases** (4th ed.)
Widder: **Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien**
Zingg, Wallace: **Bladder Cancer. Clinical Practice in Urology**

Neurológia

Hacke (Ed.): **NeuroCritical Care**
Hubbard, Workman: **Handbook of Stress Medicine**
Kiss: **Neuroanästhesie**
Leblanc: **The Cranial Nerves** (2nd ed.)
Neumärker–Seidel–Janz–Kölmel (Hrsg.): **Grenzgebiete zwischen Psychiatrie und Neurologie**
Patten: **Neurological Differential Diagnosis**
Rattay: **Electrical Nerve Stimulation**

Oklahoma Notes

Family Medicine
General Surgery
Neuropathology and Basic Neuroscience
Pediatrics
Study Skills and Test-Talking Strategies for Medical Students

Traumatológia, ortopédia, sebészet

Aebi, Thalgott, Webb: **AO ASIF Principles in Spine Surgery**
Arregui, Fitzgibbons, Katkhouda, McKernan, Reich: **Principles of Laparoscopic Surgery**
Asnis, Kyle: **Cannulated Screw Fixation**
Bouhanna, Dardour: **Hair Replacement Surgery**
Brunner, Weber: **Special Techniques in Internal Fixation**
Fernandez, Jupiter: **Fractures of the Distal Radius**
Geusens (Ed.): **Osteoporosis in Clinical Practice**
Hruban, Westra, Phelps, Isacson: **Surgical Pathology Dissection**
Krämer: **Orthopädie** (5. Auflage)
Marder, Lian: **Sports Injuries of the Ankle and Foot**
Milsom, Böhm: **Laparoscopic Colorectal Surgery**
Müller, Allgöwer, Schneider, Willenegger: **Manual of Internal Fixation** (3rd ed.)
Prein (Ed.): **Manual of Internal Fixation in the Cranio-Facial Skeleton**
Schatzker, Tile: **The Rationale of Operative Fracture Care** (2nd ed.)
Skandalakis: **Surgical Anatomy and Technique**
Viegas: **Hand Surgery Study Guide**

A fenti könyvek készletből, azonnal kaphatók.
Kérjen árajánlatot!

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

A széklet elasztáz-teszt diagnosztikus értéke exokrin pancreas-elégtelenségben

Czakó László dr., Takács Tamás dr., Farkas Gyula dr.[1], Boda Krisztina dr.[2] és Lonovics János dr.

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Lonovics János dr.)
Sebészeti Klinika (igazgató: Balogh Ádám dr.)[1]
Orvosi Informatika (igazgató: Hantos Zoltán dr.)[2]

A szerzők egy új direkt pancreasfunkciós teszt, a széklet elasztáz-1 meghatározás diagnosztikus értékét vizsgálták krónikus pancreatitises betegekben. 35 beteget vontak be a vizsgálatba. A 21 krónikus pancreatitises beteget a Lundh-teszt eredménye alapján enyhe (n = 7) és súlyos (n = 14) exokrin pancreas-elégtelenségű csoportra osztották; a kontrollcsoportot alkotó 14 betegnek egyéb gasztrointesztinális betegsége volt. A széklet elasztáz-1 enzim meghatározása ELISA-módszerrel történt. Krónikus pancreatitises betegekben a vizsgálat szenzitivitása 71,4%, specificitása 92,8%, pozitív prediktív értéke 88,2%, negatív prediktív értéke 81,2%, hatékonysága 83,7% volt. Súlyos exokrin pancreas-elégtelenségben a szenzitivitást 85,7%-nak, míg enyhe exokrin pancreas-elégtelenségben 42,8%-nak találták. Eredményeik alapján megállapítható, hogy a széklet elasztáz meghatározás szenzitivitása megfelelő a súlyos exokrin pancreas-elégtelenség felfedésére, de a vizsgálat nem eléggé érzékeny az enyhén károsodott pancreasfunkció kimutatására.

Kulcsszavak: széklet elasztáz-1, Lundh-teszt, exokrin pancreas-elégtelenség, krónikus pancreatitis

Diagnostic value of faecal elastase test in exocrine pancreatic insufficiency. The diagnostic value of the estimation of faecal elastase-1, the new noninvasive direct pancreatic function test was evaluated in a total of 35 patients. Twenty one patients were diagnosed with chronic pancreatitis and categorized according to grades of exocrine pancreatic insufficiency based on the Lundh test, 14 patients in the control group had gastrointestinal disorders. Faecal elastase 1 was measured by ELISA method. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and diagnostic accuracy of elastase determination was 71.4%, 92.8%, 88.2%, 81.2% and 83.7%, respectively in chronic pancreatitis. In the severe exocrine pancreas insufficiency group (n = 14), the sensitivity was 85.7%, while in the group with mild insufficiency (n = 7) the sensitivity was only 42.8%. The determination of faecal elastase is useful in the diagnosis of severe exocrine pancreas insufficiency, but it is not sensitive enough in the mild form of the disease.

Key words: faecal elastase-1, Lundh test, exocrine pancreas insufficiency, chronic pancreatitis

A krónikus pancreatitis a pancreas-parenchyma irreverzíbilis pusztulással, kötőszövet-képződéssel, gyakran meszesedéssel és több-kevesebb gyulladásos beszűrődéssel kísért gyulladása, melyet többnyire fájdalom és a pancreasfunkció progresszív károsodása jellemzi (15, 20). Klinikailag manifeszt betegséget, tüneteket a pancreas exocrin funkciójának kb. 90%-os csökkenése okoz (4). A betegség incidenciája 4,7/100 000 lakos/év. A krónikus pancreatitis diagnózisa funkcionális vizsgálatokon és képalkotó eljárásokon nyugszik (8, 9, 16, 20).

A gasztroenterológusok keresik az ideális pancreasfunkciós tesztet (3, 8, 18, 19), mely egyszerű, olcsó, nem invazív, szenzitivitása és specificitása megfelelő, alkalmas az enyhe exokrin pancreas-elégtelenség detektálására is, lehetővé téve így a krónikus pancreatitis diagnózisának korai felállítását. A rendelkezésre álló indirekt pancreasfunkciós tesztek azonban csak a súlyos exokrin pancreas-elégtelenség megállapítására alkalmasak, érzékenységük nem megfelelő, és csak több vizsgálat kombinálása esetén teszik lehetővé a pancreasfunkció kiesésének bizonyítását (13, 14, 18, 23, 25). A direkt (szondás) vizsgálatok (szekretin-pankreozymin és Lundh-teszt) a pancreasfunkció vizsgálatának pontos, megbízható módszerei, azonban a beteget megterhelő, invazív jellegük mellett munka- és költségigényes laboratóriumi hátteret igénylő eljárások (8, 16, 17).

Az utóbbi évek irodalmi adatai alapján a széklet elasztáz-1 enzim meghatározása az exokrin pancreasfunkció felmérésére alkalmas új pancreasfunkciós teszt (2, 5, 6, 10, 11, 21, 22). A módszer érzékenységével és specificitásával kapcsolatos eredmények a krónikus pancreatitis különböző súlyosságú csoportjaiban eltérőek, ellentmondásosak (2, 5, 10).

Jelen munkánkban a széklet elasztáz-meghatározás diagnosztikus értékét vizsgáltuk a Lundh-teszttel jellemzett enyhe és súlyos lefolyású exocrin pancreas-elégtelenséggel járó krónikus pancreatitises betegekben.

Betegek és módszerek

Vizsgálatainkat a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem I. Belgyógyászati Klinika Gasztroenterológiai Osztályán 1996. március 1.–1997. augusztus 31. között végeztük el. Az exokrin pancreasfunkció jellemzésére a Lundh-tesztet (12) használtuk. A pancreas morfológiai vizsgálata során natív pancreastáji felvétel, hasi ultrahang, komputertomographia, ill. endoscopos retrográd cholangiopancreatographia történt. A vizsgálatba 35 beteget vontunk be: 21 betegben [17 férfi, 4 nőbeteg, átlagéletkoruk 48 év (31–61 év)] a Lundh-teszt károsodott exocrin pancreasfunkciót, a képalkotó vizsgálatok is krónikus pancreatitisnek megfelelő eltéréseket igazoltak. A vizsgálatban résztvevő betegek adatait (etiológia, diabetes előfordulás, pancreas műtét stb.) az *1. táblázatban* részleteztük.

Öt betegben történt műtét (2 pancreasfej-rezekció duodenum megtartással, 3 Wirsungo-gastrostomia a Wirsung-vezeték obstrukciója miatt).

A Lundh-teszt eredménye alapján a betegeket két alcsoportba osztottuk: enyhe és súlyos exokrin pancreas-elégtelenségben szenvedő betegekre. A kontrollcsoportot alkotó 14 betegben [8 férfi, 6 nőbeteg, átlagéletkoruk 45 év (29–56 év)] végzett Lundh-teszt eltérést nem mutatott, és a képalkotó eljárások sem utaltak krónikus pancreatitisre. Ezen betegekben a végső diagnózis a következő volt: peptikus fekély (n = 6), gyulladásos bélbetegség (n = 2), cholelithiasis (n = 3), lezajlott akut pancreatitis (n = 3).

Lundh-teszt. A kétlumenű Balzer-szondát röntgen képerősítő alatt pozicionáltuk: a disztális szár a duodenum vízszintes részében, a proximális szár a gyomorban volt. A gyomor és a tízperces bazális frakció leszívása után a Lundh-tesztételt manuálisan fecskendeztük a gyomorba 10 perc alatt. A tesztétel 5% fehérjét (15 g tejpor), 6% zsírt (18 g napraforgó olaj) és 15% szénhidrátot (40 g glükóz) tartalmazott 300 ml vízben. Tíz percig a szonda mindkét szárát lezártuk, ezalatt a tesztétel legnagyobb része a vékonybélbe jutott. Ezután három tízperces frakcióba gyűjtöttük a duodenumnedvet. Az egyes frakciók térfogata mellett meghatároztuk abban az amiláz, lipáz és a tripszinogén pancreasenzimek átlagos és maximális aktivitását, összegzett és maximális outputját. Így 12 paramétert értékeltünk. Kóros paraméterek száma ≤ 6 esetén enyhe, > 6 esetén súlyos exokrin pancreas-elégtelenséget diagnosztizáltunk.

Széklet elasztáz. A széklet elasztáz-1 koncentrációját kereskedelmi forgalomban kapható ELISA kit (Schebo Tech, GmbH, Wettenberg, Germany) segítségével mértük meg, mely az elasztáz enzim specifikus epitópjaihoz kötődő két monoklonális antitestet tartalmaz. Az elasztáz assay alsó mérési határa 1 ng/ml alatt van. Az intraassay variancia 5,8% míg az interassay variancia 7,7% volt (22). A mérés során a beteg székletének 100 mg-jából extraháltuk az elasztáz enzimet, majd 1 : 500-szoros hígítást követően, standard oldathoz viszonyítva határoztuk meg a minták optikai denzitását 405 nm-en. A 200 µg elasztáz/g széklet feletti értéket fogadtuk el normálértéknek (22).

A szenzitivitás (= valóban kóros elasztáz vizsgálatok száma/krónikus pancreatitises betegek száma), specificitás (= valóban negatív elasztáz vizsgálatok száma/krónikus pancreatitisben nem szenvedő betegek száma), pozitív prediktív érték (= valóban kóros elasztáz vizsgálatok száma/összes kóros eredményű vizsgálatok száma), negatív prediktív érték (= valóban negatív elasztáz vizsgálatok száma/összes negatív eredményű vizsgálatok száma), és a hatékonyság (= valóban pozitív + valóban negatív elasztáz vizsgálatok száma/összes vizsgálatszám) számítása Vecchio módszere szerint történt (34). A regressziós analízishez a Spearman rank tesztet használtuk (26).

Eredmények

A Lundh-teszt eredménye alapján a krónikus pancreatitises betegek közül 7 az enyhe, 14 beteg a súlyos exokrin pancreas-elégtelenséggel járó csoportba került *(1. táblázat)*.

A *2. táblázatban* tüntettük fel a széklet elasztáz-vizsgálat szenzitivitását, specificitását, pozitív és negatív prediktív értékét, hatékonyságát és az elasztáz enzim székletben mért koncentrációját ($\bar{x} \pm$ S. E.) az enyhe és súlyos exokrin pancreas-elégtelenséget mutató krónikus pancreatitises betegekben. Krónikus pancreatitises betegekben a széklet elasztáz-vizsgálat szenzitivitása 71,4%, specificitása 92,8%. Súlyos exokrin pancreas-elégtelenségben a szenzitivitás 85,7%, míg enyhe exokrin pancreas-elégtelenségben csak 42,8%.

A lineáris regressziós analízis szignifikáns korrelációt mutatott a Lundh-teszt és a széklet elasztáz-meghatározás között krónikus pancreatitises betegekben ($r = -0{,}58$, $p = 0{,}004$).

Megbeszélés

A pancreas exocrin funkciójának exact mérésére direkt és indirekt eljárások szolgálnak (8, 16). Az indirekt (terheléses) tesztek elve az, hogy a betegnek valamely pancreasenzim szubsztrátját adjuk be per os és a szubsztrátbontás mértékéből következtetünk a hasnyálmirigy funkciójára. Az indirekt eljárások kevésbé érzékeny mutatói a pancreasfunkciónak, mert az egyes enzimek termelése nem jellemzi pontosan az acinussejtek teljes enzimszintetizáló és szekréciós kapacitását. Ráadásul a felszívódási zavarok, valamint a máj és a vese betegségei is gyakran álpozitív eredményt okozhatnak. Ezért önállóan egyik indirekt teszt sem alkalmas szűrővizsgálatra, kombinálásukkal azonban (pl. lipiodol + keményítő terhelés v. PABA-teszt) a szűrővizsgálat érzékenysége 90% fölé vihető krónikus pancreatitisben (13, 14, 16, 18, 23, 25).

1. táblázat: A vizsgálatban részt vevő betegek jellemzői

	Exokrin pancreas-elégtelenség foka		Egyéb gasztrointesztinális betegség
	súlyos	enyhe	
Betegek száma	14	7	14
Életkor	33–61	31–58	29–56
Nem (férfi/nő)	12/2	5/2	8/6
Krónikus alkoholizmus (igen/nem)	12/2	4/3	0/14
Pancreas-meszesedés (igen/nem)	12/4	3/4	0/14
Diabetes mellitus (igen/nem)	11/3	2/5	0/14
Pancreas-műtét (igen/nem)	5/9	0/7	0/14

2. táblázat: A széklet elasztáz-vizsgálat diagnosztikus értéke krónikus pancreatitisben

Exokrin pancreas-elégtelenség	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	–PÉ %)	+PÉ (%)	Hatékonyság (%)	Elasztáz-szint (µg/g széklet) kontroll: 468,0 ± 94 (n = 14)
Enyhe (n = 7)	42,8	92,8	75,0	76,5	76,2	267,3 ± 72
Súlyos (n = 14)	85,7	92,8	92,3	86,6	89,3	72,1 ± 11
Összesen	71,4	92,8	88,2	81,2	83,7	–

PÉ: prediktív érték; $\bar{x} \pm$ S. E.

A krónikus pancreatitis exokrin funkciójának jellemzésében az arany standard a szekretin-pankreozymin, ill. a Lundh-teszt, ahol secretagogok, ill. a próbaétel hatására termelődő pancreasszekrétum volumenét és enzimaktivitását mérjük (12, 17). A direkt (szondás) vizsgálatok igen érzékenyek és specifikusak, de a szonda duodenumban juttatása röntgenkontrollt igényel, a frakciókban leszívott duodenumnedv vizsgálata munka- és költségigényes laboratóriumi feladat. Így ezen pancreasfunkciós próbák beállítására csak speciális gasztroenterológiai centrumok vállalkozhatnak (16).

Az elasztáz-1 enzim emberre és a pancreasra abszolút specifikus protein. Az intesztinális transzport során nem emésztődik, ezért a székletben 5–6-szorosára emelkedik a koncentrációja a duodenumnedvhez képest (22). Az enzimszubsztitúciós terápia az elasztáz-meghatározás eredményét nem befolyásolja (22). A széklet elasztáz-1 meghatározása során a pancreasban termelődő enzim közvetlen mérését végezzük, ezért a módszer direkt pancreasfunkciós vizsgálatnak tekinthető. Bár az enzim koncentrációja ELISA-módszerrel nagy pontossággal mérhető, mégis – a direkt szondás vizsgálatoktól eltérően – a pancreas által termelt számos enzim közül csak egy kerül meghatározásra (22). Ennek következménye lehet, hogy az elmúlt években a krónikus pancreatitises betegekben végzett széklet elasztáz-vizsgálat diagnosztikus értékére vonatkozó eredmények jelentős eltérést mutattak. *Stein és mtsai* 29 beteg vizsgálata alapján a módszer szenzitivitása az enyhe és súlyos pancreaselégtelenségben 88 és 96%, míg a specificitása 94% volt (21). *Löser és mtsai* 44 krónikus pancreatitises betegben a vizsgálat érzékenységét enyhe exokrin pancreas-elégtelenségben 63%-nak, középsúlyos és súlyos esetben 100%-nak, specificitását 93%-nak találta (11). A fenti eredményekkel szemben több szerző az enyhe exokrin pancreas-elégtelenségben szenvedő betegekben a vizsgálat érzékenységét lényegesen alacsonyabbnak mérte. Így *Dominguez-Munoz és mtsai* 20 krónikus pancreatitises betegben a vizsgálat szenzitivitását enyhe exokrin pancreas-elégtelenségben 0%-nak, súlyos elégtelenségben 100%-nak, specificitását 83%-nak találta (5). Eredményük alapján a vizsgálat az enyhén beszűkült pancreasfunkció detektálására nem alkalmas. *Amman és mtsai* 14 krónikus pancreatitises betegben végzett vizsgálata alapján a módszer érzékenysége az enyhe exokrin pancreas-elégtelenségben 43%, a súlyosban 100%, a specificitása 29% volt (2). *Lankisch és mtsai* eredményei alapján a széklet elasztáz-vizsgálat szenzitivitása az enyhe exokrin pancreas-elégtelenségben 40%, a középsúlyosban 33% és a súlyosban 82%, specificitása 94% volt (10).

Vizsgálatunkban a módszer szenzitivitását 71,4%-nak, a specificitását 92,8%-nak találtuk az összes krónikus pancreatitises betegünkben. A vizsgálat érzékenysége és specificitása ily módon lényegesen nem különbözött az eddig használt indirekt pancreasfunkciós vizsgálatok eredményeitől (13, 14, 16, 18, 23, 25). A 21 krónikus pancreatitises betegben a Lundh-teszt és a széklet elasztáz eredményei alapján számított korreláció szignifikánsnak bizonyult, ami arra utalhat, hogy az elasztázvizsgálat helyettesítheti a szondás vizsgálatot. Abban az esetben azonban, ha a betegeket a Lundh-teszt eredménye alapján enyhe és súlyos exokrin funkciókieséssel járó csoportokra osztottuk, a vizsgálat diagnosztikus értéke jelentős eltérést mutatott. Az enyhe exokrin pancreaselégtelenséggel járó betegcsoportban a szenzitivitás, a pozitív, ill. negatív prediktív érték, a hatékonyság jóval alacsonyabbnak bizonyult mint a súlyos csoportban, ezért a vizsgálat ebben a betegcsoportban nem tűnik alkalmasnak az exokrin funkció korrekt jellemzésére. Úgy tűnik tehát, hogy – feltehetően a nem párhuzamos enzimszekréció jelensége miatt – egyetlen enzim mégoly pontos meghatározása sem elegendő az enyhe pancreasfunkciós eltérés kimutatására (1). A súlyos pancreaselégtelenségben szenvedő betegekben mért magas szenzitivitás, pozitív és negatív prediktív érték, hatékonyság alapján a vizsgálat diagnosztikus értéke igen jó.

Eredményeinket összegezve megállapítható, hogy a széklet elasztáz meghatározása alkalmas módszer az exokrin pancreas súlyos elégtelenségének a detektálására, de nem elég érzékeny az enyhén károsodott pancreasfunkció kimutatására. Ezt mutatja az is, hogy szűrővizsgálatként alkalmazva a módszer érzékenysége 71%-os, tehát meglehetősen nagy az álnegatív esetek száma. A vizsgálat diagnosztikus érzékenysége indirekt vizsgálatokkal kombinálva feltehetőleg tovább növelhető. Az enyhe pancreas-elégtelenségben szenvedő betegcsoportban, ha a klinikai kép és a képalkotó vizsgálatok krónikus pancreatitisre utalnak, a továbbiakban is a szondás pancreasfunkciós vizsgálatok elvégzését javasoljuk.

Köszönetnyilvánítás: Ezúton mondunk köszönetet Fuksz Zoltánné asszisztensnek a laboratóriumi mérések elvégzéséért és a BASF Hungaria Kft. Knoll Diviziónak az ELISA kit megvásárlásához nyújtott támogatásáért.

IRODALOM: 1. *Adelson, J. W., Miller, P. E.:* Heterogeneity of the exocrine pancreas. Am. J. Physiol., 1989, *256,* G817–G825. – 2. *Ammann, S. T., Bishop, M., Curington, C. és mtsa:* Fecal pancreatic elastase 1 is inaccurate in the diagnosis of chronic pancreatitis. Pancreas, 1996, *13,* 226–230. – 3. *DiMagno, E. P.:* A perspective on the use of tubeless pancreatic function tests in diagnosis. Gut, 1998, *43,* 2–3. – 4. *DiMagno, E. P., Go, V. L. W., Summerskill, W. H. J.:* Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. N. Engl. J. Med., 1973, *288,* 813–815. – 5. *Dominguez-Munoz, J. E., Hieronymus, C., Sauerbruch, T. és mtsa:* Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. Am. J. Gastroenterol., 1995, *90,* 1834–1837. – 6. *Glasbrenner, B., Schon, A., Klatt, S. és mtsai:* Clinical evaluation of the faecal elastase test in the the diagnosis and staging of chronic pancreatitis. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1996, *8,* 1117–1120. – 7. *Katschinski, M., Schirra, J., Bross, A. és mtsai:* Duodenal secretion and fecal excretion of pancreatic elastase-1 in healthy humans and patients with chronic pancreatitis. Pancreas, 1997, *15,* 191–200. – 8. *Lankisch, P. G.:* Function tests in the diagnosis of chronic pancreatitis. Int. J. Pancreatol., 1993, *14,* 9–20. – 9. *Lankisch, P. G., Seidensticker, F., Otto, J. és mtsai:* Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis. Pancreas, 1996, *12,* 149–152. – 10. *Lankisch, P. G., Schmidt, I., König, H. és mtsai:* Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. Gut, 1998, *42,* 551–554. – 11. *Löser, C., Möllgaard, A., Fölsch, U. R.:* Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. Gut, 1996, *39,* 580–586. – 12. *Lundh, G.:* Pancreatic exocrine function in neoplastic and inflammatory disease: a simple and reliable new test. Gastroenterol., 1962, *42,* 275–280. – 13. *Pap Á., Berger Z., Varró V.:* A Lipiodol-próba értéke pancreas betegségekben. Orv. Hetil., 1978, *19,* 749–781. – 14. *Pap Á., Varró V.:* Újabb pancreas funkciós próbák I. ALTAB-teszt (PABA-teszt). Magy. Belorv. Arch., 1983, *36,* 309–312. – 15. *Pap Á.:* Krónikus pancreatitis. In Gastroenterologia. Szerk.: Varró V. Budapest, Medicina Könyvkiadó, 1997, 623–636. old. – 16. *Pap Á.:* A pancreas diagnosztikája. In Gastroenterologia. Szerk.: Varró V. Budapest, Medicina Könyvkiadó, 1997, 593–598. old. – 17. *Pap Á., Berger Z., Varró V.:* Összehasonlító vizsgálatok secretin-, pancreozymin- és Lundh-próbával. Orv. Hetil., 1981, *122,* 623–628. – 18. *Pap, Á., Berger, Z., Varró, V.:* Tubuless pancreatic function test used in combination for screening of pancreatic disease. Acta. Med. Hung., 1986, *43,* 39–43. – 19. *Raimondo, M., DiMagno, E. P.:* Chronic pancreatitis. Curr. Op. Gastroenterol., 1997, *13,* 386-391. – 20. *Steer, M. L., Waxman, I.,*

Freedman, S.: Chronic pancreatitis. N. Engl. J. Med., 1995, *332,* 1482–1490. – 21. *Stein, J., Jung, M., Sziegoleit, A. és mtsai:* Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new non-invasive test of pancreatic function. Clin. Chem., 1996, *42,* 222–226. – 22. *Sziegoleit, A., Krause, E., Klör, H. U., és mtsai:* Elastase 1 and chymotrypsin B in pancreatic juice and feces. Clin. Biochem., 1989, *22,* 85–89. – 23. *Takács T., Pap Á., Varró V.:* Újabb pancreas funkciós próbák II. A szérum izoamiláz meghatározás. Magy. Belorv. Arch., 1986, *39,* 198–202. – 24. *Vecchio, T. J.:* Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations. N. Engl. J. Med., 1966, *274,* 1171–1173. – 25. *Wittmann T., Pap Á., Varró V.:* A keményítő terhelés értéke a pancreas funkcionális diagnosztikájában. Magy. Belorv. Arch., 1977, *30,* 330–334. – 26. *Zar, J. H.:* Biostatistical analysis. 2nd ed. Englewood Cliffs, New Jersey, Prentice Hall, 1984.

(Czakó László dr., *Szeged,* Pf.: 469. 6701)

Urbancsek János–Papp Zoltán: **Nőgyógyászati endokrinológia**

Az elmúlt évtizedekben a hormonok elválasztásával, koncentrációjával, metabolizmusával, illetve hatásmechanizmusával kapcsolatos tudnivalók megsokszorozódtak, így az e szakterület tudásanyagának elsajátítása nemcsak a nőgyógyászok fontos feladata, hamen az endokrinológusoknak, belgyógyászoknak, háziorvosoknak is folyamatosan tájékozódniuk kell e területen a legújabb ismeretekről. Ebben segít a szerzőpáros kiváló kötete, amely e tárgykörben 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 különösen 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 Springer Böngészdében, a Múzeum utca 9. szám alatt,** továbbá a **Springer-hálózat további árusítóhelyein (a Springer Kuckóban, Budapesten a Kapás utca 22-ben és a Springer Pavilonban, a Kútvölgyi út 4-ben, Kecskeméten, a Könyv Shopban, 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 99/34.)

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

Hepatitis C súlyos relapsusa májátültetés után. Sikeres kezelés interferon-α és ribavirin kombinációval

Telegdy László dr.[1], Görög Dénes dr.[2], Horányi Margit dr.[3], Schaff Zsuzsa dr.[4]

Szent László Kórház, Budapest, (főigazgató: Rapi Katalin dr.)[1]
Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, Transzplantációs Klinika (igazgató: Perner Ferenc dr.)[2]
Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet (főigazgató: Petrányi Győző dr.)[3]
Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, I. sz. Pathologiai és Kísérleti Rákkutató Intézet (igazgató: Szende Béla dr.)[4]

38 éves férfi HCV okozta cirrhosis hepatis végstádiumában májátültetésen esett át. 3 hónappal később súlyos cholestasis, jelentős GPT-emelkedés és a HCV RNS titer 1500%-os emelkedése lépett fel. A rejectio gyanúja miatt végzett májbiopszia lelete akut hepatitis jeleit mutatta. 6 hónapos heti 3-szor adott 3 ME interferon-alfa2b és napi 800 mg ribavirin mellett az icterus megszűnt, a GPT normalizálódott, a HCV RNS titer a transzplantáció előtti érték alá csökkent, a májbiopszia enyhe aktivitású krónikus hepatitist és kezdődő fibrosist mutatott. Fenntartó ribavirin kezelés mellett állapota másfél év óta kielégítő, könnyű fizikai munkát végez. A szerzők tárgyalják a HCV infectio relapsusának veszélyét, a rejectiótól való elkülönítés nehézségeit és a kombinált interferon-α – ribavirin kezelés lehetőségeit e speciális betegcsoportban.

Kulcsszavak: hepatitis C, májtranszplantáció, interferon-α, ribavirin

Severe reactivation of HCV hepatitis after liver transplantation. Successful treatment with interferon α2b and ribavirin. A 38-year-old, male patient, with end-stage HCV cirrhosis, underwent liver transplantation (OLT). After a sufficient recovery a rapid elevation of ALT and profound jaundice developed 3 months after OLT, together with a 15-fold rise of pre-transplant HCV RNS level. Liver biopsy was carried out, histology excluded rejection and signs of acute hepatitis were observed. Interferon α2b 3 MU TIW and ribavirin 800 mg/day resulted in normalization of ALT, se. bilirubin and decrease of viral load by 90 per cent at the 3rd month of treatment. Improvement of hepatitis and no rejection was shown by control histology. A 6-month combination therapy followed by continuous ribavirin monotherapy maintains a permanent good condition with normal ALT, no icterus, a continuously low HCV RNA level and a mild chronic hepatitis with fibrosis in the liver histology 18 months after OLT. Danger of HCV reactivation after OLT, difficulties of diagnosis, interactions of immunostimulant and immunosuppressive drugs, advantages of combination therapy are discussed.

Key words: hepatitis C, liver transplantation, interferon alfa, ribavirin

A hepatitis C vírus (HCV) okozta májcirrhosis világszerte a májtranszplantáció leggyakoribb indikációja (4). Májátültetés után a HCV viraemia persistál és az esetek 90%-ában megbetegíti a graftot (8). Az orthotop májtranszplantáció (OLT) után 4 éven belül (23 nap–4 év, átlag 4 hónap lappangás után) a recipiensek 75%-ában a graftban akut lobularis hepatitis alakul ki, melyet a HCV titer jelentős emelkedése kísér (3, 22). Ritkán súlyos cholestaticus hepatitis zajlik, mely a korai akut rejectio klinikai képéhez hasonlít (21). Az akut C-hepatitis 60%-ban krónikus hepatitisbe megy át és mintegy 8%-ban 5 éven belül cirrhosisba progrediál, ami a graft elvesztéséhez vezethet (4, 9, 12, 19, 22). A retranszplantáció túlélési esélyei csekélyek (12).

Az immunkompetens egyének krónikus C-hepatitisében az interferon-α monoterápia (az alkalmazott dózis nagyságától és a kezelés tartamától függően) mintegy 20–40%-ban tartós gyógyulást (komplett biokémiai és virológiai remissziót) eredményez (6, 15), míg az immunszuppresszió alatt álló májtranszplantáltaknál hatástalan (25), sőt az allograft rejectióját indukálhatja (7, 17, 27, 28). A ribavirin (szintetikus guanozin-analóg, 26) önmagában alkalmazva poszttranszplantációs C-hepatitisben csökkenti a GPT-t, de nem befolyásolja a HCV-szintet és a kórlefolyást (1, 9); éppúgy, mint ép immunitású betegekben (5). Az interferon-α és a ribavirin kombinációja a krónikus C-hepatitis kezelésében áttörést jelentett. *Poynard* (18) több mint 800 beteget értékelő összefoglaló közleménye szerint a kombinált kezelés végén a biokémiai remisszió 71%-os, a HCV RNS negativitás 52%-os volt, és ez az eredmény a kezelés után 6 hónappal 52%-ban, ill. 43%-ban tartósnak bizonyult. *Bizollon és mtsai* (2) vizsgálatai arra utalnak, hogy ez a kombináció a transzplantáció utáni recurrens HCV-hepatitisben is eredményesen alkalmazható a rejectio fokozott veszélye nélkül.

Esetismertetés

A 38 éves férfi krónikus C-hepatitisét 1993-ban fedeztük fel, a májbiopszia szöveti képe ekkor már torzult szerkezetű májban zajló nagy gyulladásos aktivitást mutatott. A beteg 1993 és 1995 között ismételt interferon-α kezelésekben részesült, melyekre nem reagált, HCV RNS pozitív maradt (bDNA Chiron 8,5

MEQ/ml, cut-off: 0,2), klinikai állapota fokozatosan progrediált. Persistáló icterus, fogyás miatt 1996-ban néhány hónapig corticosteroiddal kísérleteztünk, szintén eredmény nélkül. Ascites, nyelőcső-varicositas, emelkedő icterus megjelenésekor a szteroidkezelést is felfüggesztettük és a beteg a májtranszplantációs várólistára került (Se. bilirubin 125,8 µmol/l, GPT 160 U/l, HCV RNS 6,0 MEQ/ml). 1997 júniusában májtranszplantáció történt, majd két hét múlva fulminans rejectio okozta graftelégtelenség miatt retranszplantációban részesült. Immunszuppresszió: cyclosporin A, methylprednisolon, mycophenolate mofetil (MMF). Műtét után veseelégtelenség, pleuralis folyadékgyülem jelentkezett, haemodialysis és tracheotomia, átmeneti gépi lélegeztetés történt, majd a második graft kielégítően funkcionált, az icterus megszűnt, a GPT normalizálódott, a virustiter változatlan volt. Hat héttel a retranszplantáció után a choledochus anastomosis részleges necrosisa miatt Kehr-drain behelyezés történt. A 3. hónapban masszív cholestasis jelentkezett, se. bilirubin 630 µmol/l, GPT 280 U/l, ALP 1300 U/l, HCV RNS 90,16 MEQ/ml-re emelkedett. A vizsgálatok (angiographia, UH, cholangiographia) epeúti stenosist, vascularis szövődményt kizártak, a percutan májbiopszia a cellularis rejectio gyanúját is felvetette, de elsősorban akut lobularis hepatitis és súlyos cholestasis képét látta (a portalis terekben dominálóan lymphoid infiltratio, intralobularis, focalis és egysejtes májsejtnecrosisok, intracytoplasmaticus és canalicularis cholestasis). A rejectióra jellemző markerek (endotheliitis, epeútvesztés) nem voltak jelen. Szteroid-lökéskezelés (napi 3 × 1 g methylprednisolon 3 napon át) változást nem hozott. Az 1500%-os vírustiter-emelkedés alapján recurrens HCV hepatitist feltételezve heti 3 × 3 ME interferon-alfa2b és napi 800 mg ribavirin adását kezdtük. Leukopenia miatt az interferon adagját csökkenteni kellett, majd az immunoszuppresszív kezelés változtatásával (MMF elhagyása) a fehérvérsejtszám rendeződött és a kezelés folytatható volt. A kezelés 3. hónapjában a GPT 96 U/l, a HCV RNS 7,0 MEQ/ml-re csökkent, a se. bilirubin átmeneti csökkenés (28 µmol/l) után újra emelkedett, az ALP nem változott és insulin-dependens diabetes mellitus alakult ki. Az ekkor megismételt májbiopszia a gyulladásos aktivitás csökkenését, de a kis epeutak sorvadását és kezdődő fibrosist talált. Krónikus rejectio gyanúja miatt a beteg újra transzplantációs várólistára került, közben a kombinált antiviralis kezelést folytattuk és az immunoszuppresszív kezelésben is változás történt: a cyclosporin A-t tacrolimusra (FK 506) cseréltük. A 6. hónapban a se. bilirubin és a GPT normalizálódtak, a beteg panaszmentessé vált, hízni kezdett, a HCV RNS tovább csökkent (3,2 MEQ/ml). A kontroll májbiopszia enyhe aktivitású krónikus hepatitist, mérsékelt fibrosist, steatosist, haemosiderosist és epeút-proliferatiót talált, rejectióra utaló jelet már nem. A transzplantációs várólistáról végleg levettük. A 6 hónapos kombinált kezelés után ribavirin napi 800 mg fenntartó kezelésben részesítjük, emellett másfél évvel a transzplantáció után életminősége kielégítő, könnyű munkát végez. A diabetes mellitus insulinnal jól kontrollálható. Fenntartó kezelése: tacrolimus, methylprednisolon, ursodesoxycholsav.

Megbeszélés

Az interferon széles spektrumú antiviralis hatását a T-lymphocyták aktiválása révén fejti ki, miközben minden sejten komplex immunmoduláns hatást fejt ki, többek között a hepatocyta membránján fokozza a HLA expressiót (17). Szervtranszplantáció esetén interferál az immunoszuppresszív kezeléssel, ezáltal rejectiót indukálhat, mint ahogy az néhány esetben be is következett (7, 19, 27). A ribavirin antiviralis hatását feltehetőleg az RNS-dependens RNS-polymerase gátlása révén fejti ki, a nucleosid-synthesissel interferál főleg a flavivírusok esetén (16). Ugyanakkor több szinten gátolja a Th1/Th2 cytokin termelését, ezzel kifejezett gyulladásgátló és immunmoduláns hatással rendelkezik (16). Ez magyarázza, hogy kivédi az interferon rejectiót fokozó hatását. *Bizollon és mtsai* (2) 21 kombinált kezelésben részesült betege közül egynél sem lépett fel rejectio. Bár a vírus-clearance csak 5 betegnél bizonyult tartósnak, a kombinált kezelés után alkalmazott ribavirin-monoterápia valamennyi betegen tartósan alacsony vírustitert tartott fenn, mely mellett a krónikus hepatitis nem progrediált. A betegek a kezelést jól tolerálták, a fenntartó kezelésre valószínűleg folyamatosan szükség van. A ribavirin leggyakoribb mellékhatása, a dózisdependens haemolyticus anaemia (10), csak elvétve jelentkezett, esetünkben az alkalmazott dózis mellett ezt nem észleltük. A diabetes mellitus kialakulásához az interferon mellett a corticosteroid kezelés is hozzájárulhatott.

Mind klinikailag, mind szövettanilag gondot okozhat a rejectio és a recurrens HCV-okozta hepatitis elkülönítése, mivel egymás tüneteit utánozhatják (13). A döntés fontos, mert a beindult rejectiót az interferonkezelés felgyorsítja, a rejectio kezeléseként adott immunszuppresszios lökés pedig a HCV replicatiót fokozza (23). A krónikus HCV-hepatitis szöveti jellegzetességei jól ismertek (14, 24). A pathologus felelősségteljes döntéséhez megfelelő nagyságú, legalább 20 portalis teret tartalmazó szövetminta szükséges, így nemegyszer rebiopsziára is sor kerül. A portalis tér sejtes infiltrációjában aktivált lymphocyták, eosinofil granulocyták jelenléte rejectio, lymphoid aggregátumok, folliculusok jelenléte HCV-reaktiváció mellett szól. A kis epeutak cholangitise rejectióban mindig jelen van és kifejezett, hepatitisben is gyakran látható, de enyhe formában. Endotheliitis a rejectióra jellemző, hepatitisben ritka. Foltos májsejtnecrosis és lobularis gyulladás rejectióban szokatlan és minimális, hepatitisben gyakori. A szöveti képen kívül figyelembe kell vennünk, hogy akut rejectio az OLT után két hónapon belül, C-hepatitis inkább 2 hónapon túl várható. Ha kétségeink vannak, helyesebb antirejectiós kezelést alkalmazni, és várakozni, mint a korai – és kétséges kimenetelű – antiviralis kezeléssel veszélyeztetni a graftot.

Esetünk is alátámasztja, hogy az OLT után jelentkező HCV-hepatitis súlyos formáját, mely a graft elvesztésével fenyeget, érdemes interferon-α és ribavirin kombinált kezelésben részesíteni. A transzplantált, immunoszuppresszív kezelésben részesülő betegen az optimális dozírozásra, a gyógyszer-interakciókra fokozottabban kell figyelni, mint az immunkompetens betegek esetében. Fontos a rejectiótól való elkülönítés, a májbiopszia és a vírusdiagnosztika alapvető a kezelés indikációjának felállításakor.

Köszönetnyilvánítás: A kezeléshez szükséges interferon-alfa2b-t a Schering-Plough (Kenilworth, NJ, USA), a ribavirint az ICN Pharmaceuticals (Costa Mesa, CA, USA) biztosította, melyért a cégeknek köszönetünket fejezzük ki.

IRODALOM: 1. *Bizollon, T., Durcerf, C., Trepo, C.:* New approaches to the tratment of hepatitis C virus infection after liver transplantation using ribavirin. J. Hepatol., 1995, *2,* 22–25. – 2. *Bizollon, T., Palazzo, U., Durcerf, C. és mtsai:* Pilot study of the combination of interferon-alfa and ribavirin as therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. Hepatology, 1997, *26,* 500–504. – 3. *Chazouilleres, O., Kim, M., Combs, C. és mtsai:* Quantitation of hepatitis C virus RNS in liver transplant recipients. Gastroenterology, 1994, *106,* 994–999. – 4. *Detre, K. M., Belle, S. H., Lombardo, M.:* Liver transplantation for chronic hepatitis. Viral. Hep. Rev., 1996, *2,* 219–228. – 5. *DiBiseglie, A. M., Shindo, M., Fong, T. L. és mtsai:* A pilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Hepatology, 1992, *16,* 649–654. – 6.

Fehér J., Lengyel G. és mtsai: Interferon alfa2b kezelés hatása chronicus C-hepatitisen. Orv. Hetil., 1996, *137,* 1179–1185. – 7. *Feray, C., Samuel, C., Gigou, M. és mtsai:* An open trial of interferon alfa recombinant for hepatitis C after liver transplantation, antiviral effects and risk of rejection. Hepatology, 1995, *22,* 1084–1089. – 8. *Freeman, R. B., Tran, S., Lee, Y. M.:* Serum hepatitis C RNS titers after liver transplantation are not correlated with immunosuppression or hepatitis. Transplantation, 1997, *63,* 171–172. – 9. *Gane, E. J., Portmann, B. C., Naomuov, N. V. és mtsai:* Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. N. Engl. J. Med., 1996, *334,* 815–820. – 10. *Gane, E. J., Tibbs, C. J., Ramage, J. K. és mtsai:* Ribavirin therapy for hepatitis C infection following liver transplantation. Transplant. Int., 1995, *8,* 61–64. – 11. *Gupta, S. D., Hudson, M., Burroughs, A. K. és mtsai:* Grading of cellular rejection after orthotopic liver transplantation. Hepatology, 1995, *21,* 46–57. – 12. *Johnson, M. W., Washburn, W. K., Freeman, R. B. és mtsai:* Hepatitis C viral infection in liver transplantation. Arch. Surg., 1996, *131,* 284–291. – 13. *Knoop, M., Bechstein, W. O., Blumhardt, G. és mtsai:* Recurrent hepatitis C infection after orthotopic liver transplantation. Transplant. Proceed., 1995, *27,* 1208–1210. – 14. *Lefkowich, J. H., Apfelbaum, T. F.:* Non A, non B hepatitis: characterization of liver biopsy pathology. J. Clin. Gastroenterol., 1989, *11,* 225–232. – 15. *Pár, A., Gervain, J., Gógl, Á.:* Hepatitis C virus infection: pathogenesis, diagnosis and treatment. Scand. J. Gastroenterol., 1998, 33 Suppl. *228,* 107–114. – 16. *Patterson, J. L., Fernandez-Loisson, R.:* Molecular mechanism of action of ribavirin. Rev. Infect. Dis., 1990, *12,* 1139–1146. – 17. *Peter, S. M.:* Mechanisms of action of interferon. Semin. Liver Dis., 1989, *9,* 235–239. – 18. *Poynard, T., International Hepatitis Interventional Therapy Group:* Randomized trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet, 1998, *352,* 1426–1432. – 19. *Samuel, D., Feray, C., Bismuth, H.:* HCV infection and liver transplantation. Acta Gastroenterol. Belg., 1997, *60,* 214–216. – 20. *Schaff Zs., Lotz G., Jármay K.:* A virushepatitisek patológiája és patogenezise. Orv. Hetil., 1997, *138,* Suppl., 1459–1461. – 21. *Schluger, L. K., Min, A., Wolf, D. C. és mtsai:* Severe recurrent cholestatic hepatitis following ortohotopic liver transplantation. Gastroenterology, 1994, *106,* A978. – 22. *Shah, G., Demetris, A. J., Gavaler, J. S. és mtsai:* Incidence, prevalence and clinical course of hepatitis C following liver transplantation. Gastroenterology, 1992, *103,* 323–324. – 23. *Shiftman, M. L., Contos, M. J., Luketic, V. A. és mtsai:* Biochemical and histologic evaluation of recurrent hepatitis C following orthotopic liver transplantation. Transplantation, 1994, *57,* 526–532. – 24. *Snover, D. C., Freese, D. K., Sharp, H. L. és mtsai:* Liver rejection: an analysis of the use of biopsy in determining outcome of rejection. Am. J. Surg. Pathol., 1987, *11,* 1–10. – 25. *Vargas, V., Charco, R., Castells, L. és mtsai:* Alfa-interferon for acute hepatitis in liver transplant patients. Transplant. Proc., 1995, *27,* 1222–1223. – 26. *Witkowski, J. T., Robins, R. K., Sidwell, R. W., Simon, L. N.:* Design, synthesis and broad spectrum antiviral activity of 1-b-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides. J. Med. Chem., 1971, *15,* 1130–1154. – 27. *Wright, H. I., Gavaler, J. S., Van Thiel D. H.:* Preliminary experience with alfa-2b interferon therapy of viral hepatitis C in liver allograft recipients. Transplantation, 1992, *53,* 121–124. – 28. *Wright, T. L., Combs, C., Kim, M. és mtsai:* Interferon alfa therapy for hepatitis C infection following liver transplantation. Hepatology, 1994, *20,* 773–779.

(Telegdy László dr., *Budapest,* Gyáli út 5–7. 1097)

Marik, P. E.: **Intenzív terápiás zsebkönyv**

Jelen kötet tömörségével, pontokba foglalt szerkezetével, algoritmusaival kiválóan alkalmas arra, hogy gyors információkkal szolgáljon az orvosnak, elsősorban a betegágy mellett, a mindennapos klinikai munka közben. Fontosabb fejezetei: Légzőrendszer, Cardiovascularis rendszer, Metabolikus és endokrin problémák az intenzív osztályon, Gastrointestinalis rendszer, Neurológia, Fertőző betegségek, Egyéb intenzív terápiával kapcsolatos kérdések. A művet *Diószeghy Csaba dr.* fordította.
Ár: 2950,– Ft

A kötet kapható a kiadó megújult boltjában, a **Springer Böngészdében,** Budapesten a **Múzeum utca 9.** szám alatt, továbbá a Springer-hálózat további árusítóhelyein (a **Springer Kuckóban,** Budapesten **a Kapás utca 22-ben és a Springer Pavilonban, a Kútvölgyi út 4-ben,** Kecskeméten, **a Könyv Shopban, a Kőhíd utca 17-ben.**)

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

Springer

Megrendelőlap
(OH 99/34.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem a *Marik:* **Intenzív terápiás zsebkönyv** című könyvet ..... példányban, 2950 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

A Springer Orvosi Kiadó kínálatából

Hoffbrand–Pettit: **A klinikai haematologia alapjai**

A Blackwell Science kötetének magyar fordítása összefoglalja mindazt, amit ma tudnunk kell a hematológiáról. A molekurális biológia, immunológia és élettan rohamos fejlődésével kibővültek a vérsejtképzés, leukaemogenezis, immungenetika, antenatalis diagnózis és haemoglobinopathiák fejezetei. A vérképzőszervi betegségek terápiájának gyors fejlődése indokolta az allogén és autológ csontvelő-átültetés, növekedési faktorok, kemoterápia és thrombolysis kérdéseinek részletesebb tárgyalását. A könyv végén a Magyarországon gyakran alkalmazott gyógyszerek indexe és részletes tárgymutató található.
Ár: 4900,– Ft

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

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

Köves Péter (szerk.): **Az obstruktív alvási apnoe szindróma**

Századunk derekán az alváskutatás fejlődése nyomán egyre inkább előtérbe került az alvás biológiai szerepének vizsgálata. Az alvásgyógyászat egyik legfontosabb területe az alvási apnoe tünetegyüttese, amely a populáció 2–4%-át érinti. Jelentős szerepet játszik a dementia és a hypertonia epidemiológiájában, valamint az elalvásos balesetek számának növekedésében. Felismerése és korai diagnózisa jelentős kivizsgálási és kezelési költséget takarít meg, és az érintett populáció állapotának romlását is megelőzheti.
E könyv multidiszciplináris megközelítéssel mutatja be az alvási apnoe szindrómát. A neurológus, pulmonológus, fül-orr-gégész, fogász és belgyógyász társszerzők leírták a diagnosztikus és terápiás kérdéseket és teendőket. Az érintett szakmák mellett e könyvet haszonnal forgathatják a háziorvosok, a munkaegészségüggyel foglalkozók és a medikusok.
Ár: 1590,– Ft

Petri Gizella: **Fitoterápia az orvosi gyakorlatban**

Az utóbbi időkben a „szintetikus" gyógyszerek mellett egyre nagyobb szerepet kapnak a gyógyításban a gyógynövénykészítmények. Ezek többnyire gyógytermékek, amelyek hatóanyagai nem vagy alig toxikusak, hosszú távon is alkalmazhatók, egymással jól kombinálhatók. Jelen művében a szerző a klinikum oldaláról vizsgálja és mutatja be a gyógynövényeket, a belőlük készült fitofarmakonok hasznát, hasznosíthatóságát. Gyógynövények regisztrált gyógyszerkénti, valamint gyógytermékként való felhasználását, hatásos teakészítmények receptúráit foglalja össze minden fitoterápiát folytató, illetve iránta érdeklődő szakember számára.
Ár: 2200,– Ft

Megrendelőlap
(OH 99/34.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az alábbi köteteket:

..... példányban, ... Ft/db áron,
..... példányban, ... Ft/db áron,
..... példányban, ... Ft/db áron,
..... példányban, ... Ft/db áron.

A megrendelő neve: .....
Címe: .....
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

A Tolna megyei 1739–1740. évi pestisjárvány

A Rákóczi-szabadságharc után Tolna megye népesedésének alakulásában két dolog játszott szerepet: a németek betelepítése és a hozzá kapcsolódó pestis. A járvány nagy veszteséggel járó következménye miatt a betelepítés majdnem az egész századra elhúzódott.

Az újonnan jött németeknek nélkülözéssel és eddig nem ismert járványos betegségekkel kellett szembenézni. Így Tevelen az 1712–1714 között jött 107 családból 1720-ra 22 maradt meg. A többi meghalt vagy elköltözött. Nyilván ezek a megpróbáltatások is szerepet játszottak abban, hogy a pestis a megyének azon a részén okozott járványt, ahol németek laktak. Ez a betegség által érintett helységek közel $^3/_4$ részét tette ki.

A pestis 1737-ben jelentkezett Erdélyben, ahová a török Oláhországból (Havasalföld Olton túli része) a császári katonák hurcolták be a török–osztrák háború (1737–1739) kezdeti időszakában. 1738-ban a járvány gyorsan terjedt. A Helytartótanács a pestis elleni védekezés központi irányítására egészségügyi bizottságot hozott létre, amely a Tiszán és a Dunán a réveknél záróvonalat létesített július 1-jén. Szeptember 14-én az akkor még a Duna túloldalán fekvő Bogyiszló lakói arra kérték a megyét, hogy engedjék át őket a folyón a szekszárdi és a decsi szőlőjük leszüretelésére. Az engedélyt meg is kapták, de már szeptember 21-én a Helytartótanács felhívta Baranya, Tolna, Somogy megyék hatóságainak figyelmét arra, hogy csak azokat engedhetik át a területükön, akik a szalánkeméni vagy a pétervárади vesztegzáron átestek. Ennek fontosságát bizonyította *Garelli* egészségügyi főtanácsos véleménye is, aki azt írta, hogy a pestis ellen gyógyszer nincs, csak a vesztegzár és más egészségügyi intézkedések hatásosak. December 14-én *Vassy Tóbiást,* a megye Dunaföldváron székelő egészségügyi biztosát és a megyei embereket megvádolták azzal, hogy nem tartják be az előírásokat: útlevél nélkül hajót engedtek át Pest felé, civileknek és katonáknak engedélyezték, hogy a révnél átkeljenek. Egy ilyen eset a Fejér megyei alispánnak is tudomására jutott, mert ezek az emberek megjelentek megyéje területén. A Hegytartótanács 1739. január 13-án *Vassyt* tevékenységéért enyhe megrovásban részesítette. „Mondják meg Vassynak, hogy engedélyezése szabálytalan".

A megyében az első megbetegedések január 3-án jelentkeztek Kajdacson. A lakosság, félve a karantén okozta kellemetlenségektől, a bíró és a plébános hallgatólagos beleegyezésével, ezeket eltitkolta. Halottaikat éjjel, titokban temették el. Másfél hónap múlva a pestis Varsádra is átterjedt. Mikor a nemesi közgyűlés *Eltz Jánost,* a pincehelyi volt katonasebészt március 2-án megyei fizikussá választotta, a megye még nem tudott a kajdacsi járványról, bár a pestis megjelenésére számítottak, mert januárban már 8 egészségügyi biztost választottak. *Eltz* megválasztását azzal indokolták, hogy miután a felsőbbség kívánja a megyei fizikus kinevezését, de a megyében nincs orvos, ezért választottak egy sebészt megyei főorvosnak. Valójában az előző évben ez ügyben már tárgyaltak egy Fejér megyei orvossal, de feltehetően sokallták a fizetésigényét, mert a tárgyalások megszakadtak. A Helytartótanács részéről *Pálfy János* gróf örömmel üdvözölte ezt az elhatározást, mert a pestisjárvány miatt a megyének szüksége volt egy irányító szakemberre. Február–március hónapban Szekszárdon a katonáknak és a Szlavóniából jötteknek 42 napos karantént létesítettek.

A megye akkori ismerete szerint az első megbetegedések március 16-án (Bonyhád) Varasdon voltak. Hamarosan Bonyhádon is jelentkezett a pestis, mely 3 hét múlva Bátaszékre is átterjedt. *Perczel József* alispán jelentése szerint a bátaszéki járványt a Belgrádból hazatért katonák okozták, akik ott hátrahagyták pestisben megbetegedett társaikat. A megye Varasdra sebészt küldött, 8 személyt rendeltek ki őrnek az elkülönítés végrehajtására. Ezeknek az első hónapban személyenként 2,33 forintot fizettek. Gondoskodtak a sírások javadalmazásáról is. Eközben az országos előírások is szigorodtak: április 21-én a járványügyi szabályok megszegéséért halálbüntetést helyeztek kilátásba. Ebben az időben a járvány főképp a völgységi járásban és (Sió) Agárdon terjedt el, de áthúzódott a szomszédos baranyai településekre is. A megye április 20-án 6 egészségügyi karantén biztost alkalmazott 42 forint fizetéssel. Egy sebészt gyógyszerért Budára küldtek. Május 21-én az alispán jelentette, hogy Simontornyán, a megyeszékhelyen *Eltzet* kénytelen volt 300 forintért járványügyi orvosnak alkalmazni „mert olcsóbbat nem kaphattak". Somogy megye felé a két megye közreműködésével a Sió és a Kapos vonalán korridort hoztak létre, amelyen szeptember 17-től, sebészi ellenőrzés után csak 2 átjáró helyen (passus), Ozorán és Simontornyán lehetett átmenni. Ez a járványügyi intézkedés eredményes volt, mert a pestis Somogyra nem terjedt át. A járvány első felének elterjedési területén 15 helységben történtek megbetegedések. Ezek sok esetben csak szeptemberben–októberben szűntek meg. Közben újabb falvak is fertőződtek. A kajdacsiak a pestist annyira el tudták titkolni, hogy a megye májusban még mit sem sejtve 2 napig ott tartotta gyűlését. A fertőzést

1. ábra: A pestis által érintett helységek Tolna megyében 1739–1740-ben

végül csak júliusban fedezték fel. A járvány idején itt 332 személy halt meg. Novemberben a pestis Bonyhádon ismét fellángolt. Az egész terület vesztesége 2134 fő volt.

Már a járvány kezdetétől nagy figyelemmel kísérték a dunaföldvári révet, amely az egyetlen átkelőhely volt a Dunántúl felé. Itt az áthaladó hajókat is ellenőrizni lehetett. Már április 17-én katonákat rendeltek oda, majd, mikor május 4-én Baján is kitört a járvány, és az onnan Pest felé hazatérő 180 személy hajóját csak a rév felett tudták megállítani, az őrséget 50 fővel megerősítették. Felmerült annak a gyanúja, hogy e személyeket *Vassy* látta el útlevéllel. Ebben az időben az őcsényiek és a decsiek, akik a zárlat kezdete óta is állandó összeköttetésben voltak Bajával, bort szállítottak a városból. Ezt a megye veszélyes példának tartotta és a résztvevőket már július 21-én börtönbüntetéssel sújtották, a bort elkobozták. Ez tetemes mennyiségű lehetett, mert egy kimutatás az ez évben elkobzott bor értékét 774 forintnak jelzi.

A járvány Földváron július 3-án *Vassy Tóbiás* házában tört ki, bár ekkor még „csak 1 személynél találtatott puga (bubo). *Vassy* uram minden cselédjével kitakarodott a szigetre contumáciára (vesztegzár)". A pestis tovább terjedt, 1 hónap múlva Paksot is elérte, majd Bölcskére és Madocsára is eljutott. A nagy számú megbetegedés miatt az időközben a vesztegzár alól felszabadult *Vassy* utasítására *Reindlet* hívták Földvárra járványsebésznek. Az itteninél is nagyobb veszteséggel járt a paksi járvány: 845 halottal. Feltűnő volt viszont Madocsa alacsony halálozása: 14 személy. Itt már 1709-ben volt járvány, de a pestis után védettség nem alakul ki. Úgy látszik, a hatóságok már a község felszabadítását tervezték, mert ez ügyben december 7-én *Daróczy Zsigmond,* Bölcske földesura levelet írt sógorának, az alispánnak, a zárlat fenntartását kérve. Arra hivatkozott – neveket felsorolva –, hogy most is vannak megbetegedések mind Bölcskén, mind Madocsán. „Isten tudja, micsoda nyavalya ez – írta – mind némelyek 4–5 napig el nem fekszik benne, azután felkel és mind azzal a meleg tökkel kötözik magukat." (Ez segítette a bubo felpuhulását.)

Pakson a magas halálozás következtében eluralkodott a felelőtlenség: egyesek loptak, fosztogattak, bútorokat vittek el. Alig halt meg valaki, lakását máris kifosztották. A nagy mortalitás miatt a lakosságot a félelem is hatalmába kerítette. *Perczel* alispán szeptember 15-én jelentette, hogy Földváron senki nem akar járványszolgának jelentkezni. Ennek volt a következménye, hogy egy gyerekágyban meghalt asszonyt 6 napig nem temettek el. Ugyancsak a félelem játszott szerepet abban, hogy december 1-jén *Eltz* állásáról lemondott, mert nem akart a járványsújtott területre menni. Mikor a megye ebben az ügyben az egészségügyi bizottság véleményét kérte, az a megyére bízta, hogy kényszerítik-e a sebészt arra, hogy a pestises területen dolgozzék. A megye végül állásából felmentette, rendszeres fizetését megszüntette. Tekintve, hogy *Eltz* egyéb munka végzését vállalta, a felszabadító vizsgálatok egy részének elvégzésével bízták meg. A járvány végeztével neki ezért 200 forintot fizettek.

A felszabadító vizsgálatokat a már betegségmentes községekben a sebészek az egészségügyi biztos kíséretében végezték. Előírták, hogy a kirurgus házról házra járjon. Kajdacsot a felszabadító vizsgálat elvégzése után a következő hónapban még egyszer ellenőrizték.

Közben Pakson és Dunaföldváron a járványügyi helyzet nem javult. Ráadásul a dunai záróvonal sem volt tökéletes. *Vassy Tóbiás* az áthaladást engedélyező útleveleket továbbra is túlságosan könnyen adta ki. A Helytartótanács – mit tehetett egyebet – már 1740. január 3-án úgy intézkedett, hogy amíg Földváron járvány van, *Vassy* útlevelét ne fogadják el. A megyétől megbízatása alóli felmentését kérte. Ez meg is történt. Közben január 21-től a kalocsai érsek is a rév túloldalát pandúrokkal őriztette.

Január 5-én megállapították, hogy *Reindl* sebész működése nem kielégítő. Ezért a pesti *Kamerer Jánost* nevezték ki Földvárra járványsebésznek, évi 1100 forint fizetéssel. Új egészségügyi biztosról is gondoskodtak. Megszabták a feladataikat is.

A sebész a betegeket az egészségesektől elkülönítve gyógyítsa. Gondoskodjék a fertőtlenítésről. Amíg ez, a füstölés nem történik meg, a területet nem lehet egészségesnek nyilvánítani. Ha a sebész a fertőzött területről tér vissza, önmagát és a környezetét veszélyeztetheti.

A biztos feladata az egészségesek és a betegek elkülönítése. Csoportosulásokat ne engedjen meg. Senkit nem engedhet ki vagy be a fertőzött területről. Gondoskodjék a betegek felkutatásáról, a betegek és a halottak nyilvántartásáról, a ruhák elégetéséről. Ellenőrizze a révet és annak őrségét.

Ebben az időben felelősségre vonásra is sor került. A szakadáti plébános, *Marker Ágoston,* aki egyébként rossz viszonyban volt a földesurával, 1739. decemberben a már felszabadított községéből Tevelre ment és ott meglátogatott egy pestises beteget, aki később meg is halt. Mikor ez a földesúr, *gróf Mercy-Argeneau* tábornok tudomására jutott, januárban katonáival a

papot lefogatta és a hőgyészi börtönébe záratta. Áprilisban megyei bírósági tárgyaláson bizonyították a pap vétkességét. Minthogy *Markert* bántalmazták, a pécsi püspök a grófot kiátkozta. Mária Terézia közbenjárására ezt azonban nem hirdették ki, így az interdictum nem lépett hatályba. Közben *Marker* kiszabadult és 1741-ben a püspök Tevelre helyezte át. Az ottani földesúr, *Dőry Ignác* főszolgabíró, mint kegyúr, a kinevezést nem fogadta el, bár kifejezetten német nyelvű papot kívánt jobbágyai számára. Ebben nyilván szerepet játszott a plébános és a tábornok hosszú ellentéte. *Markert* végül Bonyhádra helyezték.

Miközben a pestis a megyében fokozatosan megszűnt, Pakson és Dunaföldváron márciusban átmeneti szünet után ismét volt megbetegedés.

A járvány a megye 2 részét érintette a Dunaföldvártól Bonyhádig húzódó területen, a köztük lévő, Pakstól Bátaszékig terjedő rész pestismentes maradt. A később fertőződő Duna melletti terület lényegesen kisebb volt az első résznél, azonban itt voltak a megye legnépesebb települései; ezekben a mezővárosokban volt a legtöbb áldozat: a már említett 845 paksi halott mellett Földváron 366 személy.

A megyét május 30-ra szabadították fel.

A járványügyi előírások és tényked̈ések olyanok voltak, amelyek nagyrészt ma is megállják a helyüket. A társadalmi közeg azonban a rendelkezések teljesítését részben akadályozta, annyira, hogy az előírások sok esetben csak elméleti szinten maradtak. A védekezés hatékonyságát csökkentette, hogy kevés volt a szakember és azokat sem időben alkalmazták. A hasonló adottságú Baranyában (átvonuló katonaság, kis községek, járványt közvetítő Duna) egy Bécsből hozott járványorvos korai alkalmazásával sikerült a mohácsi járványt lokalizálni és később észak-baranyai elterjedését megakadályozni. Tolnában *Eltz* alkalmazása a járvány elleni védekezés szempontjából nem járt ilyen átütő eredménnyel, bár a sebészek elégtelen működését ő is kifogásolta; *Kramer* sebészt csak későn, a járvány leszálló ágában alkalmazták. Már *Pápai Páriz* a Pax corporisban, fél évszázaddal a járvány előtt, kifejtette, hogy a pestis elleni védekezés hatékonysága a megfelelően képzett szakközeg alkalmazásán múlik. Ez itt is bebizonyosodott.

A karantén okozta „kellemetlenségek" az emberek éhezését is jelentették, mert a vesztegzár miatt a tartalékokkal nem rendelkező parasztoknak megtiltották, hogy földjeikre kimenjenek és a mezőgazdasági munkákat elvégezzék. Bár gondoskodtak a járványmentes területeken az aratási munkák elvégzéséről, az élelmiszerellátás megoldására az intézkedések nem voltak elegendőek. Ráadásul az átvonuló katonaság is elvont a szűkösebb mennyiségből. Ezzel magyarázható a kajdacsiaknak az a kijelentése, hogy inkább az akasztófát választják, mint az elkülönítést. Alig fedezték fel náluk júliusban a pestist, augusztusban már a felszabadításukat kérték. (Más dolog, hogy ezt csak decemberben kapták meg és januárban ismét ellenőrizték őket.) A földváriak és a sárköziek kereskedelmi tevékenységüket a járványügyi tiltás ellenére is folytatták. A megyei szervek is ismerték ezt a helyzetet és a szabálytalanságokat bizonyos határig eltűrték. Részben ez az oka annak, hogy *Vassy Tóbiás*, a megye egészségügyi biztosa megszeghette azokat a rendelkezéseket, melyeknek alkalmazásáért ő lett volna a felelős.

Még egy tényező volt jelentős – amire már utaltam – a katonaság állandó mozgása a török háború következtében. Hogy a katonák járványt terjesztő hatását megakadályozzák, helyváltozásukat vesztegzáró helyekkel és záróvonalakkal korlátozták. A zsoldosok azonban a záróvonalakat sokszor áttörték, Szigetváron rövid időre még az egészségügyi biztost is bebörtönözték. A közgyűlés jegyzőkönyvében a különféle ezredek 1739. évi megyei kártevéseit tételesen is felsorolták. Ezek mind járványt terjesztő tényezők, bár ebből az időből csak 1 biztos betegséget előidéző esetről van adat: a bátaszéki járvány a katonaságtól indult ki. Tény mégis, hogy a 19 fertőzött helység közül 8-ban katonai átmeneti szállás volt. Másrészt viszont őrző tevékenységük a vesztegzárak és a kordonok működését segítette. A katonaság jelenléte mindenesetre meghatározta a megyében a járvány alakulását. A zsoldosok okozta ártalmakat az illetékes szerveknek sikerül több-kevesebb sikerrel kiküszöbölni.

A Tolna megyei járvány alakulásában szerepet játszott a betelepülés kezdetén álló, az éhezéstől és a járványoktól legyengült lakosság. Igazi, polgárosodott lakossággal rendelkező városok nem alakultak ki, amelyek az alapját képezhették volna a hathatós védekezésnek. A járványt befolyásolta a Duna és a földvári rév is.

A szegény megye deficites költségvetés mellett a pestis első évében 2327 forintot fordított egészségügyi célra, szemben a majdnem kétszer nagyobb Somoggyal, ahol, bár csak néhány behurcolt eset fordult elő, emiatt 1739-ben 3768 forintot költöttek el. A második évben a megye bevétele a járvány következtében lényegesen csökkent. Mindenesetre, csak a halottak számát tekintve, a megye ráfizetett a takarékoskodásra.

Végeredményben a pestis következtében 3397 személy halt meg, az 56 000 főre számított megyei lakosság 6,1%-a. Ezt a Dunántúlon csak Fejér megye haladta meg (7,5%), a szomszédos Baranyában ez az arány 2,5% volt. A Tiszántúlon a veszteség lényegesen magasabb volt (15–24%). Országosan a még évekre elhúzódó járványnak 310 000 ember volt az áldozata. *Moess* vizsgálata szerint 1739-ben Kecskeméten a pestis legjobban a fiatal korosztályokat sújtotta. Ez azt jelenti, hogy a szokványos kisebb járványok okozta veszteség mellett a lakosság szaporodása évtizedeken át csökkent. Ezt Tolna megyében csak később tudták ellensúlyozni az új körülményekhez egyébként is nehezebben alkalmazkodó újabb betelepültek.

IRODALOM: 1. *Magyari Kossa Gy.:* Magyar orvosi emlékek I., IV., Magyar Orvosi Kiadó, 1929, 1940. – 2. *Bodosi M.:* Délidunántúli 18. századi pestisjárványok, különös tekintettel Somogyra; Somogy megye múltjából 24. k. (szerk.: Szili Ferenc); Kaposvár, 1993, *82.* – 3. *Eppel, J.:* Tevel. Heimatgemeinschaft der Teveler ö. v. Bp., 1988, 19. – 4. *Váradi A.:* Hőgyész II. Hőgyész 1998, 68. – 5. *Dávid Z.:* Az 1738. évi pestisjárvány pusztítása. Orvostört. Közl., 1973, *95,* 69–70. – 6. *Moess A.:* Az 1739–1940-es pestisjárvány távolról és közelről. Orvostört. Közl., 1975, *59,* 75–76. – 7. Baranya és Tolna megyei Levéltár: Nemesi közgyűlések jegyzőkönyvei 1738–1741. években.

Károly László dr.

Emlékezés Müller Kálmánra (1849–1926) – születésének 150. évfordulójára

Százötven esztendeje, 1849. március 8-án született *Müller Kálmán,* a századforduló kiemelkedő és nagy tudású egészségügyi szervezője, a pesti orvosi iskola második nemzedékének jeles egyénisége. Életútját kiváló személyek és sokoldalú hatások formálták. *Grósz Emil,* a pályatárs és barát így jellemezte *Müller Kálmán* pályafutásának „lényegét" 1932-ben elmondott Emlékbeszédében: „... *Müller Kálmán* a szabadságharc szülöttje, s a kiegyezés neveltje. Gyermekéveire esik a Bach-korszak: a piarista gimnáziumi tanuló a hatvanas évek nemzeti mozgalmát élte át: az egyetemi hallgató szemei előtt a Deák Ferenc politikájának győzelme és a kiegyezést követő nagy fellendülés korszaka folyt le. Az orvosi pályát nagybátyja, *Semmelweis Ignác* befolyása alatt választotta. *Semmelweis* mindennapos volt *Müller Kálmán* szüleinek házában s érthető, hogy a fiatal tanulóra az impulzív természetű, kitűnő táncos, edzett úszó s emellett az orvosi tudományokért lelkesülő, igazát szenvedélyesen védő tudós mély benyomást tett." (1932. szeptember 30.)

Ifjú éveiben döntő szerepet kapott a Semmelweis Ignáchoz fűződő családi kapcsolat (*Müller Kálmán* apja öccse volt Müller Teréziának, a nagy magyar orvos édesanyjának), azokban az iskolákban tanult, végezte egyetemi tanulmányait, mint nagybátyja. Igaz, pályakezdésekor a Semmelweis-rokonság nem jelentett „protekciót", hiszen a Semmelweis-doktrína csak az 1890-es években kezdte diadalútját, amikor *Müller Kálmán* már befutott szakember volt. Igaz, *Müller Kálmán* soha nem emlegette Semmelweishez fűződő rokoni kapcsolatát, bár igen sokat tett annak szakmai és emberi elismertetéséért.

Müller Kálmán orvosi tanulmányait 1871-ben fejezte be a Bécsi Orvosi Karon. Diplomája megszerzése után Bamberger klinikáján belgyógyásznak készült, „klinikai asszisztensként" jelentette meg első közleményeit. 1873 tavaszán egyesztendős tanulmányútra ment Párizsba, Berlinbe és Prágába, majd 1874-ben tért vissza Budapestre, s a Rókus Kórház „járványkórházának" segédorvosa lett. 1875-ben a „Hasbetegségek gyógy- és kórtanából" magántanári képesítést szerzett, amelynek eredményeként 1877-ben c. főorvossá nevezték ki a Rókus Kórházban, ezt követően egy esztendő múltán rendes főorvossá lépett elő. 1877-től a Rókus Kórház, 1890-től a balparti kórházak – vagyis a főváros pesti oldalán található valamennyi kórház – igazgatója lett. Ezt az állást huszonöt éven át – 1912-ig – töltötte be. Elmondhatjuk, hogy valójában a kórházvezetés volt az egyik élethivatása. Életútját nem csupán *Markusovszky Lajoshoz, Korányi Frigyeshez* és a pesti orvosi iskola más jelességeihez fűződő jó kapcsolata egyengette, nagyban elősegítette a hivatásszeretete, tehetsége. Az 1870–1880-as években számos közleménye jelent meg – magyarul és németül – az ideges dyspepsiáról, az arteriosclerosisról, az ideges bélbetegségekről és mindenekelőtt a tuberkulózisról. 1879-től a M. Kir. József Műegyetemen az építészkaron az egészségtant, más karokon pedig az elsősegélynyújtás ismereteit adta elő. 1885-ben a belgyógyászat rk. tanárává nevezték ki, 1888-ban pedig megpályázta – a Wagner János halála után megüresedett – II. sz. Belgyógyászati Klinika tanszékét, ahol végül is a második helyre rangsorolták, ami az alig negyvenéves orvosnak nem jelentett szakmai kudarcot, hiszen a kórházi beteggyógyítás és orvosi munka vonatkozásában hatalmas terveket kívánt megvalósítani. Ebben az időben vált igazán a kórház a gyógyítás színterévé, így a szervezés, a gyógyítás feltételeinek megteremtése feladatkörben egészen más elveket vallott, mint idősebb pályatársai. 1887-ben, amikor átvette a Rókus igazgatását, első felterjesztésében a kórház újjáépítését kérte, mivel „a 18. századi épület a kórházi célokra nem való, a beosztása helytelen és a modern hygiene legprimitívebb követelményeinek nem felel meg". A teljes újjáépítést vagy egy új épület felépítését indítványozta, de addig teljesen átszervezte és a lehetőségeknek megfelelően „modernizálta" a kórházat. Valóban nemcsak a főváros, hanem az ország első kórházává tette a Rókus Kórházat, de egy új kórház felépítéséről még 1912-ben, nyugalomba vonulása előtt sem tett le.

A kórházi munkát az orvosi tevékenység olyan területének tekintette, ahol nemcsak a legtöbb tapasztalat szerezhető, hanem olyan sajátos munkaterületnek, amely speciális ismereteket igényel. Ezért is hívta életre 1890-ben a Közkórházi Orvostársaságot, amely a továbbképzést, a tapasztalatcserét szolgálta. „Az általa alapított közkórházi orvostársulatban élénk tudományos élet indult meg, s a közkórházi főorvosok az ő régimeje alatt olyan tekintélyre, magángyakorlatra tettek szert, mely vetekedett a klinikus professzoréval." – írta erről Grósz Emil emlékbeszédében.

Az orvosi közéletben

Müller Kálmán 1874-ben, hazatérése után nem sokkal bekapcsolódott a fővárosi, majd az országos orvosi közéletbe. Tevékenységének első helyszínei a Bp.-i Királyi Orvosegyesület és a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók éves vándorgyűlései lettek, s az utóbbinak 1875-ben, Előpatakon rendezett vándorgyűlésének egyik szervezője, megnyitó plenáris ülésének egyik előadója volt, s ettől az időtől kezdve a szervezőbizottság állandó tagja és titkára lett. Szervezői képességének köszönhetően 1883-tól titkára lett az „első szünidei orvosi cursusnak", amelyből kiformálódott a szervezett orvostovábbképzés, de szervező titkára volt az 1885. évi hazai Közegészségügyi és Orvosi Kongresszusnak is, amely a közegészségügyi gondolkodás, az egészségügyi és orvosi felvilágosítás és sok, e területekkel összefüggő kérdés vonatkozásában mérföldkőnek számít. E kongresszuson az ipari munkásság egészségügyi helyzetéről tartott előadást, olyan iparegészségügyi felfogást képviselve, amely korábban nemcsak nálunk, de Európa fejlettebb országaiban is különlegesnek számított. 1889-ben az Országos Közegészségügyi Tanács (1890-től az Igazságügyi Orvosi Tanács) tagjává választották. 1893-ban az akkor létesített „Tiszti Orvosi Vizsgabizottság" budapesti bizottságának elnöke és vizsgáztató tanára lett. 1894-ben a Budapesten tartott VIII. Nemzetközi Hygiéniai és Demographiai Kongresszus főtitkáraként, 1896-ban a Millenniumi Kiállítás Közegészségügyi Osztályának elnökeként buzgólkodott. Közéleti pályafutásának csúcsát az 1909. évi Budapesti Nemzetközi Kongresszus jelentette, amelynek szervezőbizottsági elnökeként megelégedéssel nyugtázhatta, hogy a találkozó valóban a hazai medicina nagy nemzetközi bemutatkozása lett. Az előkészületek több éven át folytak, ennek során avattak fel több egyetemi létesítményt. A korabeli orvostudomány legjelesebbjei vettek részt a kongresszuson, a vendégek száma közel ötezer volt, ami akkor a legnépesebb ilyen típusú rendezvénynek számított. A szervezésért és a kongresszus sikerének jutalmaként magyar bárói méltóságot nyert el, megkapta a Ferenc József Rend Csillagkeresztjét, ugyanakkor más államok elismerését – pl. a Francia Becsületrendet – is kiérdemelte. Számba venni is nehéz, hogy hány külföldi szakmai és emberbaráti társaság fogadta tiszteleti és levelező tagjai sorába. Tiszteleti tagja lett a würzburgi Physikalisch-medizinische Gesellschaftnak, az angol Népegészségügyi Intézetnek, az Orvossebészeti Társaságnak, a Katonaegészségügyi Intézetnek, a Német Egészségnevelési Társaságnak, a londoni Járványegészségügyi Társaságnak, a spanyol Hygiéniai Társaságnak. Levelező tagjai sorába emelte a párizsi Gyakorló Orvosok Társasága, a zágrábi Horvát–Szlavón Kórházorvosi Társaság, a torinói Természettudományi Akadémia, a párizsi Orvos-Sebészi Társaság, a belga Királyi Népegészségügyi Társaság stb., hogy a legrangosabbakat emeljük ki. Itthon az Orvostovábbképző Nemzetközi Bizottság és a Budapesti Orvosi Kör és több, orvosokat segítő segélyegyesület elnöke volt. 1901-től mint főrendiházi tag, az ország legmagasabb irányításában is részt vett. Igaz, ritkán szólalt fel, de beszédei mindig nagy feltűnést keltettek. 1918. február 26-i beszédében a hazai közegészségügyi állapotokat elemezte. Rámutatott, hogy a háborús veszteségek mellett „nemzetapasztó" tényező a gyermekhalandóság még magas aránya, a tuberkulózis és a venereás betegségek aggasztó számadatai is.

1910-ben a tuberkulózis elleni küzdelem kormánybiztosává nevezték ki, amely feladatkör újabb kihívást jelentett számára. *Korányi Frigyes* kezdeményezésére épült fel Budakeszin az ország első tüdőszanatóriuma, de az ún. szanatórium-építési program megfogalmazása és megvalósítása már *Müller Kálmán* munkásságát dicséri. Igaz, ennek teljes sikerét az I. világháború lelassította, majd az ország szétdarabolása módosította a Müller Kálmán diktálta lendületet.

Müller Kálmánt sokan – és nem véletlenül – a Markusovszky Lajos halálát követő idők talán legeredményesebb egészségügyi szervezőjének minősítették. Az Országos Közegészségügyi Tanács élén különböző tervezetekben és indítványokban igyekezett az egészségügyi igazgatásban tapasztalt hiányokat pótolni, a közegészségügyet gyakran mostohán kezelő kormányokat olyan szakszerű javaslatokkal ostromolta, amelyek megvalósulása esetén – amint írta – „Magyarország egészségügyi adminisztrációja ma nemcsak döcögne, hanem a nyugat modern egészségügyi szervezeteivel is kiállná a versenyt." Tökéletesíteni kívánta a kórházügyet, a nővérképzést, egységesíteni és általánossá tenni minden iskolában az iskolaorvosi és egészségtanári intézményt, majd egy országos központi és tudományos közegészségügyi intézmény felállítására dolgozott ki tervet, amely végül is – már nélküle – az Országos Közegészségügyi Intézet felállításában testesült meg. Javaslatai közül csak néhányat emelünk ki: tisztiorvosi képzés, törvényszéki boncolás, kolera elleni védekezés, a gyermekjárványok elleni védőoltások, élelmiszerellenőrzés, gyógyszerkereskedelem, kórházépítési technika, gümókór és venereás betegségek elleni védelem, az ipar- és munkaegészségügy államosítása, bábaügy tökéletesítése, kisded- és gyermekvédelem, abortusz-törvény, az orvosi kamara megszervezése, külön egészségügyi minisztérium felállítása. Terveit nemcsak az Országos Közegészségügyi Tanács, de a hazai orvostársadalom is támogatta, nem rajtuk múlott, hogy az indítványok közül nem minden valósult meg, illetve került kormányzati megvitatásra.

Az első világháborút követő években teljesen visszavonult, hiszen a forradalmak, az ország életét gyökeresen átformáló változások nem kedveztek az egészségügy felemelésének. Az általa vezetett Országos Közegészségügyi Tanács időlegesen elvesztette súlyát, javaslataikkal nem sokat törődtek a gazdasági válsággal küzdő országban. Nem fordított hátat a közéletnek, bár felette is elrepültek az évek. Ekkor mondta kicsit kesernyésen: „... minden vénülés csúnya dolog ugyan, de van egy jó oldala is: az ember ilyenkor már szinte madártávlatból lát minden földi dolgot." Jó ügynek tartotta fiatal kartársai megújító törekvéseit, de régi álmának, az Országos Közegészségügyi Intézet megalapításának megvalósulását már nem érte meg. 1926. november 4-én hunyt el Budapesten.

IRODALOM: 1. *Gortvay Gy.:* Báró Müller Kálmán emlékezete. Budapest, Pesti Könyvnyomda, 1926. – 2. *Grósz E.:* Megemlékezés báró Müller Kálmánról. Orvosképzés, 1932, 6. sz. 15, *1.* – 3. Az Országos Közegészségügyi Tanács 50. évfordulójára. Budapest, Egyetemi Ny., 1918, 78, *1.* – 4. *Varga L.:* Az Országos Közegészségügyi Tanács kiemelkedő orvos tagjai (1868–1893). Müller Kálmán. Az Országos Orvostörténeti Könyvtár Közleményei, Suppl. 2. 1964, 195–202, 1.

Kapronczay Károly dr.

Springer Orvosi Kiadó könyvajánlatából

Háziorvos továbbképzés (Új sorozat!)
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
Nékám–Szemere: Táplálkozási allergiák 980 Ft
Nyírjesi–Hernádi: Nőgyógyászati rákmegelőzés és korai felismerés 1490 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

*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

Megrendelőlap (OH 99/34.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az alábbi köteteket:

..... példányban, ... Ft/db áron,
..... példányban, ... Ft/db áron,
..... példányban, ... Ft/db áron.

A megrendelő neve: .....
Címe: .....
A számla címzettje: .....

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

1900

Szellem–Lélek–Test

„Orvostörténész semmiképpen sem vállalkozhat arra, hogy ... nyelvészeti elemzéseket végezzen, még akkor sem, ha történetesen klasszikus latin műveltséggel rendelkezik, vagy elolvasni képes a görög szövegeket, sőt talán elvétve egy-két hyeroglyph jel értelmével is tisztában van. Ez legfeljebb ahhoz nyújthat alapot, hogy megérthesse a nyelvészek és történészek szakmunkáit... Viszont feladata az orvostörténésznek, hogy a gyógyászattal foglalkozó korabeli szövegek és egyéb leletek orvostörténelmi értékét, valamint jelentőségét tisztázza."

(Regöly-Mérei Gyula)

Ajánlás

Az orvoslás egyidős az emberiséggel, művelése a mindenkori hiedelmek függvényében állt. A görög mitológiára jellemző volt, hogy istenei az Olümposzon éppoly gyarló életet éltek, mint az emberek, tehát ők is ki voltak téve a földi bajoknak, problémáknak. A betegségeket büntetésnek tekintették, amelyeket az istenek/szellemek szabtak ki egymásra ugyanúgy, mint az emberekre, de a gyógyulást is tőlük várták. A régi görögök az olümposzi világot képzeletben a földi világ mintájára rendezték be és viselkedésükkel az istenek kedvében kívántak járni, hiszen az emberi sors az égiek kiszámíthatatlan akaratától függ/ött. Így érthető, hogy a betegségekkel és gyógyításukkal kapcsolatos orvosi fogalmainkat sok esetben még ma is az ókor kultikus szókincsével fejezzük ki.

A múlt titkainak megismerése, a feltárt töredékek összeillesztése és gondolkodásunkra napjainkig érő hatásának kiderítése legalább olyan izgalmas, mint a jövőkutatás. A múlt befolyása mindennapjainkra sokszor tudatalatti marad, de tetteinket mégis ugyanúgy, vagy még markánsabban meghatározza, mint a jövőkép ismerete. Hasonlóan állunk orvosi szavaink eredetével is, akár azok etimológiáját, akár jelentéstörténetüket, vagy mitológiai hátterüket nézzük. Számos olyan nagyszerű orvosi szótárral (*Churchills, Dorlands, Stedmans,* a hazaiak közül *Brencsán, Donáth, Simon* és *Visy* stb.) rendelkezünk, amelyek a szakmai kifejezések magyarázatán túlmenően azok görög vagy latin származását is feltüntetik. Annál kevesebb azonban az olyan munka, amely ezen szavak mögé nézve keresi azok kultúrtörténeti magvát. Ez az igyekezet pedig rendkívül érdekes, hiszen orvosi szavaink eredete nagyrészt az ókori (szanszkrit, héber, görög, római és más) mitológiával mutatnak igen szoros kapcsolatot, aminek ismerete nemcsak orvosi, hanem megőrzendő európai kultúránk szerves részét is képezi és nem hiányozhat értelmiségünk elmentett cerebrális *file*-jából sem. Ennek megfelelően tehát az alábbi összeállítás nem orvosi értelmező szótár szerepét kívánja felvállalni, hanem elsősorban orvosi szavaink kultikus gyökereit szeretné feltárni.

„Az istenek az ember testét a léleknek adták, hogy a test szolgáljon a léleknek. A legtöbben fordítva cselekszenek."

(Euszebiosz)

A kultikus és a népi hiedelem a testet három részre osztja: a fejre, a mellre és az „övön aluli" tájékra (has, csípő, lágyék). A fej (agy) a szellem, a mellkas (szív, tüdő stb.) a lélek helye, a mellkas alatt pedig a testiség képletei (hús, zsír, emésztő- és szaporító szervek) találhatók. E felfogást az ősi szokásokat megőrző népművészet következetesen fejezi ki: attól függően, hogy a szellemiség, a lelkiség avagy a testiség tulajdonságait akarja ábrázolni, alkotásaiban azt a testrészt emeli ki, az dominál.

Ez a tendencia a mitológiában is fellelhető, hiszen egy-egy népcsoport művészetének szimbolikája saját mitológiáján alapul és segít eligazodni abban a zűrzavarban, ami a szellemi és a lelki, az értelmi és érzelmi szférákat kifejező fogalmakat (*psyche, thymus, phren, kardia, penuma* stb.) sokszor egymással felcserélve használja.

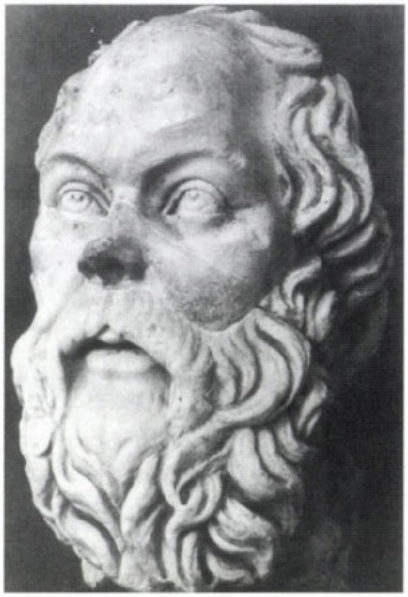
cera (lat.): viasz/tábla/pecsét

E.: *kerasz* (gör.). *Ceres* (*Démétér* görög istennő római megfelelője) a létrehozó, a teremtő, a fertilitás istennője, *Kronosz* (a római *Saturnus*) és *Rheia* leánya. A régiek nemcsak az agyat (lásd **cerebrum**), de a szervezetben előforduló mindennemű viasz/velő-szerű anyagot is szentnek tartották (gondoljunk a szent kenetekre, amelyekkel a királyokat is felkenték), miután azokat a szaporodással hozták kapcsolatba (lásd **genius, psyche**).

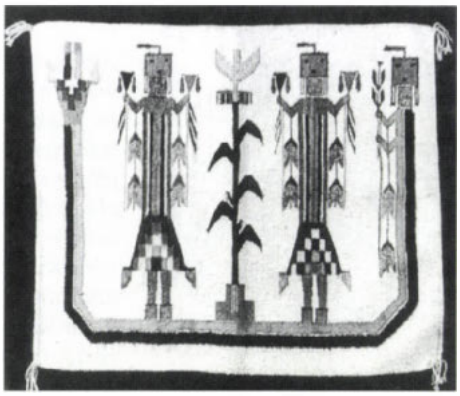
cerebrum (lat.): nagyagy

E.: (?) *ciras* (szkr.): fej; *kerasz* (gör): viasz, szarv (lásd még **cera**). A görögöknél a **psyche,** a rómaiaknál a **genius** helye. A definíció *Ceres* istennő nevéhez vezet.

cardia (gör.-lat.): gyomorszáj (a gyomor szívközeli része)



a) a szellemiség...



b) a lelkiség...

c) és a testiség

1. ábra: a) Az ephesosi Szokratész-fej; b) Dél-amerikai indián szőnyeg – Néprajzi Múzeum, Budapest; c) Zagrosz-kori agyagszobor, Irán

E.: *kér* (gör.), egyezik a *kérek*, a hullákat marcangoló szárnyas fekete szellemek nevével, akik nem általában a halált, hanem annak különböző nemeit jelölik (lásd **lethum**). Bár az egyiptomiak a szív nevében *(ib)* már érzékeltették annak mozgását (*ib:* táncost jelent), a görögök a szívet az érzelmek, a tüdőt pedig a tudat helyének tartották (lásd **phren** és **thymus**). Hitük szerint a tudat és az értelem eleme az emberben levegőből áll (Anaximénesz) és ezek székhelye a mellkas, illetve a tüdő és a szív artériás üregе (*arteria:* verő/ütőér szóban benne találjuk a levegő nevét, *aer:* levegő, *téreó:* ellát; vö.: *arte-rium:* légcső!).

phren (gör.): tudat, gondolat, szív, lélek, szellem, értelem, érzelem, kedély; hártya, diaphragma, rekeszizom
E.: *prana* (szkr.) a tudatot jelöli, amelynek helye a mellkas. A tudat alvásban és alkoholos állapotban csökken (Homérosz), mert elárasztják a szemhéjakat és a ~-t. Így tehát, ahogy *Odüsszeusz* és a *Küklopsz* harcának történetében szerepel, a tudat az alvástól és a bortól nedvessé és ezért használhatatlanná válik (ahogy mi is mondjuk az ittas emberre, hogy elázott!). A nedvesség ellentéte az éberség és a józanság „száraz" állapota. A tudat és az értelem eleme emberben levegőből áll (Anaximenész) és székhelye a mellkas, illetve a tüdő, vagy a szív artériás üregе (*aer:* levegő!). A tudat tehát ennek a levegőnek a szárazságától és tisztaságától függ és a nedvesség az értelem akadálya, amit az állatok példája is bizonyít, akik a földből lélegeznek és nedvdús táplálékkal élnek (vö.: **lympha**). A tudat nedvesség hatására vizenyőssé válik és elveszíti racionális állapotát, miután a tüdőben közvetlen kapcsolatba kerül a folyadékokkal: vérrel, vízzel vagy borral, amelyek kiszorítják a tudatot a tüdőből (a bor azonnali hatását a tudatra ezzel magyarázták). Hogy a folyadékok gyűjtőhelye a tüdő, Hippokratész, Platón és Arisztotelész után Galénoszig vallották. A rekeszizomnak a diaphragma (*dia:* át, keresztül, *phragma:* kerítés sövény, válaszfal) megjelölése Galénosz nevéhez fűződik. Bár a rekeszizom anatómiai értelemben a mell- üreg és a hasüreg között helyezkedik el, kultikus jelentősége a lelkiség és testiség elválasztásában áll.

psyche: lélek/zet, élet/erő, értelem, szellem, elme, szív, érzelem, kedély stb.
E.: *psychein* (gör.): fújni, lélegezni; ~: pillangó. *Psyché* mitológiai királylány, *Erósz* kedvese, aki *Zeusz*-tól halhatatlanságot nyert. A ~ az élet princypiuma, a püthagoreusi tradíciók szerint a fejjel (lásd **kephalé**), valamint az aggyal (encephalon) és az azt körülvevő folyadékkal („generatív víz"), illetve a szaporító maggal (sperma) azonos, amely a velő/k/ből (myelos), így az agy- és gerincvelőből származik (vö.: **femur, genius, cera**). Ezen utóbbiak a nemi szervek útján lélegeznek és az új élet forrásai. A „mag" maga a lehelet *(penuma),* amit Arisztotelész és a sztoikusok is vallottak. Aiszkhülosz utal arra, hogy *Zeusz* leheletével többször ejtette teherbe *Ió*-t minden fizikális interakció nélkül (vö.: *psychein:* fújni!). A ~ maga halhatatlan (vö.: Platón: Timaiosz, halandó része a **thymus** (lásd ott). A sírokban hemzsegő, földhözragadt nyüvek, transzmutációjukat követően pillangókká válnak és – a lehelethez *(lélekhez)* hasonlóan – könnyedén elszállnak. A ~ szimbolikus jele a kígyó (lásd **os sacrum**).

thymus (gör.): élet/erő, szív, érzelem, indulat, harag, szándék, akarat; kakukkfű; csecsemőmirigy
E.: *dumah* (szkr.). A ~ eredetét a görög mitológiában a *tümelé:* áldozati oltár nevéből származtatják (Pecz), amely körül a görög színházban a karok *Dionüszosz* tiszteletére énekeiket és táncaikat adták elő. Később a szólista, hogy a nézők jobban láthassák, az oltár mellé helyezett dobogóra állt, amelyet – miután Aiszkhülosz drámáiban több színészt is szerepeltetett – meg kellett nagyobbítani: így jött létre a tk-i színpad. A régiek az emóciókat a mellkasba lokalizálták, ahol a szív és a tüdő is helyet foglal. A csecsemőmirigy hasonló elnevezését Galénoszhoz kötik: formája a kakukkfű fürtjére emlékeztet.

Lozsádi Károly dr.

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

Sebészet

Kis pajzsmirigy-carcinoma: biológiai, diagnosztikai és terápiás sajátosságok. Gemsenjäger, E., Schweizer, I. (Chirurg. Klin., Spital Neumünster, CH-8125 Zollikerberg/Zürich, Schweiz): Schweiz. Med. Wschr., 1999, *129*, 681–690.

1974–1998 között a szerzők összesen 57 kis (≤1,5 cm) pajzsmirigy-carcinomás beteget észleltek, közülük microcarcinoma (≤1 cm) 39 volt. A betegek többsége papillaris carcinomában szenvedett (133-ból 53 – 41%), míg follicularis carcinoma 110-ből mindössze 4 eset volt (4%). A betegek zömét kitevő papillaris carcinoma esetekből többségüket (64%) véletlenül fedezték fel más okból végzett pajzsmirigyműtét kapcsán. Az esetek $^1/_3$-ában a tumor tapintható volt, nyirokcsomó-metastasist 5 esetben találtak. A társdiagnosisok között domináltak a colloid strumák, utánuk következtek a sejtes adenomák, a hyperthyreosis és a Hashimoto-thyreoiditis esetek. Nyirokcsomó-részvétel 9%-ban fordult elő, 19%-ban multifokális lokalizációt találtak.

A kis kiterjedésű pajzsmirigy-carcinomák nem szerinti eloszlásukban nem tértek el az egyéb pajzsmirigy-carcinomáktól, 21% és 79% volt a férfiak, illetve a nők részvételi aránya. A betegek életkora 25–69 év közötti, átlagban 49 év. Ami a tumor nagyságát illeti, a 45 év alatti korosztályra többségükben 1,5 cm-nél nagyobb tumorok voltak jellemzőek, az ennél kisebb carcinomák gyakorisága inkább a 45 éves kor utánra tehető. A kevés follicularis carcinoma eset minimálisan volt invasiv.

Az elvégzett műtéteket az szabta meg, hogy a tumor lokalizált volt, vagy már nyirokcsomó-metastasis is fennállott. 18%-ban egy- vagy kétoldali részleges lobectomia történt, 35%-ban hemithyreoidectomia és 47%-ban teljes pajzsmirigy-eltávolítás. Azokban az esetekben, amelyekben nyirokcsomó-áttét is volt, a műtéthez radiojód kezelés is csatlakozott (8 eset = 14%). A multifokális lokalizáció során 10 esetből 6-ban ugyancsak totális pajzsmirigy-eltávolítás történt. Sem műtéti halálozás, sem posztoperatív szövődmény nem volt. A nyomon követési idő átlagosan 5,5 év volt, ezen idő alatt egy alkalommal kellett újabb műtétet végezni, a beteg 4 év múlva nem az eredetileg észlelt pajzsmirigy- carcinoma miatt halt meg.

Az eredmények azt bizonyítják, hogy a kisméretű pajzsmirigy-carcinomák lényegében kedvező lefolyásúak, radikális műtétre csak nyirokcsomó-részvétel esetén van szükség, az ellenőrzés az adott klinikai képtől függően többnyire háziorvosi feladat.

Iványi János dr.

Szív- és érsebészet

Aortagyök cseréje Marfan-syndromás betegeknél. Gott, V. L., Greene, P. S., Alejo, D. E. és mtsai [amerikai, kanadai, svájci, francia egyetemi cardiovascularis központok közleménye a Johns Hopkins (Baltimore) Kórház kezdeményezésére]: N. Engl. J. Med., 1999, *340*, 1307–1313.

A szerzők 10 centrum 28 éves tevékenységét összegezték, analizálták és a vizsgálatokat 1997-ben zárták le, átlagosan 6,7 év (0–23 év!) utánkövetéssel. A jelölt időszakban 675 Marfan-syndromás beteget figyeltek meg. 611 beteg (91%) utánkövethető volt. *Marfan* 1896-ban írta le „póklábszerű" végtagos 5 éves lány betegen a tüneteket. Az aneurysma lehetőségére a betegségben *Taussig* 1943-ban hívta fel a figyelmet. *Bentall és De Bonó* 1968-ban végezték az első, azóta róluk elnevezett műtétet (aorta ascendens resectio, műérpótlás, billentyűcsere és coronaria revascularisatio). A magárahagyott congenitalis betegség aorta dissectio vagy ruptura miatt rendszerint a 30. életév előtt végez a beteggel.

A hatalmas gyűjtött adattömegből csak a fontosabbak emelhetőek ki. 675 betegből 473 (70%) férfi volt. Átlagos életkoruk 34 évnek mutatkozott. Az aorta ascendens mérete átlagosan 6,8 cm (3 és 15 cm között) volt. 524-en felnőtt korukban kerültek észlelésre. 202 betegnél (30%) dissectiót is találtak. A 10 centrum egyesített műtéti halálozása (műtétet követő 30 nap) a következő:

Elektív műtét (455)	7 halál (1,5%),
Sürgető műtét (117)	3 halál (2,6%),
Sürgős műtét (103)	12 halál (11,7%).

Összesítve 675 betegnél 22 műtéti halálozás: 3,3%. Homograft beültetését követően 4,8% a mortalitás. Billentyűmegtartás mellett (interpositio) 50 betegnél halálozás az elektív csoportban nem volt.

A hosszútávú eredményeket Kaplan–Meier szerint (life table analysis) értékelik. Az ábrával is bemutatott adatokból kiemelhető, hogy a túlélés aránya:

1 év után	93%,
2 év után	91%,
5 év után	84%,
10 év után	75%,
20 év után	59%.

A késői veszteség 114 esetében a vezető halálok a dissectio (22), az arrythmia (21), a congestiv myopathia (11) és az endocarditis (10) volt, több más diagnosis mellett. Az elhaltak többségével tehát az alapbetegség végzett.

A további 200 Marfan-syndroma miatt aortagyök-resectión átesett beteg irodalmi tanulságait közli a „megbeszélés" rovat. A konklúziók jól körvonalazhatóak és használhatóak:

- elektív műtétre törekedni kell,
- 5,5 és 6 cm közötti aorta ascendens méretnél ruptura és dissectio veszélye miatt a műtét abszolút indikált,
- fenti elvek alapján az akut dissectiók száma csökkenthető,
- billentyű-megtartásra csak gyerekeknél és fiatal nőknél kell törekedni. A választott műtét a Bentall-De Bonó 1968-ban leírt módozata, illetve módosításai,
- miután a betegség allél génmutáció (fibrillin-1) miatt jön létre, a családi előfordulást cardiovascularis szűréssel keresni kell,
- Marfan-syndromás betegeknél (műtét után is) ajánlott a fizikai megterheléstől tartózkodás, béta-adrenerg-blokkolók szedése, időszakos aortaátmérő ellenőrzése,
- az aortagyök-resectio Marfan-syndromás betegeknél elfogadható műtéti mortalitással jól túlélélési esélyeket ad.

[Ref.: Megbízható adatokat, korrekten interpretáló közlemény bizonyára magas citációs indexet fog elérni. Megjegyezhető, hogy hazánkban mind a

7 szívsebészeti centrumban végzik ezt a műtétet. Profiljának megfelelően a SOTE Ér- és Szívsebészeti Klinika vezető szerepet játszik a dissectiók ellátásában. Sajnálatos azonban, hogy Magyarországon az elektív és sürgős műtétek aránya nem éri el azt az elfogadható szintet, amit a cikk közöl és tovább javítani javasol. További hazai információk, hogy a Magyar Szívsebészeti Társaságon belül Marfan Sectio működik, amely alapítvánnyal is rendelkezik.]

Nemes Attila dr.

Szülészet és nőgyógyászat

A terhesség kimenetele a terhesség alatti szerves oldószer expozíciót követően. Khattak, S. és mtsai (Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, and Department of Psychology, The Hospital for Sick Children, and the University of Toronto, Ontario, Canada): JAMA, 1999, *281*, 1106.

Az egészségügyben és a textiliparban dolgozó nők vannak leginkább kitéve vegyszer, illetve szerves oldószer expozíciónak. Állatkísérletek alapján sok ipari oldószer teratogénnek bizonyult. Humán vonatkozásban, az idevágó irodalmi adatok metaanalízise alapján, a foglalkozásuknál fogva szerves oldószereknek kitett terhes nők gyermekei között a major malformációk és az ismételt vetélések rizikója emelkedett.

A jelen tanulmány az első prospektív vizsgálat, mely a terhesség kimenetelét vizsgálja terhesség alatti szerves oldószer expozíciót követően. A szerzők 1987 és 1996 között olyan 125 terhes nő terhességének kimenetelét vizsgálták, akik a terhesség alatt (legalább a teljes első trimesterben) szerves oldószer (szénhidrogének, fenol, triklóretilén, xilén, aceton stb.) expozíciónak voltak kitéve foglalkozásuknál fogva.

Kontrollként 125 olyan terhes szerepelt, akik a terhesség alatt bizonyítottan nem teratogén orvosi vagy környezeti hatásnak voltak kitéve.

A major malformációk gyakorisága szignifikánsan magasabb volt a szerves oldószernek kitett csoportban (13 eset a kontrollcsoportban lévő egy esettel szemben). Különösen említésre méltó, hogy a 13-ból 12 malformáció azon 75 asszony gyermekénél fordult elő, akiknél a vegyi anyag a terhesség alatt átmeneti anyai panaszokat is okozott (szemirritáció, légzési panaszok, fejfájás). Az előforduló fejlődési rendellenességek viszont különbözőek voltak, nem alkottak homogén csoportot.

A szerves oldószerekkel dolgozó nők 46%-ának korábban már volt vetélése, míg a kontrollcsoportban az anamnézisen szereplő vetélések aránya csak 9% volt. A terhesség alatt legalább hét hónapig szerves oldószer expozíciónak kitett 16 terhes szülése során magzati distress miatt resuscitatióra volt szükség. A hosszú expozíciónak kitett terhesek magzatainak születési súlya is alacsonyabb volt.

Az eredmények alapján a szerzők megállapítják, hogy a terhesség alatti szerves oldószer expozíciót minimalizálni szükséges, mivel az megnöveli a major fejlődési rendellenességek előfordulási arányát. Ez különösen vonatkozik azon terhesekre, akiknél anyai tüneteket is okoz a szerves oldószerekkel való érintkezés.

Szilágyi András dr.

Traumatológia

Traumás eredetű stressz-törések és retrotibialis fájdalom gyakorisága az újonnan bevonult férfi és női katonákon. Macleod, M. A., Houston, A. S., Sanders, L., Anagnostopoulos, C. (Dept. of Nuclear Medicine, Royal Hospital, Haslar, Gosport, Hampshire, P012 2AA, Anglia): BMJ, 1999, *318*, 29.

A Brit Hadügyminisztérium 1993 óta érvényben levő esélyegyenlőség elve értelmében az újonnan bevonult női katonák kiképzése ugyanazon szigorú fizikai igénybevételt jelentő elvek és gyakorlat alapján történik, mint férfi társaik esetében.

1994 és 1997 között négyszeresére nőtt a frissen bevonult állományból orvosi vizsgálatra és ellátásra történő beutalások száma. Ezért vizsgálatot indítottak annak eldöntésére, hogy a női sorállomány létszámának emelkedése okozhatta-e a vizsgálatok számának ilyen mértékű emelkedését.

1995. ápr. 1. és 1997. márc. 31. között 4222 katona vonult be, 3367 férfi és 855 nő. Az újonnan bevonultak közül a kiképzés során fellépő alsó végtagi fádalmak miatt 143 férfit és 121 nőt utaltak orvosi vizsgálatra. Életkor: 16–26 év a férfiak és 16–30 év a nők esetében. Kilenc újoncot (3 férfi és 6 nő) két alkalommal utaltak be ismételt sérülések miatt.

A vizsgálat a klinikai jelek (fájdalom, duzzanat, nyomásérzékenység) regisztrálásából, illetve izotópvizsgálatból állt. Csontszcintigráfiát tartottak szükségesnek azon meggondolásból, hogy ez a módszer lényegesen érzékenyebb stressz-törések, trauma okozta retrotibialis fájdalom, ill. tibia hátsó corticalis megvastagodás (ún. „shin splints") és „rejtett" törések kimutatására. Az izotópvizsgálathoz 555 MBq ^{99m}technécium- oxidronate-t használtak. Az összes izotópvizsgálati eredményt a későbbiek során átvizsgálták név, ill. azonosító jelek nélkül, vakon. Kórosnak ítélték a scintigrammot, ha stressz-törést, vagy tibia hátsó cortex megvastagodást („shin splint") találtak.

A leletek átvizsgálása, ill. kiértékelése során a következőt találták: férfiaknál végzett izotópvizsgálat 71%-ban, nőknél pedig 77%-ban volt kóros. Az összlétszámot figyelembe véve, a *csont-izotóp*vizsgálat *férfiak esetében 4,2%-ban* (143/3367) *nők esetében pedig 14,2%-ban* (121/855) mutatott *pathologiás* eredményt. Az eredményeket statisztikai analízisnek alávetve a különbséget erősen szignifikánsnak találták. Ennek alapján tehát valószínűnek találják annak a lehetőségét, hogy a női újoncok gyakrabban szenvednek katonai kiképzés során stressz-töréseket, mint férfi társaik.

Frenyó Sándor dr.

A felkarfej poszttraumás avascularis necrosisának klinikai jelentősége. Gerber, Ch., Hersche, O., Berberat, Ch. (Dept. Orthop. Univ. Zürich, Balgrist): J. Shoulder Elbow Surgery, 1998, *7*, 586–590.

A klinikán 1972–1987 között 25 olyan proximalis felkartörést kezeltek, amelyeken később felkarfej-necrosist állapítottak meg. Ezeket 2,3–17,6 (átlagosan 7,5) évvel a sérülés után ellenőrizték, 16 volt férfi, 9 nő, 16–62 év között (átlag 46 év).

Négy volt töréses ficam, 5 esetben átmeneti perifériás ideglézió állt fenn. A törések közül 14 volt három-,

8 négyrészes. 19 esetben nyílt repositio és rögzítés, 5-ben zárt repositio és rögzítés történt, egy esetet kezeltek konzervatívan.

19 teljes és 6 résznecrosis következett be, a konszolidáció 13 ízben jó, 12-ben rossz helyzetben történt. Összesen az esetek 40%-a lett panaszmentes: a jól reponáltak 62, míg a rosszul reponáltak 16%-a. A két csoport között szignifikáns volt a mozgás terjedelmének eltérése (elevatio, abductio). A első csoport eredményei pozitívan voltak öszehasonlíthatók a komplex törések hemiarthroplasticájának eredményével, melyben a panaszmentesség mellett a mozgás helyreállításának eredménye szerény. Ha azonban a repositiót nem sikerült elérni, úgy az eredmény nem volt kielégítő. Ilyenkor indikált az arthroplastica. Különösen fiatalokon tartják fontosnak a felkarfejet megtartó műtétet.

Kazár György dr.

Kisebb magasságból való leesés „low fall": alábecsült sérüléses mechanizmus. Helling, Th. S., Watkins, M., Evans, L. L. és mtsaik (Dept. Surg. St. Luke's Hosp. Univ. Missouri, Kansas City): J. Trauma, 1999, *46*, 453–456.

A szerzők külön vizsgálták a 20 lábnál alacsonyabb magasságból való esésnél bekövetkezett sérüléseket, amelyekben – az Amerikai Sebész Kollégium Trauma Bizottságának megállapítása szerint – a sérülteket nem szállítják feltétlenül kórházba, mivel gyakran súlyos sérüléseik ellenére kezdeti klinikai tüneteik csekélyek.

A kórház 1991–1997 között felvett sérültjei közül 176 esetet (az eséssel felvett sérültek 2%-a) sorolt ide (a combnyaktáji monotraumás törötteket kizárták). A sérültek negyede más kórházból került átvételre. Otthoni munka közben 47 esetben (létráról, tetőről, fáról, emeletről) történt a leesés, 13 építőmunka közben állványról, épületről esett le, 12 ablakon ugrott ki, 15 azonos szintről, a többi hídról, falról, tehergépkocsiról, ágyból. A sérültek 62%-a ötven évesnél fiatalabb (a legtöbb 30–40 év közötti), 47 volt hatvan év feletti. Az ISS átlagos értéke 13,8: kétharmaduknak 9-nél, harmaduknak 15-nél volt magasabb. Tizennégy sérültet vesztettek el, ezek fele 60 évesnél idősebb volt. Kilencnek volt súlyos fejsérülése.

60 szenvedett többszervi sérülést: több, mint harmaduk fej, közel negyedük gerincsérülést szenvedett (9 quadri-, 5 parapleg). Hétnek volt intraabdominalis sérülése.

A sérülteknek csupán 10%-a mutatott felvételekor súlyos neurológiai vagy pulmonalis elváltozást, 90%-uk stabilnak látszott, de végül mégis több, mint a felük intenzív osztályra került. Ott átlagosan 2,3 napot, a kórházban 8,2 napot töltöttek. Egy sérült átlagosan 25 ezer dollárba került (de kilenc betegük költsége meghaladta a százezer dollárt).

A két emeletnél alacsonyabb magasságból bekövetkező esést nem tartják súlyosnak, ha nincs komolyabb neurológiai vagy pulmonalis tünete, pedig halálos következményei is lehetnek. Ezért a leghelyesebb az ilyen sérülteket traumaközpontba szállítani, még ha 10 lábnál alacsonyabbról is estek le. Falusi otthoni környezetből a sérülteket gyakran a legközelebbi kórházba szállítják. Ez magyarázza, hogy sérültjeik negyede is átszállítással került hozzájuk.

[Ref.: Az esés mechanizmusát tanulmányozó szerzők szerint egy emeletnyi magasságból eséskor a sérült még nem tudja szabályozni testhelyzetét, s ez is magyarázhatja az észlelt gyakori fejsérülést.]

Kazár György dr.

Implantatum törése – biológiai vagy mechanikai okból? Schmikal, T., Wentzensen, A. (Berufgenoss. Unfallklinik, Ludwigshafen): Aktuelle Traumat., 1999, *29*, 28–32.

Nyolc év alatt 37 beteget vettek fel, akiken törés osteosynthesise után 3 hónappal–4 évvel az implantatum törése jött létre. A szövődmény leggyakrabban – a nagy statisztikai igénybevételnek megfelelően – az alsó végtagon következett be, de 8 esetben észlelték a felső végtagon is.

Az implantatumtörés okaként egyetlen esetben sem volt anyaghiba megállapítható. Mechanikai okból 9 ízben következett be az implantatum fáradásos törése. Ennek oka az volt, hogy az implantatum nem stabilizálta eléggé a csontot, a törésben mozgás volt, ami a fáradásos törést előidézte. Biológiai okból 6 esetben jött létre az implantatum törése: a periosteumot túl nagy kiterjedésben választották le, illetve a csont körül jelentős lágyrészkárosodás jött létre. További 5 esetben a biológiai és mechanikai okok együtt idézték elő az implantatum törését. Három ízben állapították meg, hogy fertőzés játszott közre a konszolidáció elmaradásában és a következményes implantatumtörésben.

Az antibiotikum védelemben, megfelelő lágyrészkímélettel, stabil implantatummal végzett reoperáció után eseteikben a konszolidáció bekövetkezett. Befejezésül felsorolják a különböző lokalizációkba alkalmazható implantatum típusokat és felhívják a figyelmet az atraumatikus műtéti technika betartására.

Kazár György dr.

Medencetörés: az „arany egy óra". Meoghan, A., Gregni, A., Kelly, M. és mtsa (West Scotland Orthop. Training Programme. Glasgow): Injury, 1998, *29*, 211–213.

Az életben maradás szempontjából döntő, hogy a gyakran polytrauma részeként jelentkező súlyos medencetörés ellátása és vérzésének csillapítása a sérülést követő első „arany" órában megtörténjék. Sürgős beavatkozás ezért a vérzéscsillapítás érdekében is a vérző spongiosus felszínek helyretevése és külső vagy belső rögzítése, szükség esetén a vérző erek embolisatiója.

A szerzők 31, sérültellátást is végző kórházat ellenőriztek abból a szempontból, hogy felszerelésben és személyzetben mennyire alkalmasak a súlyos medencesérültek sürgős ellátására és megállapították, hogy csak 8 osztály felel meg a fenti szempontoknak, viszont nyolc osztályon a súlyos medencesérültek sürgős ellátására egyáltalán nincsenek felkészülve.

Ennek alapján javaslatot dolgoztak ki az ellátó orvosok képzésére és a tárgyi feltételek biztosítására.

[Ref.: Az ápolási költségek hatékony felhasználása érdekében nem lehet egyetérteni a szerzőkkel. A hatékony megoldás: jól felszerelt és megfelelően képzett személyzetű nonstop szolgálatot teljesítő trauma központok felállítása a mentőszállítás fejlesztésével, amire a magyar traumatológia évtize-

dek óta törekszik és amelynek tökéletesítését a kormányzat is célul tűzte ki.]

Kazár György dr.

Súlyos és halálos gyermeksérülések. Suominen, P., Kivioja, A., Öhman, J. és mtsaik (Dep. Orthop. Trauma, Dep. Neurosurg. Helsinki Univ. Central Hosp. Hosp. Child Adolesc. Pediatr. Surg. Univ. Helsinki): Injury, 1998, *29*, 425–430.

A dél-finnországi Unsima tartomány 1,3 millió lakosából 263 ezer (20,1%) 16 évnél fiatalabb. A tartomány súlyos gyermeksérültjeit a Helsinki Egyetem osztályain látják el és az elhaltak az Egyetemen kerülnek sectióra.

Az 1985–1994 években 347 súlyosan sérült gyermek anyagát dolgozták fel 227 (65,4%) volt fiú, 120 (34,6%) leány, átlagkoruk 8,6 év volt. Az esetek 83%-ában tompa sérülést szenvedtek. A sérültek 58,2%-a, az elhaltak 59,3%-a közlekedési balesetet szenvedett. 22% volt az otthoni sérülések aránya. Az esetek 85,6%-ában sérült a fej (is). A súlyos balesetek aránya évente 15,8, a haláleseteké 4,8 százezer lakosra.

A 118 elhalt közül 91 (77,1%) a helyszínen, vagy 6 órán belül halt meg, 27 hat óra és 9 nap között. Huszonegy ízben emberölés, 6-ban öngyilkosság volt a sérülés oka. A sérültek 44,2%-a érkezett közvetlenül a kórházba, 55,8% áthelyezéssel. 72%-ot az idegsebészet intenzív részlege vett fel. 93 sérült igényelt azonnali, 41 későbbi műtétet. Az intenzív osztályon átlagosan 4,7 napig, a kórházban összesen 13,4 napig tartózkodtak a sérültek. A kibocsátottak közül 166 haza, 37 más aktív osztályra, míg 22 rehabilitációs osztályra került.

A súlyossági mutatók (GCS, PTS, ISS) megbízhatóan jelezték a prognózist. Tizenhat feletti ISS, 9 alatti GCS és PTS értékek esetén a halálozás szignifikánsan emelkedett. A 3, vagy magasabb AIS érték csupán fejsérülés esetén jelezte szignifikánsan a halálozást.

A sérülés utáni egy órán belüli közvetlen beérkezés jelentős szerepet játszott a halálozás csökkenésében. A 13–15 évesek egyötöde alkoholos befolyásoltság állapotában volt, e csoport 17 sérültje közül 11 halt meg. A fiúk és lányok halálozási aránya nem tért el egymástól.

Kazár György dr.

Halálos lépcsőn-leesés. Wyall, J. P., Beard, D., Busuttil, A. (Accid. Emerg. Dep. and Scottish Trauma Audit Group, Roy. Infirm. Edinburgh, Forens. Med. Univ. Med. School Edingburgh): Injury, 1999, *30*, 31–34.

Bár az elesés és a magasból leesés etiológiája minden korcsoportban jól ismert, a lépcsőn leeséssel viszonylag kevés közlemény foglalkozik. A magasból szabadon eséssel szemben kevéssé osztályozható s attól is függ, hogy lelökés, betegség, gyógyszer vagy alkoholos állapot következtében jött létre, gyakran tanúja sincs. A lépcső síkos volta is szerepet játszik.

A szerzők 1992–1997 között prospektíve vizsgálták és értékelték a sérülés súlyossága szerint (ISS) is a bekövetkezett 51 halálos balesetet Délkelet-Skóciában. Közülük 27 volt férfi, 24 nő. Életkoruk 19–95 év közötti, átlagosan 68,9 év volt. 43 következett be az áldozat otthonában, közülük 27 egyedül élt, 17 volt 65 év felett. A halál 27 ízben a baleset helyszínén következett be, közülük 24 tanúk nélkül. (Összesen 30 esetben nem volt tanúja a balesetnek.) A kimutatás szerint 28 esetben játszhatott alkohol szerepet a baleset előidézésében. Az ISS érték 5–75 között volt, átlagosan 25. A 15-ös ISS értéket meg nem haladó súlyosságú 4 sérültet a helyszínen találták holtan. 35 alkalommal az agy, 8-ban a gerincvelő mutatta a legsúlyosabb károsodást.

Általánosan ismert a közutak nagy baleseti kockázata, az otthon, a lépcsőház veszélyessége kevésbé tudott. Elsősorban magányos idősek szenvedik el, gyakran ittas állapotban. Bár ezek a sérülések önmagukban nem voltak közvetlenül halálosak, a tanúk nélkül bekövetkezett baleset időben történt ellátás hiányában az idős sérültek halálával járt.

Kazár György dr.

Véralvadás, thrombosis

A vénás thrombosis multicausalis betegség. Rosendaal, F. R. (Dept. of Clinical Epidemiology and Hemostasis and Thrombosis Research Center, Leiden University Medical Center, PO Box 9600, NL-2300 RC Leiden, Nederlands): Lancet, 1999, *353*, 1167.

A vénás thrombosisnak (VT) más rizikófaktorai vannak, mint az artériás érbetegségeknek. Az elmúlt 5 év során a VT etiológiájával kapcsolatos ismereteink szaporodtak. Felfedeztek néhány véralvadási rendellenességet, amelyek a VT gyakoriságát befolyásolják. Ezek a rendellenességek a népességben mindenütt előfordulnak, egyeseken azonban szimultán lehetnek jelen. Az így létrejött géngén és gén-környezet interakciók adják meg a kulcsot ahhoz, hogy megértsük, miért alakul ki VT egy adott személyen egy adott pillanatban.

A Virchowi klasszikus osztályozás (stasis, érfalváltozás, a vér összetételének változása) helyett a manapság használt klasszifikáció szerzett és genetikus rizikófaktorokat különböztet meg.

A VT szerzett rizikófaktorai: az immobilizáció (gipszsín), műtét, trauma, terhesség, puerperium, lupus anticoagulans, malignus betegség, női hormonok. Az első herediter thrombosishajlamot mutató (antithrombinhiányos) családot *Egeberg* írta le 1965-ben. A 80-as években közölték a protein-C- és protein-S-hiány következtében kialakuló familiáris thrombophiliát. Az elmúlt 5 évben fedezték fel az alvadási rendszer néhány más rendellenességét, amelyek VT-re hajlamosítanak. 1993-ban írták le az aktivált protein-C rezisztenciát, amelyet az V. faktorban létrejött mutáció (faktor V Leiden) okoz. A prothrombin gén 20 210-es pozíciójában létrejött G–A mutáció következtében megnő a plazma prothrombin koncentrációja, ez pedig a VT kockázatát növeli. Ehhez hasonlóan a magas VIII faktor koncentráció is fokozza a thrombosis hajlamot. Amíg a mutációk deficienciát, hiányt okozhatnak, a gén-aktivitás szabályozásában létrejövő finom változások az alvadási faktorok koncentrációját befolyásolják.

A génektől eltekintve a variációkat szerzett faktorok magyarázhatják. Minden, ami az alvadási faktorokat termelő szervekre hatással van, a faktorok koncentrációját is befolyásolja: májbetegség, endothel-diszfunkció, diétás táplálkozás, K-vitamin-hiány. A prothrombin és a VIII. faktor magas

koncentrációját a genetikus elrendezés és a szerzett faktorok kevert hatása hozza létre. Szerzett faktorok mint az életkor, vagy a hormonok közreműködnek az egyénen belüli és az egyének közötti variációkban. Hiperhomociszteinémiát, amit artériás és vénás betegségekben egyaránt észleltek, genetikus és szerzett faktorok is okozhatnak. A cisztationin-β-szintáz, vagy a metiléntetrahidrofolát-reduktáz (MTHR) mutációi a homocisztein-koncentráció fokozódásához vezethetnek. Mégis, a legtöbb hiperhomociszteinémiás egyén nem hordoz gén-variánst, hanem methionin anyagcseréjük károsodását és így a hiperhomociszteinémiát az elégtelen folsav- és B_6-, B_{12}-vitamin-felvétel okozza.

A protein-C-, protein-S- és antithrombin-hiány ritkán fordul elő, előfordulásuk a VT kockázatát tízszeresre növeli. Sokkal gyakoribb a nemrégiben felfedezett 4 másik rendellenesség: az aktivált protein-C rezisztencia, a prothrombin 20 210 A, a magas VIII. faktor koncentráció és a hiperhomociszteinémia. Az aktivált protein-C rezisztencia a népesség 5%-án jelentkezik, prevalenciája földrajzilag változik, Dél-Svédországban és középkeleten akár 15% is lehet, csak fehér emberen található, a VT-ban szenvedők 20%-án észlelhető, heterozygotákon a kockázatot nyolcszorosra növeli. A prothrombin 20 210 A 2%-ban fordul elő, a VT-ban szenvedők 6%-ában található meg, két-háromszorosra növeli a kockázatot. Regionális különbségek ennél is észlelhetők, eddig csak fehéreken mutatták ki. Magas, 1500 IU/l-t meghaladó VIII. faktor koncentráció (a normális: 150 IU/l) a népesség 11%-ában, a VT-os betegek 25%-ában található, a thrombosis kockázatát hatszorosra növeli. Lehet, hogy a magas prevalencia és kockázat miatt ez a rendellenesség felelős leggyakrabban a VT-ért. 18,5 μmol/l-nél magasabb homocisztеinszintet Hollandiában 5%-ban, Olaszországban 10%-ban észleltek. Ez a VT-os betegek 10%-ában fordul elő, a VT kockázatát pedig két és félszeresre növeli.

VT gyermekekben ritka. A beteg gyerekek 25–30%-ában nemegyszer 3–4 genetikus kockázati tényező egyszerre fordul elő, de VT csak akkor alakul ki, ha szerzett rizikófaktor is fellép, pl. tartós iv. kanül, vagy nagyobb betegség. De a thrombosis felnőtteken is multicausalis betegség. Gyakran fordul elő ugyanabban az egyénben szimultán több genetikus faktor. Ehhez csatlakozhat terhesség, puerperium, per os fogamzásgátló, vagy immobilizáció, ami a VT-t létrehozza.

A thrombogen rendellenességek prevalenciája a thrombophiliás családokban az átlagos népességnél lényegesen magasabb: a fő alvadási inhibitorok hiánya 15%-ban, prothrombin 20 210 A közel 20%-ban, faktor V Leiden 40–60%-ban fordul elő, ezért a VT kockázata is nagyobb, az első thrombosis is korábbi életkorban alakul ki, mint más VT-s betegekben. A familiáris thrombophilia ugyanis multigenetikus, minden egyes családban többfajta géndefektus található, pl. protein-C-hiány és faktor V Leiden egyszerre van jelen.

Speciális gén-gén interakció van jelen homozygota betegeknél. A homozygota protein-C-, és protein-S-hiány ritka, de súlyos thrombosist okoz, közvetlenül a szülés után (purpura fulminans). A homozygota antithrombinhiány nem egyeztethető össze az élettel. Gyakrabban fordul elő homozygota faktor V Leiden (1/5000). A thrombosis rizikó ilyenkor nyolcvanszoros (mégis kisebb, mint a coagulatios inhibitorok homozygota hiányánál), VT legtöbbször csak felnőttkorban lép fel, de késő öregkorig terjedő tünetmentesség is előfordul. Hasonló a helyzet a prothrombin 20 210 A homozygota hordozóknál.

Számos vizsgálat tanulmányozta a gén-környezet interakciókat. Terhességi thrombosisban faktor V Leiden jelenlétét skóciában 8%-ban, Svédországban 50–60%-ban észlelték. A faktor V Leiden és az oralis fogamzásgátlók szinergisztikus hatását szintén kimutatták. Az oralis fogamzásgátlót használó nőkön, ha faktor V Leident nem hordoznak a VT gyakorisága 3/10 000. A faktor V Leident hordozó nőkön viszont, ha oralis fogamzásgátlót is használnak a VT gyakorisága már 28,5/10 000.

A kórfolyamatot thrombosis modellekkel igyekeztek tisztázni. A thrombophiliát először egyetlen gén defektusával magyarázták. Mivel nem minden deficiens egyénen alakul ki thrombosis ezt a *„single-gén modellt"* elvetették. A familiáris thrombophilia következő modellje a *„multiplex-gén károsodás"* volt. Ezt a elképzelést támasztották alá azok a thrombophiliás családok, ahol ismert, sőt valószínűleg eddig még nem ismert defektusok is rejtve maradnak. Ez a modell – bár a „single-gén" feltételezéshez képest előrelépést jelent, nem mindent magyaráz meg és mesterségesen megkülönbözteti a thrombophiliát és a thrombosist. Ezenkívül nem veszi számításba a szerzett rizikófaktorokat. A „multiplex-gén modellel" csak a homozygota protein-C- és protein-S-hiány magyarázható, amelyben a thrombosis közvetlenül a szülés után lép fel. Minden más esetben, amikor a VT kockázata nagy, pl. homozygota faktor V Leiden hordozókon, az a kérdés vetődik fel, hogy miért alakul ki egyesekben thrombosis, míg másokban nem, vagy, hogy miért egy bizonyos életkorban alakul ki a VT és ezt megelőzően nem. A *„multicausalis modell"* egyesíti a genetikus és a szerzett rizikófaktorokat. De ez a feltételezés sem magyarázza meg, hogy azonos számú rizikófaktor miért okoz VT-t egy adott személyben, míg másikban nem, vagy, hogy ugyanaz a rizikófaktor sorozat miért nem okoz VT-t gyermeken, de idősebb korban igen.

Szükség van ezért egy *„dinamikus életkor-függő modell"*-re, ami figyelembe veszi a rizikófaktorok különböző formájú interakcióját, azaz az additív hatásokat. Az egyes rizikófaktorok összegeződve képezik azt a kockázatot, amit az egyén thrombosis-potenciáljának nevezünk. Ez függ az életkortól: gyermekben ugyanis több rizikófaktor szükséges a VT kialakulásához, mint felnőttben és ismert, hogy a VT gyakorisága az életkorral növekszik.

A thrombosis-potenciált maga az *életkor* növeli, valószínűleg azért, mert az erek és a billentyűk fokozatosan elhasználódnak és a mobilitás is csökken. Egy Leiden V faktoros nő számára pl. születése után csak életkora jelent még plusz rizikófaktort. Előfordulhat, hogy nagyobb betegséget kap, amelynek során tartós iv. kanülálásra szorul, ekkor rövid időre thrombosis-potenciálja megnő, ezt követően azonban a potenciál az eredeti szintre visszatér. 20–40 éves kora közt fogamzásgátló tablettákat szedhet, ez mérsékelt hatású rizikófaktor, de thrombosis-potenciálját 20 évre mégis megváltoztatja. Ha 30 éves korában síbaleset miatt lábát begipszelik, ez jelentős rizikófaktornak számít és a thrombosis-küszöb átlépésével valóban VT-t kap. Lehet, hogy ugyan-

az a rizikófaktor sorozat (Leiden V faktor, oralis fogamzásgátló, gipszsín) 20 éves korában nem okozott volna thrombosist. Hasonlóképpen, ha nem szorul gipszsín rögzítésre, de továbbszedi a pilulát, a thrombosis csak 50 éves kora körül keletkezik. Még idősebb korában egyszerűen életkora és a Leiden V faktor elégséges a VT létrejöttéhez.

Az interakciót numerikus terminusokkal és nem biológiai mechanizmusok terminológiájával definiálják. *Interakció* akkor lép fel, ha 2 rizikófaktor kombinációja olyan hatást hoz létre, ami az egyes hatások összegét meghaladja. Az ajánlott modellbe így beépíthető additív módon a faktorok összege, interakció nélkül, de beépíthetők az interakció figyelembevételével a szupraadditív hatások is.

A thrombosis végeredményben olyan multicausalis betegség, amelyet genetikus és szerzett rizikófaktorok dinamikus interakciója hoz létre. Az időfüggő modell megmagyarázza, hogy miért alakul ki VT egy adott személyben, egy adott időpontban.

[Ref.: A dinamikus, életkorfüggő thrombosis modell elsősorban a thrombosis etiológiájára vonatkozó gondolkodásunkat befolyásolja. Elméletileg lehetővé teszi az egyéni kockázat meghatározását és útmutatást ad a megelőzésre.]

Sándor Tamás dr.

Heveny tüdőembólia: a klinikai kimenetel a nemzetközi összehasonlító tüdőembólia regiszterben (ICOPER). Goldhaber, S. Z. és mtsai (Cardiovasc. Div., Brigham and Women's Hosp., 75 Francis Str., Boston, MA 02115, USA): Lancet, 1999, *353*, 1386–1389.

A tüdőembólia – sajnos – változatlanul súlyos kimenetelű kórkép napjainkban is, a halálozás és a recidíva is széles határok között mozog. Az ICOPER rövidítésű nemzetközi tanulmány (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) közel 2 éves adatait tette közzé 7 ország 52 kórházából a fenti problémák megközelítése céljából. 2454 tüdőembóliás beteg sorsát elemezték, közülük 2110 (86%) diagnózisát egyértelműen lehetett bizonyítani boncolással, tüdőszcintigráfiával, tüdőangiográfiával, valamint a kiindulási forrásként szerepeltethető láb mélyvénás thrombosisát bizonyító vénás ultrahang scannel.

A betegek többségének típusos tünetei voltak, mindössze 6,9% volt tünetmentes, 61 betegnek a boncolás fedte fel nagykiterjedésű tüdőembóliáját. Az átlagos életkor 62,3 év volt, a nők-férfiak aránya 55–45%. A kockázati tényezők közül a mélyvénás thrombosis 49,3%-ban szerepelt, a testsúlytöbblet, a 2 hónapon belüli valamilyen műtéti beavatkozás, az 5 napnál hosszabb immobilizáció és előzetes mélyvénás thrombosis vagy tüdőembólia a betegeknek kb. $^1/_4$-ében volt kimutatható, rákbetegség 22,5%-os volt. A diagnosztikus vizsgálatok közül kórjelző volt (több, mint 80%-ban) a mellkasröntgenvizsgálat, az EKG, valamint a perfusiós tüdőszcintigráfia, ezeknél kisebb arányban végeztek echocardiographiát, ventilatiós scant, tüdőangiográfiát és plasma dimer-vizsgálatot.

A betegek 97%-a részesült heparin terápiában, 76% per os antikoagulálásban, 13% thrombolysisben és 10% kapott alsó vena cava filtert. Három hónappal a heveny tüdőembólia fellépte után a betegek 98%-át tudták részletesen elemezni. A nyers halálozási arány 17,4% volt, ha ebből a boncolással felfedett tüdőembóliát – 61 eset – kivették, a halálozási arány 15,3%-ra módosult. A prognosztikai tényezők között significans volt az előrehaladott életkor (70 évnél idősebbek), az egyidejű rákbetegség, a pangásos szívelégtelenség, idült obstructiv tüdőbetegség és a szerzők által nagyjelentőségűnek tartott és echocardiographiával bizonyított jobb oldali ventricularis hypokinesis. Ez utóbbi eltérés igen rossz prognózist jelent, ezeken a betegeken kell elsősorban thrombolysist vagy embolectomiát végezni.

Iványi János dr.

Az alsó végtag és a medence mélyvénás thrombosisa a vena cava inferior veleszületett agenesiájával. Klessen, C. és mtsai (Klinik für Innere Medizin und Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik der Universität zu Köln): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 523.

A nagy vénák ritka veleszületett fejlődési rendellenességeit többnyire véletlenül ismerjük fel. A diagnózis nehéz. A vénák megváltozott anatómiája sokszor az alsó testfél vénás visszafolyásának az elégtelenségét okozza és más rizikótényezőkkel együtt gyakran az alsó végtag és a medence mélyvénás thrombosisával jár. A betegnek rendszerint kardiális és más szervanomáliái is vannak.

Huszonkilenc éves férfi szokatlan sportmozdulat után egész éjjel ágyéki hátfájást érzett. I. m. diclofenac után nem javult. Napok múlva a jobb alsó végtagja megduzzadt. Az ötödik nap sürgősséggel klinikára kellett szállítani. A korábbi és a családi anamnézise negatív. Naponta 20 cigarettát szív.

Az egész jobb alsó végtag duzzadt, lividen elszíneződött és igen fájdalmas. A perifériás pulzusát tapintották. Láztalan. Phlebothrombosisra gyanakodtak. A We. 56 mm/h., a PTT 25 sec., a fibrinogen, az AT III normális. Öröklődő alvadási zavart kizártak. A sonographia a vena femoralis superficialis, a v. femoralis communis és a v. iliaca ext. és communis komplett thrombosisát derítette ki a jobb oldalon.

A has spirál-CT-je megerősítette a mély medencevénák thrombosisát és az alsó nagyvéna agenesiáját mutatta ki. A retroperitoneumban kifejezett kollaterálisokat talált. Az alsó testfélből a vénás visszafolyás az erősen kitágult azygos, hemiazygos, portalis és májvénákon át történt. A diagnózis: Jobb oldali comb- és medencevénák phlebothrombosisa az alsó nagyvénák veleszületett komplett agenesiájával.

Therapia: Heparin, rugalmas pólya, a végtag felpolcolása, ibuprofen fájdalomcsillapító. A beteg állapota javult, a duzzanat jelentősen csökkent, az ötödik nap mobilizálni lehetett. Kompressziós harisnyával a tizedik napon panaszmentesen hazament. Három hónap múlva az elzáródott erek részben rekanalizálódtak.

A rendellenes vénás visszafolyás az alsó testfélből, a nikotinabusus, a szokatlanul testi megerőltetés, mint járulékos thrombogen rizikótényezők a jobb alsó végtag és a medencevénák teljes thrombosisát váltották ki.

A szerzők vázolják még az alsó testfél vénáinak embrionális fejlődését is.

Kollár Lajos dr.

A cytochrom P450 CYP2C9 polimorfizmus és warfarin igény közötti asszociáció, valamint a haemorrhagiás szövődmények rizkójának előfordulása. Aithal, G. P. és mtsai (Departments of Medicine and Pharmacological Sciences, University upon Tyne Med. School, Newcastle upon Tyne NE2 4HH, Egyesült Királyság): Lancet, 1999, *353*, 717.

Az Egyesült Királyságban a per os antikoaguláns terápia warfarinnal (w.) történik, a súlyos vérzések aránya 100 betegévre számítva 1,3–4,2 között van, ami az alvadásgátlás intenzitásával párhuzamos. A hatásos adagot csak tapasztalati úton lehet megállapítani, melynek napi skálája elég széles, hiszen 0,5–60,0 mg között lehet rendelni. Standardizált indukció alapján az INR (International Normalised Ratio) mintegy 69%-ban bizonyul optimálisnak az első négy napon; a többi esetben a w. anyagcserében talált individuális különbségek és ezzel kapcsolatos genetikai faktorok felismerésével a hatásos adag a terápia első napjaiban felismerhető.

A w. két aszimmetrikus C atomja (C9) következtében ugyanazon molekulának kétfajta módosulata van, mégpedig az R-warfarin és az S-warfarin, melyeknek katabolizmusa különbözik egymástól. Ha az S-warfarint racemat formában adják, mintegy háromszor hatékonyabb az R-enantiomernél. A leghatásosabb enzim a cytochrom P450 CYP2C9, mely az S-w. konverziót inaktív 6-hidroxi és 7-hidroxi anyagcseretermékké katalizálja, amivel szemben az R-w. oxidatív anyagcserét CYP1A2 és CYP34A katalizálja. A genetikai polimorfizmus alapján ezek szerint kétféle funkcionális enzimaktivitás létezik. Ezzel még az is együtt jár, hogy a CYP2C9 génben található pontmutációk a vad típusú (CYP2C9*1) allélben két allél variánst eredményeznek – többek között a CYP2C9*-t ahol a 144-es locusban cisztein cserélődik fel argininnel, valamint a CYP2C9*3-t, ahol a 359-es reziduumban leucin az isoleucinnel. Mindkét allél-variánsban az S-w. hidroxiláció zavart. A CYP2C9*3 variáns mintegy 5%-kal gyengébb effektusú mint a vad típusú enzim, amivel szemben a CYP2C9*2, a vad típusú enzimaktivitásnak csak 12%-át éri el; mindez módosítja az enzim interakciót cytochrom P450 oxidoreductasevel. Mivel nemcsak in vitro, hanem in vivo vizsgálatok szerint ismert a CYP2C9 polimorfizmus, ami lényegesen csökkenti az S-w. anyagcseréjét, ezért az volt a mostani vizsgálataiknak célja, hogy melyik variáns allél fordul elő a leggyakrabban azokban a betegekben, akikben az átlagosnál kisebb w. adag hatásos, amit azzal is kiegészítettek, hogy melyik CYP2C9 genotípusban gyakoribbak a haemorrhagiás szövődmények.

A vizsgált betegek egy részében az effektív w. adag naponta 1,5 mg vagy ennél kevesebb volt, az INR értéke 2,0–3,0 között stabilizálódott. A másik csoport betegeiben a napi w. dózis viszont rendkívül ingadozott. Az eredményeket 100 egészséges lakos CYP2C9 genotípusával hasonlították össze.

A kis dózisú w. csoportban egy, vagy több variáns allél 81%-ban volt kimutatható, a kontrollok 40%-ával szemben. Annak a valószínűsége, hogy a kis adag w.-al kezeltekben egy vagy több CYP2C9 variáns allél gyakoribb, mint a normális populációban 6,21-szeresnek bizonyult; egy variáns allél esetében 2,68-szor, kettőnél 7,8-szor volt gyakoribb.

Genotípust és allél frekvenciát a klinikai kontrollokban is vizsgálták annak kiderítésére, hogy a különböző CYP2C9 genotípusokban milyen sűrűn fordulnak elő vérzések az antikoaguláns terápia folyamán. Kiderült, hogy nem volt lényeges különbség a CYP2C9 genotípus frekvenciában a klinikai kontrollcsoport és a normális lakossági kontroll között. Hasonlóképpen nem befolyásolta az eredményeket a betegek életkora és neme egyik csoportban sem. Egy másik intézetben, de ugyanazon környék betegeiben a CYP2C9 genotípus gyakorisága lényegében hasonló volt, ami megfelel a fehér angol lakosság génfrekvenciájának. A w. terápia átlagos időtartama a kis adaggal kezelt betegekben két év, szemben a klinikai kontrollcsoportéval, ahol 3,1 év volt. Az előbbi betegcsoportban 132,9 beteg/évre számítva 7 enyhe, 5 súlyos és 6 életveszélyes vérzés fordult elő összesen 11 esetben, ideszámítva egy halálos lefolyásút is. A klinikai kontrollcsoportban 311,1 beteg/év alatt lényegében hasonló számban fordultak elő különböző súlyosságú haemorrhagiás szövődmények. A kis adaggal kezeltek felében a szövődmény az első négy hét alatt volt megfigyelhető és közülük mindegyikben egy, vagy több CYP2C9 variáns allélt találtak.

Végeredményben az enyhébb vérzések incidenciája nagyobb volt a kis dózisú csoportban, mint a random klinikai kontrollokban, ahol 311,1 beteg/év alatt mindössze hatszor fordult elő. Szignifikáns különbséget (súlyos és életveszélyes) a nagyobb vérzésekben tehát a kis dózisú w.-t igénylő betegekben találtak, összehasonlítva a random klinikai kontrollal.

Ezek szerint meglehetősen szoros összefüggés van a CYP2C9 genotípus és w. szenzitivitás között és a kis adaggal egyensúlyba hozható betegekben egy vagy több variáns valószínűsége hatszor gyakoribb, mint az átlagos populációban. A genotípus felismerésével az egyes alcsoportok felismerhetők, melyekben az S-w. lassabban bomlik le és ez lenne a magyarázata a kis adagnak és gyakoribb vérzéseknek. A homozygota CYP2C9*3 kivételével minden egyéb variáns allél kombináció gyakoribb volt a kis dózisú csoportban, szemben a kontrollokkal. Ezek szerint alvadásgátló terápiában részesülő betegek tekintélyes száma CYP2C9*3 homozygota; in vitro vizsgálatok szerint az S-w. hidroxiláció ilyen allél esetében rendkívül lassú és ez lenne az oka, hogy kis adaggal lehet optimális hatást elérni, sőt az is előfordul homozygoták esetében, hogy a w.-adag olyan kicsi, ami szükségtelenné teszi a terápiát. Legújabban homozygota CYP2C9*3-ban csökkent S-w.-clearance-t is megfigyeltek. Mindezekből az a következtetés vonható le, hogy hasonló esetekben gyakoribb ellenőrzés szükséges, amivel a vérzés rizikója csökkenthető.

Bán András dr.

A kreatin rejtvény avagy valóban à la c'art vacsora? (Szerkesztőségi jegyzet.) Rowland, T. W.: Ped. Exerc. Sci., 1999, *1*, 1.

A helyi élelmiszerboltban a polcokon ott áll a kreatin-monofoszfát porban, tablettában, rágógumiban, a legkülönbözőbb ízben. Nem olcsó, a kilónyi por 49 dollár, a legolcsóbb – 4 unciás dobozka – is 15 dollár, ami a típusosan 4 × 5 gramm napi adagban hat napra elég. A kiszolgáló hölgy – a formaruhá-

ja alapján nevezzük őt mondjuk Creatinine Debbie-nek – készségesen kérdi, hogy „tisztán" kéri-e a vevő vagy aminosavval („ameenios") együtt.

Az USA-ban évi mintegy 100 millió dollárért vásárolnak kreatint évente annak a szándékával, hogy nőjön az izomtömegük és javuljon a vágtateljesítményük. „Mindenki" szedi ezt, mondják az edzők, gyermekek és felnőttek és mellékhatás sem fenyeget, a hirdetések szerint.

A kreatinból a napi szükséglet 2 gramm körül van, ennek harmada az elfogyasztott húsfélékből, halból kerül a szervezetbe a többit maga állítja elő. A nagyenergiájú kreatinfoszfát adja az energiát a robbanékony, rövid tartamú izomműködéshez. Ha napi 20–30 gramm kreatint eszünk meg, izombiopsziával igazoltan magasabb lesz az izom kreatinfoszfát tartalma, mintegy 20–40%-kal. A 8–21 másodperces teljesítmény ennek következtében a vizsgálatok négyötöde szerint javul, de nagymértékben különböznek az egyének. Az állóképességi teljesítmény nem javul. Mivel a kreatinszedés súlygyarapodással jár, a robbanékony erőnövekedés ennek is betudható. Az izom vastagsága és ereje nőhet, a kreatinszedés alatt egyesek nagyobb edzésintenzitást képesek elviselni.

Mi ennek az ára? Már egy hét szedés után 3 kilós súlynövekedés észlelhető, amely a víztartalom növekedésének eredménye, ennyi idő alatt az izom nem gyarapodhat ennyit. A néhány hetes szedés nem terhelheti meg a vesét számottevően. Gyermekeken tapasztalt hatásokról, így pl. a növekedés befolyásolásáról nincs adat.

Etikailag ellene szól, hogy a „nyerni mindenáron" szemléletet erősítheti, hogy ugyanúgy külső segítséggel igyekszik a kreatint szedő az eredményét fokozni, mint az eritropoetint vagy a növekedési hormont használó sportoló. Másrészt mitsem különbözik az állóképességi sportokban elterjedt szénhidrátterheléstől, vagy a sportszerek újításaitól.

Nehéz megválaszolni a 15 éves birkózó fiú szüleinek a kérdést: szedhete a fiú kreatint?

A nemleges válasz érvei: korántsem biztos, hogy javul a birkózó teljesítmény, a súlytöbblet inkább hátrány. Nem tudjuk, hogy a hosszabb ideig szedett kreatinnak nincs-e hátrányos hatása a még növekvő fiatalokon. A kreatin-készítményeknek nem kell megfelelni az FDA követelményeknek: sosem lehetünk biztosak, hogy mi van a dobozban. A fiúnak azt a gondolatot sugallhatja, hogy a sportteljesítmény növelése mesterséges úton megengedhető gyakorlat.

A megengedő válasz érvei: A rövid, nagy erőkifejtést kívánó sportokban javulhat a teljesítmény a kreatin szedés hatására, így esetleg a birkózásban is. Sok tízezren szedik a kreatint évek óta és komoly mellékhatásról még nem érkezett jelentés. Semmilyen sportszövetség, így az Olimpiai Bizottság sem tiltja a kreatin fogyasztását. Ha a kreatint fogyaszthatja a sportoló, remélhetőleg csökken az érdeklődése az anabolikumok és egyéb szerek iránt.

Apor Péter dr.

A terhelésre nem elegendően emelkedő pulzusszám a halálozás fokozott esélyét jelzi. Lauer, M. S. és mtsai (Cleveland Clinic Foundation és New-York Hospital-Cornell Med. Ctr.): JAMA, 1999, *281*, 524.

Ha a maximális pulzusszám helyett *[az egyéb indikátorok alapján vita maximának tekinthető terhelés végén – Ref.]* kóros chronotrop választ diagnosztizálunk, ez gyakran olyan személyeken észlelhető, akiken coronaria-betegségre utal a szcintigráfia. Kifejlesztették a chronotrop indexet is (Cardiol. Clin., 1992, *10*, 705–717.), amely azt jelzi, hogy az adott terheléskor az oxigénigénynek megfelel-e a pulzusszám. A 0,8 alatti érték jelzi a pozitív eredményt.

1877 férfi és 1076 nőbetegen történt tünet-határolta terheléses talliumszcintigráfia. Cardiovascularis szempontból kisrizikójú személyek voltak, béta-blokkolót nem szedtek. Az összesen 2953 betegből 316 (11%) nem érte el az elvárható maximális pulzusszám 85%-át és 762 (26%) chronotrop indexe 0,8 alatt maradt, vagyis a pulzusszám-tartaléka nem lett kihasználva a terhelés alatt. A 316 személy jelentősen kisebb MET-et ért el, nagyobb arányban fordul elő angina, de nem volt gyakoribb az ST szakasz kórossá válása. A chronotrop indexük átlaga 0,55, a többieké 0,97. Az 58, illetve 61 éves átlagkorú csoportokban a maximális pulzusszám 159, illetve 122 volt.

Kétéves követés során összesen 91 személy halt meg. A kóros chronotrop válasz esetén a halálozás esélye 1,84, 0,8-nál alacsonyabb chronotrop index esetén 2,19-nek bizonyult, vagyis mintegy kétszeres az esély azokkal szemben, akik pulzusszáma megfelelően magasra emelkedett. A talliumteszt által kimutatott szívizom-perfúziós zavartól függetlennek mutatkozott ez a fokozott rizikó, tehát az elégtelen pulzusszám-emelkedés – még nem értett oknál fogva – várhatóan nagyobb esélyt jelez a halálozásra. Ha szcintigráfiás defektus és chronotrop inkompetencia együtt van jelen, a halálozás esélye halmozottan nagyobb. A kalciumcsatorna-blokkolót szedőkön e tendenciák ugyanígy érvényesek.

[Ref.: A terhelés-fiziológusok rizikótényezőként tartják számon a chronotrop inkompetenciát. Problémát jelenthet a megítélésben ha az „akaratlagos maximum" nyilvánvalóan nem érte el a valódi „vita maxima" állapotot. Ez utóbbira a gázcsere mérés (spiroergometria), a tejsavemelkedés monitorozása ad biztos fogódzót. Saját impresszióim szerint a chronotrop inkompetencia gyakran fordul elő hipertenzív jellegű vérnyomásválasszal, s erre magyarázat lehetne a kiáramlási pálya szűkülését kompenzáló verőtérfogat-növekedés. A referált cikk hatalmas beteganyagán azonban a 316 beteg maximális szisztolés vérnyomása 181 Hgmm volt, szemben a normál pulzusválaszt adott 2637 személy 193-as értékével.]

Apor Péter dr.

Tüdőgyógyászat

A tüdő volumenredukciós sebészete – öt év után. Cooper, J. D., Lefrak, S. S. (Dept. Surg. and Med. Division Cardiothor. Surg. Washington Univ. School, St. Louis, Missouri): Lancet, 1999, *353* (Suppl. 1.), 26–27.

Az emphysemás beteg dyspnoéját a funkcionálnélküli területek resectiója javítja, helyreáll az elasztikus összehúzóerő, a csontos mellkas és a rekesz helyzetének korrekciója pedig normalizálja a légzés mechanikáját. A műtét csupán az emphysemás betegek egy bizonyos csoportjában végezhető, életkilátásokra gyakorolt hatása pedig előre nem jósolható meg.

A műtét indikációs kritériumai a következőek: 1. a jelentős funkcióromlás (35% alatti FEV1), 2. súlyos hyperinflatio, 3. a gyógyszeres kezelés ellenére súlyos rokkantság, 4. hajlandóság a preoperatív rehabilitációs programban való részvételre, 5. lemondás a dohányzásról és 6. a műtéti kockázat vállalása.

Anatómiailag általában a felső lebenyek destrukciója kifejezett, ezek resectióját követően a visszamaradó tüdőterületek épek kell, hogy legyenek. Ellenjavallt a műtét egyenletes eloszlású, az összes lebenyt érintő betegség, 55 Hgmm-nél magasab $PaCO_2$, ill. 20% alatti diffúziós kapacitás esetén. A szerzők a műtétre javasoltak kb. 10%-ánál vállalják a volumenredukciós beavatkozást.

Többnyire szimultán bilaterális műtétet végeznek median sternotomiából, kivéve, ha a betegség erősen aszimmetrikus. A 90 napon belüli mortalitás 5%. Műtétet követően a FEV1 javulása 50%-os, a reziduális tüdőtérfogat csökkenése 28%, csökken a dyspnoe és az oxigénfüggőség. A betegeket követve sajnos ez csak időleges. Terhelés kapcsán oxigénre szorulnak, ismét romlik a FEV1, még legtovább a reziduális térfogat csökkenése tart.

Azon betegek csoportjában, ahol a finanszírozás hiánya miatt műtétre nem került sor, a 3,5–4 éves túlélés 52%-ról 30%-ra esett. Hasonló, de randomizált, prospektív tanulmányokat több szervezet is végez az Egyesült Államokban. A volumenredukciós műtét az elérhető javulás tekintetében bizonyos értelemben a tüdőtransplantatio alternatívája.

Zsiray Miklós dr.

Tüdőtuberculosis

Tbc surveillance az EVSZ Európai Régiójában – 1995–1996. Antoine, D. és mtsai (CESES, Saint Maurice, France): EuroSurveillance, 1998, *3*, 103–107.

Az európai tbc surveillance-program keretében az EVSZ régióhoz tartozó 50 országban nyilvántartásba vett tbc-s betegek adatait gyűjtik össze, elemzik és ennek alapján értékelik a tbc járvány helyzetét.

Az 1995-ös „kísérleti" év után a rutinszerű adatgyűjtés az 1996-os adatokkal kezdődött meg. Ebben az évben az európai régió országaiban 315 892 tbc-s megbetegedést regisztráltak. A 100 000 lakosra számított nyilvántartásbavételi arány 0 (Monaco) és 195 (Grúzia) között változott, 21 országban ez az arány 20 alatt maradt (ezek Csehország és Izrael kivételével a földrész nyugati részén vannak). Ennél magasabb volt a nyilvántartásba vett betegek aránya 29 országban (Portugália és Spanyolország kivételével valamennyi Közép- vagy Kelet-Európában).

A nyilvántartásbavételi arány 1995-höz viszonyítva 18 országban csökkent, változatlan maradt 5-ben és nőtt 24-ben. A növekedés 10% fölött volt 12 országban, ebből 10 volt szovjet tagköztársaság. Azokban az országokban, ahol a megbetegedési arány 20/100 000 alatt volt, a betegek többsége 65 éves vagy idősebb, ahol pedig 20 fölött volt a nyilvántartásba vettek aránya, ott a legtöbb megbetegedést a 35–54 éves férfiak és a 25–34 éves nők között találták.

A külföldi eredetű betegek aránya 30 és 49% között volt 5 országban, 50% vagy több volt 6 országban (Izrael kivételével valamennyi Nyugat-Európában). Az esetek kivizsgálásának a minőségére jellemző a bakteriológiai vizsgálatok gyakorisága: tenyésztéses vizsgálat az esetek átlagos 80%-ában, mikroszkópos köpetvizsgálat a pulmonalis lokalizációjú esetek 89%-ában történt.

Azokban az országokban, ahol emelkedett a megbetegedések száma, jellemző egyes népcsoportok marginalizálódása, a lakosság elszegényedése és az egészségügyi ellátó rendszer – ezen belül a tbc elleni programok – szétzilálódása. A magas tbc prevalenciájú országokból történő bevándorlás különösen Nyugat-Európában befolyásolta a járvány alakulását. A HIV-fertőzés hatása csupán néhány országra korlátozódott. Eredménynek kell tartani, hogy a surveillance program hatására javult az adatok hozzáférhetősége és gyakoribbá vált az Európai Unió ajánlásainak követése.

Az adatok minőségében jelentős különbség van az egyes országok között, különösen bakteriológiai vizsgálatokban. A közeljövő tervei között szerepel a gyógyszerrezisztencia-surveillance bevezetése. Részletes adatok találhatók az Internet-en (http://www.ceses.org/eurotb).

[Ref.: Magyarországon 1996 óta működik az „EU-kompatibilis" tbc surveillance program. A tüdőgondozók 1998-ban kereken 4000 tbc-s beteget vettek nyilvántartásba, ez 39/100 000 megbetegedési arányt jelent. A nyilvántartásba vett betegek száma 1990-ig folyamatosan csökkent, 1991 és 1995 között 20%-kal emelkedett; azóta ismét csökken, de még mindig az 1990-es szint fölött van.]

Vadász Imre dr.

Rheumatologia

Systemás sclerosis esetének ismertetése, amely dexfenfluramin használata során alakult ki. Korkmaz, C., Fresko, I., Yazici, H. (Div. of Rhematol., Dept. of Intern. Med. Cerrahpasa Med. School, Istambul, Turkey): Rheumatology, 1999, *38*, 379–380.

A török szerzők 2 közlést említenek az irodalomból, amelyek arra utalnak, hogy étvágycsökkentők szedése során systemás sclerosis fejlődhet ki (*Aeschlimann, A. és mtsai:* Scand. J. Rheumatol., 1990, *19*, 88–89. és *Tomlinson, I. W., Jayson, M. I. V.:* J. Rheumatol., 1984, *11*, 254.).

A 18 éves elhízott nőbeteg 30 mg/nap dexfenfluramint szedett (Isomerid). Már a gyógyszer szedésének második hónapjában Raynaud-phenomenra jellemző panaszok léptek fel és ujjai megduzzadtak. A szer szedését ekkor abbahagyta, de már azt is észrevette, hogy bőre mindenütt megvastagodott. Orvosa sclerodermát diagnosztizált és fluocortolont kezdett a beteggel szedetni. Miután a folyamat nem javult, hanem inkább progrediált (flexiós kontraktúrák is kialakultak), intézeti felvételre került sor. A vizsgálatok közül feltűnt a 30%-os haematocrit, az 527 000/mm^3-es vérlemezkeszám, az enormisan magas anti-scleroderma 70 antitesttiter, valamint a köröm capillaroscopia során észlelt növekvő avascularis terület. Ekkor a betegnek már minimális restrictiv roszabbodása is volt a tüdőfunkciós teszteket illetően. A gyógykezelés napi 300 mg D-penicillamin, 30 mg nifedipin, 150 mg acetylsalicylsav és 15 mg prednisolon adásából állott. Négy hónap alatt javulást nem láttak erre a kezelésre sem, sőt a vesefunkciók egyidejű romlását figyelték meg, amely minden beavatkozás el-

lenére (ACE-inhibitorok, haemodialysis) progrediált és a beteg 15 hónappal a dexfenfluramin szedésének kezdeti időpontjából számítva meghalt. Boncolás – sajnos – nem történt.

Carcinoid syndromában is lehet találni sclerodermaszerű elváltozásokat, ezek emelkedetebb serum serotonin-szinttel járnak. A fenfluramin is gyors serotonin-felszabaduláshoz vezet, így nem kizárt, hogy a sclerodermaszerű elváltozásokért a szer felelőssé tehető.

Iványi János dr.

Stroke

Az ischaemiás stroke diagnosisa és kezelése. Alberts, M. J. (Box 3392, Duke Univ. Med. Center, Durham, North Carolina 27710, USA): Am. J. Med., 1999, 106, 211–221.

Az USA-ban jelenleg is a harmadik vezető halálok felnőttek között a stroke, amelyik évente mintegy 730 000 megbetegedést jelent és az összes halálozás mintegy 27%-át teszi ki. Természetesen a költségkihatásai is rendkívül nagyok ennek a betegségnek, 1993-as számítások szerint évente az USA-ban 30 milliárd $-t fordítanak a stroke-kal kapcsolatos kiadásokra. Éppen ezért látszik indokoltnak a 105 irodalmi adattal alátámasztott áttekintés, amelyik megpróbálja összefoglalni a stroke-kal kapcsolatos legfőbb diagnosztikai és terápiás elveket, melyek egy részét a beteget legtöbbször első alkalommal észlelő háziorvos is megvalósíthatja.

A szerző összefoglalójában csak az ischaemiás stroke-kal foglalkozik és ennek okaként részletesebben tárgyalja az *atherothromboticus érelzáródást,* a különböző okból létrejött *embolisatiókat* és azokat a *hypoperfusiókat,* amelyek nem teljes elzáródás során jönnek létre. Jó áttekintést nyújt az *elsődleges tünetekről* és a *lokalizáció* kapcsolatáról. Így az atherothromboticus stroke leginkább a nagyobb erekben fordul elő, gyakran társul hypertoniával. Ezzel szemben a zömmel pitvarfibrillatióból származó cardioemboliás stroke-ok zömmel a középnagy artériákat érintik és gyakran társulnak a szív egyéb megbetegedéseivel is. A hypoperfusiós stroke-megbetegedések elsősorban az arteria cerebri anterior és a cerebri media területére esnek. A tünetek alapján gyakran pontos lokalizáció is megadható, így pl. a jelentős aphasia és a jobb oldali hemiparesis a bal arteria cerebri media területére lokalizálható, az arcfél, a karok és lábak gyengesége inkább lacunaris stroke-ra jellemző, amely az agy mélyebben fekvő ereinek elzáródásából származik.

Rendkívül fontos a betegek ellátása szempontjából *a stroke felléptének mielőbbi megállapítása.* Ugyanis még napjainkban is jelentős késéssel (átlagosan 14 óra) érkeznek a betegek intézetbe, s ekkor már olyan neurológiai tünetek alakulnak ki, melyek visszaszorításában a gyógykezelés egyre nehezebb.

A szerző ezek után sorra veszi azokat a *laboratóriumi és diagnosztikai teszteket,* amelyeket stroke-gyanú esetén feltétlen el kell végezni a beteg intézetbe kerülése után. Vérkémiai vizsgálatok mellett EKG, mellkas átvilágítás, ultrahang, agyi CT vagy MRI, Holter-monitorozás, transthoracicus vagy transoesophagealis echocardiogram, cerebrális angiographia, néha lumbalpunctio szükségesek a differenciálásra. Természetesen arra is gondolni kell, hogy *stroke-szerű tünetek* is lehetnek, ezek hátterében egyéb agyi folyamatok (pl. tumor, abscessus, postictalis deficit tünetek, traumák, migrén, metabolikus zavarok, demyelinisáló betegségek és végül psychogen eltérések). Rendkívül fontos a *hypercoagulatióval* járó állapotok felderítése is (lupus anticoagulans, antithrombin III hiány, aktivált protein-C resistentia, homocysteinuria vagy hyperhomocysteinaemia, haemoglobinopathiák, cryoglobulinaemia).

A *kezelés* a szövődmények megelőzését, az akut stroke hatásának megszüntetését és az ismételt stroke-ok megelőzését szolgálja. A szövődményt megelőző kezelések a gyakran egyidejű hypertonia karbantartására vonatkoznak, itt utal arra a szerző, hogy stroke-ot szenvedett hypertoniás beteg gyógykezelésében a *sublingualis nifedipin használata káros* (a vérnyomást túlzottan gyorsan csökkentheti), úgyszintén kerülni kell az intracranialis nyomást fokozó szerek adását is (nitroprussid-natrium, nitroglycerin, kalciumcsatorna-bénítók). A vérnyomáscsökkentő szerek közül az ACE-inhibitorok, a béta-blokkolók, az iv. labetolol a cerebrovascularis hemodinamikára káros befolyást nem gyakorolnak. A mélyvénás thrombosis és tüdőembólia kivédésére az időben elkezdett heparin alkalmas, természetesen előbb el kell dönteni, hogy ischaemiás stroke-ról van szó. A betegek táplálására ugyancsak nagy gondot kell fordítani, az aspiratiós pneumonia veszélye 15%, ez az agytörzsi nagyerek elzáródása esetén akár 90%-os is lehet. Ami a heveny stroke-betegek esetleges hyperglycaemiáját illeti (akár esetleg diabetesről van szó), a hyperglycaemia ellenőrzése feltétlen indokolt és szükség esetén kis adagú és kontrollált insulin adása is.

Nem teljesen egyértelmű az ischaemiás stroke kezelésében a *thrombolyticus* terápia kérdése. Kontinensenként is megoszlik az időpont (a kezdettől számított 3 vagy 6 órán belüli kezelésbe vétel). Általában 5 pontba lehet besorolni azokat az elveket, amelyek a *szöveti plazminogén aktivátor* adását szükségessé teszik, ezek között a 3 órán belüli kezdetet ismerik el legtöbben, e mellett követelmény az ischaemiás stroke diagnózisának teljes biztonsága és a 18 évnél idősebb életkor. A kizáró kritériumok jóval nagyobb számúak, a szerző 15 okot sorol fel saját intézeti tapasztalataira támaszkodva (nem régi stroke vagy trauma, nem biztos ischaemiás eredet, extrém magas vérnyomás, bármilyen vérzéses előzmény, 50 mg/dl-nél kevesebb és 400 mg/dl-nél magasabb vércukorszint, aktív alkohol- vagy drogabúzus, 2 hétnél korábban végzett sebészeti beavatkozások stb.).

A szerző által idézett szöveti plazminogén aktivátorral végzett kezelések nem bizonyítják egyértelműen a korai kezelésbevétel létjogosultságát. A heparinnal kapcsolatban a szerző véleménye nem kedvező, növeli ischaemiás stroke-ban a vérzéses stroke veszélyét. A neuroprotektív szerek egyértelmű kedvező hatása még ugyancsak nem teljesen bizonyított, viszont az agresszív rehabilitáció megkezdéséhez nem fér kétség.

Jelentős probléma a stroke-recidívák megelőzése. Az antikoaguláns prevenció ajánlott azokban az esetekben is, amikor a koponyán belüli erek jelentős szűkülete áll fenn. Az ún. *antiplatelet szerek* közé az USA-ban az aspirint, a clopidogrelt és a ticlopidint sorolják. Újabb adatok szerint napi 325 mg aspi-

rinnel jó eredmények érhetők el, különösen akkor, ha a kezelést dipyridamol adásával egészítik ki. A sebészi beavatkozások közül a 70%-osnál nagyobb carotisszűkületek során végzett *endarterectomiák* a 2 éven át követett halálozást 26%-ról 9%-ra tudták redukálni.

Az elmondottak alapján a háziorvos számára kulcsszerep vár, mert az ismertetett irányelvek felhasználásával az ischaemiás stroke-betegeket először észlelve további ténykedése a beteg sorsát nagymértékben befolyásolhatja.

Iványi János dr.

Psychiatria

Szkizofrénia. Schultz, S. K. és Andreasen, N. C. [Mental Health Clinical Research Center, 2911-jPP, Dept. of Psychiatry, University of Iowa, 200 Hawkins Drive, Iowa City, IA 52242, USA (Prof. N.C. Andreasen MD.)]: Lancet, 1999, 353, 1425–1430.

A szkizofrénia lesújtó pszichés megbetegedés, amely általában az egész életvitelt, életminőséget meghatározó módon torzítja. Károsítja az egyén gondolkodási, érzelmi, perceptív, motivációs működési rendszerét, általában komoly törést eredményez a beteg szociális szerepfunkcióiban. A betegség általában a fiatal korban kezdődik, akkor, amikor az egyén igazán kezdi tapasztalni önállóságát, megkezdi produktív karrierjét. Komoly anyagi-ellátási gondot jelent a társadalom oldaláról, érzelmi, akár egzisztenciális problémákat a családok számára. Ez a deficit főleg a mínusz tünetek talaján bontakozik ki, mert főleg ennek talaján képtelen a beteg produktív foglalkozását, ill. szerepfunkcióit megtartani.

(Szerzők komolyan értékelendő számadatokat közölnek azokról a költségekről, amelyek a szkizofrén betegek terápiás-szociális-rehabilitációs ellátásából fakadnak. Elgondolkodtató annak mértéke, ahogyan a kezelhetetlen pszichés patológiák a különböző egzisztenciális-társadalmi kisodródásokban, hajléktalan sorsok kialakulásában szerepet játszanak.)

E betegség sok oldalról közelíthető meg. Pl. fenomenológiailag, a tünetek oldaláról; a gyógyszeres kezelési lehetőségek – bizonyos tüneti csoportosítások (pozitív-negatív szindromatika) –, ill. a receptor funkciók összefüggéseinek aspektusából; a genetikus háttér szemszögéből; bizonyos képalkotó, ill. a funkcionalitás vizsgálatát is lehetővé tevő képalkotó módszerek (MRI, pozitronemissziós tomográfia, agyi vérátáramlás vizsgálata, proton mágneses rezonancia spektroszkópia) segítségével vizsgálható jelenségek oldaláról, mint pl. az agyi térfogatviszonyok globális-lokális változásai; a szürke-fehérállomány térfogatbeli torzulásai; bizonyos patológiás tünetek jelentkezése kapcsán kimutatható helyi neuronális bioelektromos, biokémiai, receptor funkcióbeli, vérátáramlási zavarok, amelyek szignifikánsan különböznek az egészséges ember vizsgálati adataitól. (Megközelíthető a patológia a személyiség-személyiségfejlődés, a szűkebb-tágabb perisztatikum szociológiai-szociálpszichológiai problémái, az egyéni-családi-környezeti rendszer intrastrukturális pszichopatológiájának dinamikája felől is. Ezek azonban sajnos nem fértek bele a közlemény keretei közé.)

A genetikus kutatások egyértelműen utalnak arra, hogy az átöröklés nem kötődik egy egyedi génhez (akár domináns, akár recesszív módon), hanem polygenicus talajon közvetítődik a szkizofréniára való hajlam, számos környezeti faktor közreműködésével együtt. Szerzők főleg a 6-os és 8-as kromoszóma fontosságát emelik ki, de 5 további kromoszomális régió (2q, 10q, 4q, 9q, 11q) involválódása valószínű.

Egyértelmű, hogy szkizofréniánál a degeneratív patológiák konzisztensen hiányoznak. Ma már egyre inkább kóros neurofejlődési folyamatról beszélnek.

Miközben ezek a megközelítési módok egyre inkább önálló egészként is működni tudó ismeretanyagot képesek felmutatni, továbbra sem találjuk a funkcionális összekötő kapcsokat. A jelenlegi ismeretanyagunk elég ahhoz, hogy átlássuk, nincs egy meghatározott agyi régió, egy „szkizofrén kör", azaz agyi régiók specifikus csoportja, amely minden zavart megmagyaráz, hanem inkább szétszórt funkcionális agyi régiók működészavarairól-megszakításairól beszélhetünk. Szerzők e tekintetben a következő szubrégiókat emelik ki: szubrégiók a frontális cortexben (orbitalis, dorsolateralis, mediális), girus cinguli anterior, thalamus, néhány temporalis lebeny szubrégió, ill. a cerebellum. Megemlítik azt az elképzelést, amely szerint a hallucinációk generálása, ill. moderálása bizonyos subcorticalis régiók aktivitásának következménye, a tartalmi vonatkozások viszont specifikus neurocorticalis területekhez kötődnek. Előrehaladás történt pl. meghatározott lokális biokémiai, funkcionális, vérátáramlási zavarok és bizonyos patológiák, ill. tesztek értékelésének egyeztetésénél.

Miközben az ismertetett technológiákkal végzett kutatások egyértelművé teszik azt a már régóta közismert tényt, hogy a szkizofréniában mérhető abnormalitások vannak, ezek tudásunk szövedékében még manapság is, nagyrészt lokális mondanivalóval bírnak csak. Nem látjuk azt, ahogy ezek a patológiás működéskörök egymásba kapcsolódnak (ill. hogyan bontakozik ki az a komplex folyamat, amit szkizofréniának hívnak).

Miközben a szkizofrénia kialakulásában ismeretanyagunk jelentősen bővült, ez csak részlegesen volt képes e betegség terápiáját befolyásolni.

E betegség sokgyökerű oki-működési jellegéből a kezelési lehetőségek sokoldalúsága, egymással párhuzamos alkalmazásának szükségessége is folyik. (Mint ahogy a patológikumok ismerete is lokális érvényű, a terápiás elemeket sem tudjuk integráltan egymásra építeni.)

A terápia oldaláról szerzők a neuroleptikumokkal (főleg a modern atípusos formakörbe tartozókkal), ill. a különböző rehabilitációs, szocioterápiás beavatkozások lehetőségeivel foglalkoznak. (A pszichoterápiás megközelítési módok sajnos nem fértek be a dolgozat kereteibe.)

Mindezek a problémák egyben a jelen kutatások irányát is jelentős mértékben kijelölik.

A közlemény amellett, hogy igen részletes adatokat szolgáltat arról, hol tart a tudomány, a pszichiátria a szkizofrénia oki működésbeli hátterének megértését illetően, e betegség terápiás befolyásolásának területén, fő érdeme mégis az, hogy szemléletet igyekszik adni a tekintetben, hogyan próbáljuk lehetséges egységbe fogni mai tudásunkat, terápiás lehetőségeinket; hol húzhatók meg mai tudá-

sunk határai; merre látszanak kibontakozni a ma kutatásainak irányvonalai.

Bódog Gyula dr.

A depresszió gyógyszeres kezelése. Spigset, O. és Martensson, B. (Dept. of Clinical Pharmacology, Regional and University Hospital, N-7006 Trondheim, Norway): BMJ, 1999, *318*, 1188–1191.

A legújabb irodalmi adatokból leszűrhető következtetéseket ötvözve saját megfigyelési eredményeikkel, tekintik át a nemzetgazdaság szempontjából is jelentős elmeegészségügyi probléma, a depresszió(k) kezelésének napjainkban fő irányvonalát jelentő gyógyszeres terápia aktuális kérdéseit.

Külön keretben megjelenítve a major depressziós epizód egyszerűsített diagnosztikus kritériumait, bocsátják előre, hogy a major depresszió(k) esetében az antidepresszáns szerek és pszichoterápia kombinációja a kívánatos megoldás (mely megoldás intézeti hátteret és specialistát feltételez); valamint, hogy ennek közepes és mérsékelten súlyos fokozatú eseteiben is gyakran szerepet kell kapjon a szupportív kezelés, a problémaoldás, vagy a pszichoterápiák valamely formája (pl. kognitív terápia).

A gyógyszeres kezelés főbb szempontjait átnyújtó „box"-uk olyan megállapításokat tartalmaz, hogy nem létezik egyetlen, a többit minden tekintetben felülmúló szer; hogy az orvos-páciens kapcsolat a szer hatékonysága szempontjából is kiemelkedő jelentőségű; hogy a közepesen és mérsékelten súlyos esetekben (ergo: a családorvosi gyakorlatra is értendően) az „új antidepresszánsok" (úgymint: SSRI-k, „egyéb reuptakegátlók", MAO A-gátlók, preszinaptikus alfa-2 blokkolók), míg súlyos depresszióban szenvedőknél a triciklikus antidepresszánsok, ill. venlafaxin élveznek előnyt; hogy a szer hatékonyságáról meggyőződni 1–4 hét szükséges; hogy ha a bevezető kezelés hatástalan, előbb a compliance-t tegyük vizsgálat tárgyává és bíráljuk felül diagnózisunkat is, mielőtt gyógyszert váltanánk; hogy ha a bevezető kezelés eredményes, a gyógyszeres terápia legalább 4–6 hónapon keresztül ugyanazon adagolásban folytatódjék; és hogy a gyógyszeres terápia tervezett felfüggesztése előtt néhány héttel csökkentsünk az adagon.

Általánosságban fogalmazzák meg, hogy a gyógyszer megválasztásánál sokkal inkább meghatározó a mellékhatások és toxicitás figyelembevétele, mint a szóbajöhető szerek várható klinikai hatékonysága. E tekintetben az új antidepresszánsoké az előny. Nincs bizonyíték az antidepresszánsok addikciót keltő hatására, húzzák alá.

Észrevételezik, hogy a családorvosi gyakorlatban a triciklikus antidepresszánsokat általában elégtelen, míg az SSRI-szereket az ajánlott dózisban kapják a páciensek. Az optimális dózis megválasztásának szempontjaként rámutatnak, hogy – ugyanazon adagolás mellett! – egyénenként akár 10-szeres különbségek is mutatkozhatnak a szer plazmakoncentrációjában (mely különbségek, nagy valószínűséggel, az antidepresszáns szerek lebontásában szerepet játszó májenzim, a citokróm P-450 metabolikus kapacitásának genetikailag meghatározott különbözőségeiből adódnak).

Esetenként lithiummal, trijód-tironinnal, buspironnal, pindolollal stb. kell potencirozni a gyógyszeres terápiát; ám ilyenkor az interakciók megnövekedett kockázatával is számolni kell. SSRI gyógyszert nem kombinálhatunk MAOI szerrel, mert együttes szedésük ún. szerotoninszindrómát eredményezhet.

A kezelés időtartamának megválasztását befolyásolja, hogy a depresszió gyakran recurrens. Ismétlődő depressziós epizódok jelentkezése esetén profilaktikus terápiát állítunk be (mely lehet akár élethossziglani). Ez esetben is – miként más, külön táblázatban lajstromozott esetekben – a pszichiáter szabja meg a terápiát. Bipoláris megbetegedésekben, pl. a lithium lehet a stabilizáló szer, míg unipoláris megbetegedésekben a lithium valamely antidepresszánssal kombináltan. (Javasolt ilyenkor is a bevezető kezelés időszakában hatékonynak bizonyult dózis fenntartása.)

Miután a terhesség és laktáció időszakának, ill. az időskorú páciensek kezelésének sajátos kérdéseit is áttekintik, végezetül a költséghatékonyság kérdéskörét boncolgatják. Megállapítják, hogy a kutatás ez utóbbi tekintetben még adós egy minden szempontból perdöntő – a családorvosi praxisra is érvényes – bizonyítékkal.

Péter Árpád dr.

Súlyos pszichiátriai zavar prevalenciája és észlelése bírósági vádlottakban. Shaw, J., Creed, F., Price, J. és mtsai (Whittingham Hospital, Whittingham, Nagy-Britannia): Lancet, 1999, *353*, 1053–1056.

Növekvő gondot jelent a bűnözők körében a súlyos pszichiátriai zavarok magas prevalenciája, ez vezetett Nagy-Britanniában a büntetőjogi igazságszolgáltatás elterelő programjainak megalapításához. Ezen programok célja biztosítani az azonnali tanácsadást vagy a mentálhigiénés kezelési lehetőségek hozzáférhetőségét a vádlottak számára, azonban a súlyos pszichiátriai zavar prevalenciája és az átirányítást igénylő vádlottak aránya ismeretlen.

Gondot jelent a bebörtönzöttek közti magas öngyilkossági ráta is. Kérdéses, hogy észlelik-e és az elterelő programokba irányítják-e a depressziós és öngyilkossági szándékú vádlottakat.

Az ismertetett vizsgálat célja, hogy meghatározzák a súlyos pszichiátriai zavarok gyakoriságát a bírósági vádlottak között és felmérjék, a bírósági személyzet milyen arányban észlelte megbízhatóan a pszichiátriai zavart, illetve irányította a rászorulókat a bírósági elterelő program pszichiátriai stábjához.

Definíciójuk szerint a súlyos pszichiátriai betegségek közé sorolták a skizofréniát, a mániát, más pszichózisokat, valamint a súlyos depresszív és egyéb zavarokat (pl. öngyilkossági gondolatokkal). A szűrővizsgálat során a pszichiátriai zavarra vonatkozó kérdőíveket, alkohol- és droghasználatra vonatkozó szűrőeszközöket használtak, ezt követte a standard pszichiátriai interjú. A vádlottak súlyos pszichiátriai betegségének bírósági személyzet által észlelési rátáját is megfigyelték.

A súlyos pszichiátriai betegség gyakorisága 1,31% (n = 229) volt a lakosság köréből egyenesen a bíróságon megjelenő vádlottak közül, és 6,57% (n = 1460) az őrizetben tartottak közül. A 99 pszichiátriai beteg

vádlott közül 34-nél észleltek szkizofréniát vagy más pszichózist, 5 volt hipomán, 55-nek volt depresszív zavara és 5-nél generalizált szorongásos zavart diagnosztizáltak.

Az 55 depressziós egyén közül 42-nek (76%) és a skizofrének közül 16-nak (48%) voltak öngyilkossági gondolatai. Ezt a 99 beteget a kutató pszichiáter mind a mentálhigiénés lehetőségek felé való elterelést igénylőnek ítélte (bentfekvőként vagy ambulánsként). A 96 súlyos pszichiátriai beteg őrizetesből a független rutineljárás szerint csak 14-et észlelt és irányított a bírósági elterelési programba a bírósági személyzet.

A súlyos pszichiátriai zavar gyakorisága szignifikánsan nagyobb volt az éjszakai őrizetes mintában, mint a közösségből bekerülők mintájában. Az előzetesen pszichiátriai kezelésben részesülők aránya magasabb volt (10,7%) a őrizetes mintában, mint a másikban (4,8%).

Az eredmények azt mutatják, hogy a jelenlegi rendszerben nem kielégítő a pszichiátriai zavarok felismerése a bírósági populációban. Szükséges lenne rövid szűrő-kérdőívek alkalmazása és a bírósági személyzet felkészítése a bíróságokra bekerülő emberek súlyos pszichiátriai zavarának észleléséhez.

Linka Emese dr.

Időskori insomnia viselkedésterápiás és gyógyszeres kezelése. Morin, C. M., Colecchi, C., Stone, J. és mtsai (Université Laval, Sainte-Foy, Québec): JAMA, 1999, *281*, 991–999.

A krónikus insomnia az egészséges idősek 12–25%-át érinti és még nagyobb arányúra becsült a belszervi vagy pszichiátriai betegségben szenvedő idősekben. Az insomnia, mint a leggyakoribb alvászavar, magában foglalhatja a zavart elalvást, a gyakori vagy elhúzódó éjszakai felébredéseket, vagy a kora reggeli ébredést a visszaalvás képtelenségével.

Az idősebbek elsősorban az alvás fenntartásának zavaráról számolnak be. A súlyos alvászavar nappali fáradtsággal és funkciókárosodással jár, rontja az életminőséget és megnöveli az egészségügyi ellátás költségeit. A kezeletlen, krónikus insomnia megnövelheti a major depresszióra való hajlamot, kognitív károsodással együtt pedig sietteti az idősek ápolóotthonban való elhelyezését.

A magas prevalencia és negatív hatások ellenére csak a krónikus insomniások 15%-a kap kezelést. Az ismertetett vizsgálat célja a viselkedés- és gyógyszeres terápia különálló és kombinált hatásainak értékelése inszomniás idős egyéneken, melyik kezelés vagy kombináció biztosítja a legjobb rövid- és hosszútávú eredményeket a szubjektív és objektív alvásparaméterekben.

78 személy vett részt a vizsgálatban. Bevételi kritériumok: 55 éves vagy idősebb kor, elalvási vagy alvásfenntartó insomnia (az elalvási látencia és/vagy az elalvás utáni felkelések 30 percnél hosszabbak legalább 3 × hetente), az insomnia legalább 6 hónapja fennáll, legalább egy panasz az insomniának tulajdonított negatív hatások közül a nappali órákban (pl. fáradtság, funkciókárosodás, hangulatzavarok). A 78 beválasztott beteget random módon osztották négy csoportba: 1. Heti 1 × kiscsoportos kognitív- és viselkedésterápia (stimuluskontroll, alvásrestrikció, alváshigiéne, kognitív terápia; 2. Gyógyszeres terápia (temazepam 7,5 mg–30 mg dózisban, minimum 2–3 × hetente, 1 órával alvás előtt bevéve); 3. Kombinált gyógyszeres és pszichoterápia; 4. Placebó-kezelés. Az ambuláns kezelés 8 hétig tartott egy egyetemi orvosi központban, 3, 12 és 24 hónapos utánkövető vizsgálatokkal. Alvási naplóval és poliszomnográfiával mérték az elalvás utáni ébredési időt, az összes ébren töltött időt, az összes alvási időt és az alváshatékonyságot (az összes alvási idő és az ágyban töltött idő hányadosa). Ezenkívül a vizsgálati személyek, hozzátartozók és a klinikus kitöltöttek egy 7 tételes pontozóskálát az alvászavar komponenseire vonatkozóan a kezelés előtt és után.

A pszichoterápia viselkedésterápiás részei az alvásrestrikció és a stimuluskontroll voltak. Az alvásrestrikció az ágyban töltött idő aktuális alvási időre való beszűkítésére vonatkozik. A stimuluskontroll az alvás-ébrenlét programjának szabályozását célozta, a következő feladatokkal: csak álmosan feküdjenek az ágyba, az ágyat és a hálószobát csak alvásra és szexre használják (ne olvasásra, tvnézésre, vagy az álmatlanság miatti tépelődésre), ha képtelenek újra elaludni, 15–20 percen belül keljenek fel, ezt ismételjék meg, ahányszor csak szükséges, reggel ugyanabban az időben keljenek fel az előző éjjeli alvásmennyiségtől függetlenül. A nappali pihenés tetszőleges volt, csak 1 órára és délután 3 óra előttre volt limitálva.

A kognitív terápiás komponens az insomniával kapcsolatos hibás hiedelmeket és attitűdöket célozta meg. Példák a hibás hiedelmekre: az alvásidővel kapcsolatos irreális elvárások, az inszomnia következményeinek felerősítése, téves elképzelések az alvás elősegítéséről (pl. mind több idő eltöltése az ágyban).

A formális kognitív terápiához oktató rész is társult az alvásról, időskorról, a normális és patológiás alvásváltozásokról, az alváshigiénés alapelvekről (étrendi hatások, torna, koffein, alkohol és környezeti tényezők). A három aktív kezelés egyaránt hatásosabb volt a placebónál a kezelést követő felmérésben, a kombinált módszer jobban javította az alvást, mint külön-külön a kétféle módszer (rövidebb elalvás utáni ébrenléti idő az alvási napló és a poliszomnográfia szerint). Pl. az elalvás utáni ébrenléti idő százalékos csökkenése a legnagyobb mértékű a kombinált kezelésnél volt (63,5%), ezt követte a kognitív viselkedésterápia (55%), a gyógyszerterápia (46,5%) és a placebo (16,9%).

A viselkedésterápiával kezelt személyek klinikai eredményei tartósak voltak az utánkövetés során, míg a csak gyógyszerterápiával kezelteknél nem. A kombinált beavatkozás hosszútávú eredménye változóbb volt. A vizsgált személyek, a hozzátartozók és a klinikusok által értékelve a viselkedésterápia, egymagában vagy kombináltan, hatásosabb volt, mint a gyógyszerterápia önmagában.

Linka Emese dr.

Étkezési zavarok. Becker, A. E., Grinspoon, S. K., Klibanski, A. és mtsa (Departments of Psychiatry, Pediatrics and Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, 356 Boylston St. Boston, MA 02116 USA): N. Eng. J. Med., 1999, *340*, 1092.

Az *étkezési zavarok*, az anorexia és a bulimia nervosa, a „binge eating" és ezek variációi súlyos testi és lelki el-

változásokhoz vezethetnek. Gyakran nem, vagy csak későn ismerik fel és még a testsúlyvesztés miatt életveszélyes állapotba került betegek is sokszor tiltakoznak a kezelés ellen.

Az étkezési zavarok elsősorban serdülő leányokban és fiatal nőkben gyakoriak (3%), ritkábban fiúkban és fiatal férfiakban is megtaláljuk. Ritkán mindkét nembeli kisgyermekekben és 40 év felett is látjuk.

Az ok összetett, genetikai, neurokémiai, fejlődéslélektani és szociokulturális tényezők kombinációja.

Az anorexiás és bulimiás betegek fele meggyógyul, 30% javul, 20% állapota változatlan marad. Az anorexia legjellemzőbb tünete a testsúly csökkenése. Az állapot súlyossága is ennek mértékével mérhető (a kor és magasság alapján kiszámított súlyhoz viszonyítva). Emellett hypotensio, izomhypotonia, bradycardia, csökkent bélmotilitás, csontveszteség és hormonális zavarok is gyakoriak.

A laboratóriumi eredmények közül – a éhezés, hányás, hashajtók és vizelethajtók hatására – hypokalaemia a szérumbikarbonát emelkedésével sűrűn előfordul. Acidosis ritka, viszont hyponatraemia az extrém vízivás hatására vagy az antidiureticus hormon hibás regulációja miatt gyakori. Hypoglykaemiát, leuko-, ill. thrombocytopeniát, anaemiát ugyancsak sokszor találnak.

Kezelésének célja a táplálkozás és az egészségi állapot stabilizálása, a psychosomaticus kiváltó ok azonosítása és megoldása, egészséges étkezési szokások kialakítása. Ez általában járóbetegeken is lehetséges, átmenetileg azonban intézeti elhelyezés is szükségessé válhat (hirtelen vagy nagyfokú súlyvesztés, cardialis vagy egyéb súlyos elváltozások, psychosis, suicid veszély esetén).

A hatásos kezelés legfontosabb mutatója a súlygyarapodás. Enteralis (szonda) vagy parenteralis táplálás csak súlyos állapotban, addig sikertelen kezelésnél indokolt. Ugyanakkor meg kell akadályozni, hogy a beteg hirtelen sokat egyék.

Ha van EKG-eltérés, rendezni kell az elektrolit eltolódást. Tartós hashajtás után a bélmotilitás zavara miatt gondoskodni kell rendszeres székletürítésről.

A csontritkulás Ca, vitaminok (D_3) adását teszi szükségessé.

A kísérő amenorrhoea hormonális kezelése nagy óvatosságot igényel. Az oestrogen-progesteron terápia kombinációja egyénenként változó. A fertilitás ilyenkor csökkent, de azért terhesség előforulhat. Ilyenkor szövődmények várhatók (koraszülés, kis születési súly).

Pszichoterápia. Különféle módszerek, egyéni-, csoport- és családterápia kombinációja javasolt. Az anorexia nervosa a súlygyarapodás után családterápiával általában jól kezelhető.

A bulimia strukturált, határozott idejű kognitív magatartásterápiával befolyásolható, melyben a gondolkodás, érzelmek és cselekedetek közti kapcsolaton van a hangsúly. Ugyancsak hatásos a célzott, határozott idejű, a stress interpersonalis okára irányuló pszichoterápia.

A psychodinamicus terápiát a gyors hatás szükségessége miatt gyakran kombinálni kell magatartási stratégiákkal. Családterápiával együtt igen sikeres lehet.

A szülőkkel, ill. a partnerrel mindenképpen foglalkozni kell.

A *gyógyszeres kezelés* anorexia nervosa elsődleges tüneteire nem hat, bár a fluoxetin a psychoterápiát segítheti. Viszont a megbetegedéssel kapcsolatos szorongást, hangulatzavart psychotrop szerek a súlygyarapodás megindulása után kedvezően befolyásolhatják.

Felnőttek bulimia nervosa kezelésében a gyógyszerek mérsékelten hatásosak. Számos antidepresszánssal értek el eredményeket, bizonyítottan hatásos a desipramin és az imipramin.

A „binge eating" gyógyszeres kezelésével még nincs elég tapasztalat.

Kiszely Katalin dr.

Urológia

Törpe legyezőpálma-kivonat szerepe a benignus prostatahyperplasia kezelésében. (Irodalmi áttekintés.) Wilt, T. J. és mtsai (Dept. of Veterans Affairs Coordiating Center, Veterans Affairs Medical Center, Minneapolis MN 55417): JAMA, 1998, *280*, 1604.

A benignus prostatahyperplasia (BPH) a 70 éven felüli férfiak mintegy 40%-ánál okoz irritatív és obstruktív tüneteket. Az USA-ban BPH miatt évente 1,7 millió orvosi vizit történik, a kezelési költség 2 milliárd dollár és több, mint 300 000 prostatectomiát végeznek évente.

A fitoterápiáról, azaz a BPH növényi kivonatokkal történő kezeléséről az első leírások Egyiptomból származnak az időszámításunk előtti XV. századból. Ma a fitoterápia igen közkedvelt Európában és Amerikában is, ahol évi 1,5 milliárd dollárt költenek ezekre a készítményekre. Olaszországban a BPH-s betegek mintegy fele fitoterápiában részesül, míg 5%-uk kap csak alfa-blokkolót és további 5%-uk alfa-reduktáz gátlót. Hasonló az arány Németországban és Ausztriában is.

Jelenleg kb. 30 féle fitoterapeutikum ismert. Leggyakrabban alkalmazott az amerikai törpe legyezőpálma (S. repens) érett, szárított magjából készült kivonat (Permixon, Prostagutt, Prostagalen, Strogen forte stb.).

A szert először a amerikai indiánok alkalmazták az 1700-as évek elején hereatrophia, erectilis dysfunctio, prostatanagyobbodás és prostatagyulladás kezelésére. Az orvosi irodalomban az 1800-as évektől találunk adatokat. A hatásmechanizmus jelenleg sem ismert, feltételezhető a koleszterin-metabolizmus megváltoztatása, antiösztrogén, antiandrogén és gyulladás ellenes hatás, valamint csökkenti a szexuális hormonkötő globulin szintjét is.

A szerzők e növényi kivonatnak hatékonyságát és biztonságos alkalmazhatóságát kívánták felmérni a BPH kezelésében az 1966–1997 között megjelent közleményeket elemezve.

Összesen 2939 férfit érintő, 18 randomizált kontrollált tanulmány vizsgálati adatainak kvantitatív metaanalízisét végezték számítógépes statisztikai módszerekkel. A betegek átlagéletkora 65 év (48–88 év), a kezelési időszak átlagosan 9 hét (4–48 hét), az átlagos prostataméret 44 cm^3 volt.

Az S. repens kivonat adagja az egyes tanulmányokban eltérő volt, a betegek átlagosan 160 mg-ot kaptak naponta kétszer. Néhány esetben más fitoterapeutikummal, elsősorban csalán kivonattal kombinálták a kezelést. A közlemények többsége placebo kontrollált vizsgálat volt, végeztek összehasonlító vizsgálatot finaszteriddel, de nem volt értékelhető tanulmány S. repens kivonat és alfa-blokkoló összehasonlítására vonatkozólag. A közlemények a szubjektív tüne-

tek változását (international prostate symptom scale = IPSS), a vizeletsugár, a residualis vizelet változását, valamint az éjszakai vizelések számát elemezték.

Az elemzett adatokból megállapítható volt, hogy az S. repens kivonat önmagában vagy más fitoterapetikummal kombinálva 28%-kal javította az IPSS pontszámot, 28%-kal növelte a átlagos vizeletsugarat, 24%-kal a max. vizeletsugarat, 25 %-kal csökkentette a nocturiát és 43%-kal a residualis vizelet mennyiségét. Finaszteriddel összehasonlítva a tünetek és a vizeletsugár tekintetében a hatás azonos volt. Az S. repens kivonatnak igen kevés mellékhatását észlelték. Erectilis dysfunctiót okozott 1,1%-ban, szemben a finaszteriddel, ahol ugyanez 4,9% volt.

Megállapították továbbá, hogy az S. repens kivonat kezelés költséghatékony, a 90 napos adag 10 és 50 dollár között van, míg ugyanezen időszak alatt a finaszterid kezelés 200 dollárba, a terazozin kezelés 120 dollárba kerül.

Összefoglalva: a feldolgozott irodalmi adatok nehezen standardizálhatók, a kezelés időtartama relatíve rövid. Bizonyított azonban az S. repens kivonat IPSS csökkentő és vizeletsugarat javító hatása; hatékonysága hasonló a finaszteridéhez, de kevesebb a mellékhatása.

Nincsen adat viszont a törpe legyezőpálma-kivonattal történő kezelés hosszútávú effektivitására és hatékonyságára, valamint arra sem, hogy képes-e megelőzni a BPH szövődményeit, pl.: akut vizeletelakadást.

Villányi Kinga dr.

Terápiás kérdések

Leukotrién-rceptor antagonisták. Lipworth, B. J. (Dept. of Clinical Pharmacology & Therapeutics, Ninewells Hospital and Medical School, University of Dundee, Dundee D01 9SY, Anglia): Lancet, 1999, *353*, 57–62.

A leukotrién-receptor antagonisták az utolsó három évtizedben az első, új hatástani csoportba tartozó asthma gyógyszerek. Tablettában szedhetők, antiinflammatorikus és bronchodilatator hatással is rendelkeznek. Mind a montelukast, mind a zafirlukast jó eredményt mutatott a különböző súlyossági fokú asthmás betegeken, mind a monoterápiában, mind inhalációs szteroidokkal kombinálva. Az előzetes adatok szerint allergiás rhinitisben is lesz szerepük, ami pedig számos asthmás beteg problémája is. Logikus indokok vannak e szerek használatára additív, második vonalú controller terápiaként, tartós hatású béta-2 agonisták helyett, mivel gyulladásgátló és bronchodilatator hatásuk van, bronchoprotectivek allergénekkel és terheléssel szemben tachyphylaxis nélkül és csökkentik az exacerbatiók gyakoriságát is. Természetesen használatuk nem zárja ki a tartós hatású béta-2 agonisták adását. Leukotrién-kezelés mellett beszámoltak Churg–Straus-szerű tünetegyüttes előfordulásáról, általában a szisztémás szteroidkezelés csökkentése esetén, valószínűleg a maszkolt alapbetegség manifesztálódik ilyenkor. További vizsgálatok folynak még ezen szerek pontos pozicionálása érdekében.

Fäller Károly dr.

Anaestesiologia

A jövőt Európának hívják (10. Európai és 47. Német Anaesthesilogiai Kongresszus, 1998. jún. 30.–júl. 4., Frankfurt). Fatehi, S., Weigand, M. A., Bardenheuer, H. J. (Klinik für Anästhesiologie, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 110, D-69120 Heidelberg, NSZK): Anaesthesist, 1998, *47*, 803–815.

A címben jelzett politikai jelszó az anaesthesiologiai szakmában is összecseng azzal a céllal, hogy európai szabványokat hozzon létre *a nemzeti érdekek figyelembe vételével.* A szabványosítás fontos területe a kiképzés, amelyet az European Board of Anesthesiology, Reanimation and Intensive Care – amelyben minden tagország 2 választott képviselője vesz részt – az Európai Unió keretében fog megvalósítani. Ehhez a célhoz szolgált adalékul a 10. Európai és 45. Német Anaesthesiologiai Kongresszus, melyen 90 országból 6000 orvos vett részt. A résztvevők számára az anaesthesiologiai, intenzív terápiás, fájdalmi és sürgősségi betegellátással kapcsolatos előadások széles spektruma nyújtott tájékoztatást az alapkutatások, a kísérleti eredmények és az aktuális témák helyzetéről.

A közlemény a fontosabb előadásokat témakörönként referálja.

Anaesthesiologia. Xenon, remifentanil, target controlled infusion, bispektrális index, idegenvér-megtakarító eljárások (saját vér gyűjtése, rekombináns eritropoetin, hyperoxia akut normovolaemiás hemodilució alkalmával, mesterséges O_2-hordozók: perfluorokarbonok, hgb-oldatok), anaesthesia és allergia, regionális anaesthesia (thorakalis epidural gyermekkorban, spinalis anaesthesia egykori koraszülöttekben, folyamatos spinalis anaesthesia, spinalis és epiduralis anaesthesia kombinációja, ropivacain), anaesthesia szimulátor.

Intenzív betegellátás. Lélegeztetés (automatikus tubuskompenzáció, proporcionális asszisztált lélegeztetés), tracheotomia, NO belélegeztetése ARDS-ben, sepsis (véralvadás, splanchnicus perfúzió és baktérium-translocatio), kis volumenű resuscitatio, regionalis anaesthesia intenzív betegeken, hyperbaricus oxigén (intenzív betegellátás HBO alkalmazása közben, HBO akut MI miatt).

Fájdalomkezelés. Krónikus fájdalom kezelése (antidepressivumok és más ko-analgetikumok, fájdalomcsillapító gyógyszerpumpák, a fájdalom krónikussá válása), az akut fájdalom csillapítása [perioperatív, ambuláns műtétek utáni, betegvezérelte epiduralis analgesia (PCEA), opioidok és α_2-agonisták].

[Ref.: A továbbiakban 1–2 olyan újdonságot referálok részletesebben, ami e tárggyal foglalkozó korábbi közleményemben még nem szerepelt: Incze F.: Fejlődés az anaesthesiologia terén az 1990-es években. Orv. Hetil., 1998, 139, 1003–1010.]

Folyamatos spinalis anaesthesia. Előnye a gyorsan beálló, gondosan titrált, tartós analgesia mikrokatéter behelyezése után, csekély haemodynamicai elváltozás, ritka mellékhatás, műtét után is folytatható fájdalomcsillapítás. Hátránya: gyakoribb fejfájás. Az USA-ban több cauda equina syndroma kialakulása miatt betiltották, de utóbb kiderült, hogy a szövődmény erősen koncentrált hyperbaricus oldatok (hyperbaricus 5%-os lidocain) ismételt beadásával függött össze. Hypo- vagy isobaricus anaestheticumok használatával értékes módszer cardiovascularis kísérőbetegségek esetében.

Kombinált spinalis és epiduralis anaesthesia. Egyesíti a gyorsan beálló hatású spinalis és az ismételt gyógyszeradagokkal elnyújtható epiduralis anaeshesia előnyeit. Fő javallatai: csípőprotézis beültetése, térdműtét, császármetszés, idősek combnyaktörése. A sebészi feltételek jobbak, mint a puszta epiduralis anaesthesiánál. Kevés érzéstelenítő szer elegendő, a pulzusszám stabil – de a technikából adódóan lehetnek mellékhatásai. A postoperativ fájdalomcsillapítás lehetősége miatt orthopaediai, geriátriai betegeken választandó módszer. Technikai kockázat: az epiduralis katéter bejutása a subarachnoidealis térbe, fertőzés lehetősége, fémrészecskék jutása a liquorba, gyógyszer bejutása a liquorba (a punkciós tű vastagsága, a gyógyszer beadásának időpontja, mennyisége és koncentrációja függvényében).

Automatikus tubuskompenzáció (ATC). Ez olyan új lélegeztetési eljárás, mely intubált, spontán légző betegben a mindenkori gázáramlásnál szükséges nyomással kompenzálja a tubus ellenállását, mind be-, mind kilégzéskor. Ez csökkenti a beteg légzési munkáját, hatékonyabb, mint a belégzési nyomástámogatás (PSV) és mindig synchronban van a beteggel. A helyzet olyan, mintha a beteget *elektronikusan extubálták* volna. Az ATC alatti légzési minta előrevetíti a tényleges extubálás utáni állapotot. Pontenciális kockázat: a kilégzés alatti nem teljes kompenzáció vagy éppen túlkompenzáció a légutak összeesésével.

Proporcionális asszisztált ventiláció (PAV). A spontán légző beteg légzéstámogatása a beteg légzési erőkifejtésével arányosan növekszik. Feltétele: kielégítő és folyamatos légzési késztetés. A PAV csökkenti a légzési munkát és ezzel megkönnyíti a leszoktatást. Fontos a változó körülményekhez való alkalmazkodás. Az eljárás korlátja, hogy olyan légúti ellenállást feltételez, amely lineárisan függ össze a gázáramlással. A teljes ellenállás jelentős részét azonban a tubus ellenállása képviseli, ez azonban nem lineárisan, hanem exponenciálisan függ össze a gázáramlással. A fix belégzési nyomástámogatás egy meghatározott gázáramláshoz tartozó légzési munkát kompenzál. A belégzés kezdetén a gázáramlás nagy, ami túl kevés kompenzáció veszélyét rejti magában. A belégzés végén a viszonyok megfordulnak, s az esetleges túlkompenzáció túlfújhatja a tüdőt. Ezért előnyösnek látszik a PAV és az ATC kombinációja.

NO belélegeztetésének hatása ARDS-ben. A kérdést Chicagóban nagy bizonyító erejű tanulmányban vizsgálták. A NO-t inhaláló betegek 60%-a a paO_2 >20%-os emelkedésével reagált, függetlenül az adagolástól (1,25; 5,0; 20; 80 ppm). A belélegeztetett O_2-koncentrációját már az első 4 órán belül csökkenteni lehetett és az oxigenizációs index (paO_2/F_IO_2) az első 4 nap folyamán javult.

A betegek 24%-a placebót kapott, az első 4 órán belül ők is javultak. A morbiditás, a túlélési napok száma és a lélegeztetéstől mentes napok száma nem különbözött szignifikánsan a NO és a placebo csoport között, bár az 5 ppm NO-t kapó csoport fenti paraméterei javuló tendenciát mutattak.

Incze Ferenc dr.

Intenzív betegellátás

ARDS-es betegek transpulmonalisan és pulmonalis arteriásan mért szívperctérfogatának (CO) retrospektív elemzése. Zöllner, C., Briegel, J., Kilger, E. és mtsa (Klinik für Anaesthesiologie, Ludwig-Maximilians-Universität, Klinikum Grosshadern, Marchioninistrasse 15, D-81377 München, NSZK): Anaesthesist, 1998, *47*, 912–917.

A szakmai társaságok irányelvei szerint vitathatatlan jelentőségű az intenzív betegek szívfrekvenciájának, saturatiójának és véres vérnyomásának folyamatos mérése. A szervek O_2-vel való ellátása azonban nemcsak az arteriás vér O_2-tartalmától, hanem a szívperctérfogattól (CO) is függ. A pulmonalis arteriás katéter (*Swan és Ganz*, 1971.) erre a célra való alkalmazásának a javallata és hatékonysága fölötti vita változatlanul tart. Lehetséges alternatívái: transoesophagealis Doppler-echocardiographia, pulzuskontúr-analízis, bioimpedanciacardiographia – de egyik se ment át rutin használatba.

A transpulmonalis indikátorhígítás (TPID) alternatív, kevésbé invazív eljárás, amellyel a CO pulmonalis arteriás katéter nélkül határozható meg, thermodilutiós módszerrel.

Szerzők visszamenőlegesen összehasonlították a TPID és a konvencionális thermodilutiós (PAID) technika eredményeit. Ezen túlmenően vizsgálták azt is, hogy az ARDS miatt magas extravascularis víztartalmú tüdejű (EVLW) betegeken megbízható-e a TPID módszer?

1996. augusztus és 1997. november között 18, nyomásvezérelten lélegeztetett (PEEP: <10 vízcm, PIP: 45 vízcm) betegen (átlagkor: 38,8 év) mindkét módszerrel (pulmonalis arteriás katéterrel és a arteria femoralison át felvezetett aortás száloptikás katéterrel) egyidejűleg mérték a CO-t (160 mérési pár), a légzési cikluson belül randomizáltan, COLD Z-021 monitorral.

Ezenkívül kettős indikátor technikával [6,9 °C hideg (diffúziós) indocyaninzöld (nem diffúziós) centrális venás beadásával] meghatározták az extravascularis tüdővíztartalmat is [EVLW = ITTV (intrathoracalis hőeloszlási volumen) – ITBV (intrathoracalis vérvolumen)]. Ebből ITTV = TPID × MTt. [MTt = mean transit time = áthaladási idő az indikátor befecskendezési (jobb pitvar) és mérési (aorta) helye között, szerzőknél 8,6 mp.] ITBV = TPID × MTt_{ICG}.

A TPID és PAID átlagos különbsége (= angol : bias) 0,03 l/perc (±1,04 l/perc) volt, a regressziós analízis eredménye: TPID = 0,87 PAID + 1,16 (r = 0,91) volt. Az EVLW átlaga 1625 ml, értéke a alapbetegség miatt lényegesen emelkedett volt. A kétféle CO mérési érték különbsége (PAID-TPID) nem függött össze a betegek EVLW-ével.

A TPID széles CO tartományban (3,7–15,5 l/perc) jól egyezett a konvencionális PAID értékkel, ami arra mutat, hogy bármelyik módszer alternatívaként alkalmazható. Először tudták azt is kimutatni, hogy a TPID módszerrel a beteg EVLW-étől függetlenül érvényes CO-mérést lehet végezni.

Incze Ferenc dr.

FRC-mérés lélegeztetett intenzív betegeken. Wauer, H. J., Lorenz, B. A., Kox, W. J. (Universitätsklinikum Charité, Klinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Schumannstrasse 20/21, D-10117 Berlin, NSZK): Anaesthesist, 1998, *47*, 844–845.

A lélegeztetett intenzív betegek tüdeje „fekete doboz"-nak tekinthető. Ismert O_2-tartalmú gázt lélegeztetünk be és a hatékonyságot a vérgázértékek alapján ítéljük meg. Az oxigenizációs index (paO_2/F_IO_2) ezt egyszerűen számszerűsíti. Ha romlást észlelünk, ennek okát (ventiláció, diffúzió, perfúzió) élettani paraméterek mérésével, ill. képalkotó eljárásokkal igyekszünk tisztázni, nem mindig sikeresen.

A pulmonalis funkciózavarok rendesen ventilációs zavarokban nyilvánulnak meg. Ezek monitorozásához klinikai és radiológiai vizsgálatok és lélegeztetési paraméterek alkalmasak. Egy viszonylag egyszerű paramétert, a funkcionális reziduális kapacitást (FRC), technikai nehézségek miatt eddig nem lehetett a napi rutinban felhasználni. Pedig ezáltal az intrapulmonalis gázeloszlást lehetne számszerűsíteni, közelebb jutva a „fekete doboz" tartalmához.

A FRC meghatározására különböző kimosási és indikátorgáz hígítási eljárások, valamint a teljes test plethysmographia szolgálnak. Néhány ilyen módszer a lélegeztetett betegre is adaptálható, de túl körülményes és drága. A FRC meghatározása még amúgy se került be a napi rutinba, holott számos előnnyel járna: restriktív zavarok számszerűsítése, a PEEP optimalizálása, az akut tüdőelégtelenség és a leszoktatás alatt kialakuló progresszív atelectasia folyamatának ellenőrzése. Az egyszerűsítésre törekvő javaslatok a pontosság rovására mentek. Az ideális módszer pontos, könnyen kivitelezhető, automatizálható és olcsó, nemcsak a FRC-ról, hanem az intrapulmonalis gázeloszlásról és a holttérről is kellene felvilágosítást adjon. Ezeknek a követelményeknek modern adatfeldolgozási programokkal eleget lehet tenni.

Szerzők áttekintik a FRC meghatározására ma szolgáló eljárásokat és az intenzív terápiában való alkalmazhatóságukat. A klasszikus nirogén-kimosási módszer a N_2-koncentráció emissziós spektrometriás mérésével elegendő pontosságú. A mérési hiba megfelelő korrekcióval 5% alá szorítható. Az áramlás méréséhez elegendő egy pneumotachograph, az ágymelletti adatgyűjtéshez pedig egy laptop. A kimosási módszer a FRC-on kívül egyéb paramétereket is képes meghatározni: alveoláris gázkeverési hatékonyság (AME) és tüdőclearance index (LCI).

Az áttekintést 125 irodalmi idézet teszi teljessé.

Incze Ferenc dr.

Toxicologia

Fomepizol az etilénglikol mérgezés gyógyítására. Brent, J. B., McMartin, K., Phillips, S. és mtsai (Section of Clinical Pharmacology and Toxicology Univ. Colorado Health Sci. Center, Denver USA): N. Engl. J. Med., 1999, *340*, 832.

Az etilénglikol (Eg) mérgezés metabolikus acidózist és veseelégtelenséget hoz létre, majd halált okozhat. Bár önmaga nem mérgező, az alkoholdehidrogenáz (AD) aktív metabolitokra bontja, amelyek a károsodásokat kiváltják. A standard kezelés ezért az AD gátlása mérgező mennyiségű (21,7–1–27,1 mmol/l) po. és iv. etanollal, továbbá hemodialízis.

A szerzők fomepizolt (F, Antizol, 4-metilpirazol), AD inhibitort adagoltak, kiindulásként 15 mg/kg majd 12 óránként 10 mg/kg mennyiségben 48 óráig, ezután 15 mg/kg-ot 12 óránként iv., > 3,2 mmol/l plazma Eg koncentrációjú, 19 betegnek. Ahol szükséges volt, hemodialízist is alkalmaztak. A kezelést addig folytatták, míg az Eg konc. a fenti érték alá süllyedt. Tizenöt betegnek acidózisa volt (átlag szérumbikarbonát-szint 12,9 mmol/l). A F kezelés megkezdése után néhány órával a sav-bázis állapot normalizálódott. Egy, extrém acidózisú, beteg meghalt. Kilenc betegben a veseműködés romlott a kezelés alatt; kezdetben mindegyiküknél magas szérumkreatinin-szint és jelentősen emelkedett plazma glikolát koncentráció volt mérhető. A normális kiindulási szérumkreatinin-koncentrációval rendelkező 10 betegben vesekárosodás nem lépett fel; mindegyikük plazma glikolát koncentrációja 10,1 mmol/l vagy az alatt volt.

A vesekárosodás független volt a kezdeti plazma Eg koncentrációtól. Az F kezelés megkezdése után az Eg fő metabolitjainak, a plazma glikolátnak a koncentrációja, valamint a vizeletben az oxalát ürítése, egyformán csökkent, jelezve az Eg lebomlás gátlását. Káros hatás F kezelés után alig volt észlelhető (átmeneti bradikardia, fejfájás, görcsroham). Az Eg mérgezésben korán adott F tehát, a toxikus metabolitok képződésének a gátlásával megelőzi a veseelégtelenséget.

[Ref.: Az Eg kétértékű alkohol, édeskés illatú, vízzel elegyedik. Fagyálló folyadékban és borhamisításra használják. A halálos adag: kb. 100 cm^3.]

Dési Illés dr.

Toxicománia

Granulomatosus glomerulonephritis intravénás drog alkalmazásával kapcsolatban: három oxicodonfüggő beteg esetének ismertetése. Segal és mtsai (Department of Histopathology, Western Australian Centre for Pathology): Human Pathology, 1998, *29*, No. 11.

A szerzők három intravénás oxicodonfüggő betegnél észlelt szokatlan granulomatosus glomerulonephritist (GN) közölnek cikkükben. Klinikai megjelenési formájukban mindhárom esetben bizonyos fokú vesefunkció károsodás hátterében igazolódott a fenti diagnózis. Szövettani feldolgozás során fénymikroszkóposan nem nekrotizáló granulomatosus GN-t és granulomatosus interstitialis nephritist találtak. Mindhárom esetben szekunder interstitialis gyulladás és fibrózis is jelen volt. A glomerulusokon belül subendothelialisan és mesangialisan helyezkedtek el a granulomák, melyek ezüstözésre, kongóvörös festésre negatívak, perjódsav-Schiff festésre pozitívak voltak. Mikroorganizmusokat nem tudtak bennük kimutatni. A granulomákon belül epitheloid histiocyták voltak megfigyelhetők. A kép az intravénás drogélvezőkön megszokott veseelváltozásoktól eltérő képet mutatott. Jellege alapján valószínűleg az oxicodon tartalmú szer a keringésből filtrálódó komponense okozhatta.

Cikkük második felében a szerzők rövid összefoglalást adnak az intravénás droghasználat során jelentkező jellegzetes nephrologiai elváltozásokról, valamint a granulomatosus vesebetegségek leggyakoribbjairól.

Móczár Csaba dr.

HÍREK

A Szervező Bizottság nevében tisztelettel meghívjuk Önt a *Bethesda Gyermekkórház Onkológiai Részlege* és a Varsói Gyermek Hospice közös szervezésében Budapesten megrendezésre kerülő „*I[st] Annual European Course on Palliative Care for Children*" című, angol nyelvű továbbképzésre.
Időpont: *1999. augusztus 27–31.*
Helyszín: Budai Sportcentrum,
1121 Budapest, Jánoshegyi út 10503/9 hrsz.
Magyar orvosok számára a tudományos programokon való részvétel ingyenes. Regisztráció a helyszínen.
További információ és részletes programismertető a Magyarországi Szervező Bizottságtól kérhető (Dr. Békési Andrea, Dr. Milei Krisztina, Károlyi Lilla/MRE Bethesda Gyermekkórház 1143 Budapest, Ilka u. 57.
Tel.: 343-1624, 343-1625, 343-1626,
Fax: 343-4451, 343-1070,
E-mail: bethesda4@mail.matav.hu)

Amerikai–Magyar Orvosszövetség
31. Symposium
1999. október 24.–október 29. Harley's Sandcastle Hotel Sarasota – Lido Beach (Florida)
A hazai és külföldön élő magyar orvosok, az egészségügy egyes szakterületeinek neves képviselői tartanak előadásokat a legújabb tapasztalati és tudományos eredményekről.
Témakörök: Békéssy emlékelőadás (fülhallás) – Neuroscience – Endoszkópia (minimal invasiv beavatkozások) – Általános, vegyes előadások (elméleti, klinikai)
A konferencián résztvevők elismerő oklevelet kapnak a State University of Buffalo Medical School igazolásával.
A Nemzetközi Betegsegélyezési Társaság (NEBET) orvosok, egészségügyi szakemberek részvételét szervezi, programokkal, pihenéssel.
Időpont: *1999. október 23.–október 31., vagy október 23.–november 7.*
Részvételi díj: 9 nap: 230 000 Ft-tól,
16 nap: 290 000 Ft-tól
Részletes felvilágosítást készséggel adunk.
Érdeklődését szeretettel várjuk:
Nagy Lajos Andrásné:
Tel.: 06-30/9-142-710 (mobil),
Tel./Fax/rögz.: 06-23-450-106,
Dr. Révay András (ELTE Rektori H.) 06-1/266-0447,
Szögi László, Fax: 20-21-772,
Postacím: NEBET, 1242 Budapest, Postafiók 278.

A **Magyarországi Franciabarát Orvosok Társasága** következő összejövetelét 1999. október 14-én 17 h-kor tartja, a szokott helyen, a Francia Intézet videotermében. Az előadó Prof. G. Tramu lesz (Université de Bordeaux 1).
Előadásának címe:
Expression des neuropeptides hypothalamiques au cours de l'inflammation.
Összejövetelünkre minden szeretettel érdeklődőt várunk.
Érd. Dr. Pásztélyi Zsolt, 215-1380,
E-mail: zsolt@gyer2.sote.hu

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

Az V. kerületben 107 m^2-es alapterületű, bútorozatlan, orvosi rendelőnek alkalmas lakás kiadó. ANTSZ engedély van.
Érd.: 266-1274 (10.00–22.00)

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **nógrádgárdonyi Megyei Tüdőgyógyintézet** igazgatója (Nógrádgárdony, Kórház út 1.) pályázatot hirdet *1 fő orvosmunkatársi* és *1 fő tüdőgondozó vezető orvosi állás* betöltésére, azonnali belépéssel.
A tüdőgondozó vezető főorvosi állásához tüdőgyógyász szakvizsga és leglább 5 év gyakorlat szükséges.
A pályázathoz csatolandó:
– orvosi diploma,
– szakmai önéletrajz,
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.
Lakás megbeszélés szerint.
Bér az érvényes Kjt. szerint.
Jelentkezni lehet: Dr. Bajkai Anna igazgatónál.
Levélcím: 2661 Balassagyarmat Pf. 23.
Telefon: 35/370-036

A **MÁV Kórház Kardiológiai Osztálya** felvételt hirdet *osztályos cardiologiai munkára elsősorban kardiologus, belgyógyász és anaesthesiológus szakorvos* részére.
Bérezés: a Kjt. szerint
MÁV szabadjegy biztosított.
Jelentkezés: 269-5656 dr. Szabóki Ferenc ov. főorvosnál. (Bp. 1062 Podmaniczky u. 111.)

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,
Tel.: 235-6511, cím: 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 2.

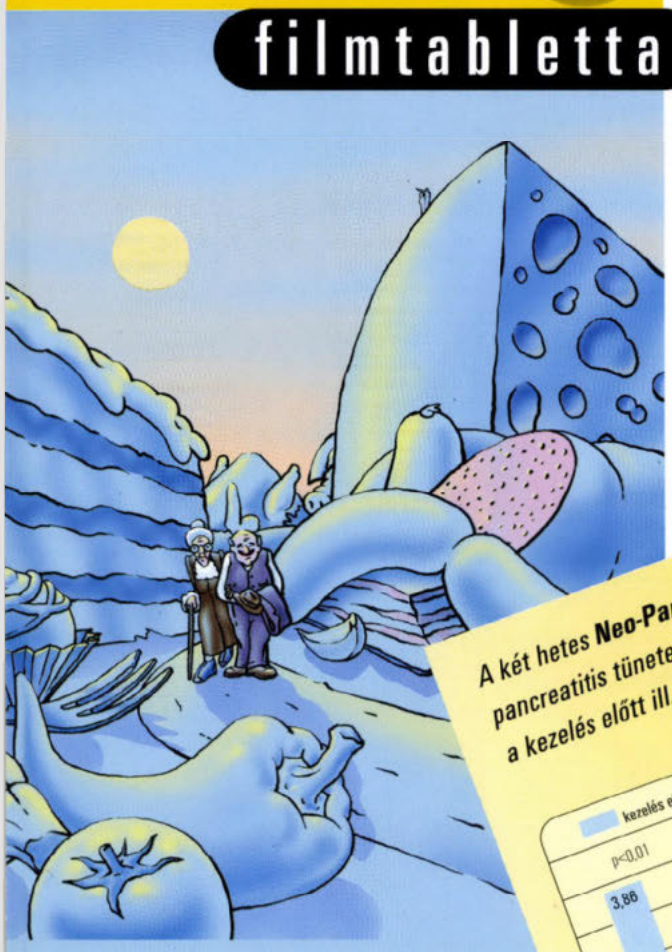
Tiszaújváros Városi Rendelőintézet igazgató főorvos pályázatot hirdet *heti 15 órában urológus állás* betöltésére.
Bérezés: Kjt. szerint vagy vállalkozói szerződéssel.
Pályázati feltételek:
– magyar orvosi diploma,
– szakvizsga.
Pályázathoz csatolandó:
– végzettséget igazoló okirat,
– szakmai önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány.

Kömpöc Községi Önkormányzat polgármestere *háziorvosi állást* hirdet.
Alkalmazási feltételek: magyar állampolgárság, erkölcsi bizonyítvány, 6/1992. (III: 31.) NM. r. szerinti képesítés, kézigyógyszertár üzemeltetése, háziorvosi szv, belgyógyász szv, saját személygk. használat, előny: gyermekgyógyász, 5 év szakmai gyakorlat. Bérezés Kjt. szerint, 3 szobás lakás és rendelő biztosított.
Pályázat benyújtása: a megjelenéstől számított 30 napon belül a polgármesterhez, 6134 Kömpöc, Petőfi u. 10.
Tel.: 77/487-502, 487/515.

Az **OKK-OÉTI** *Táplálkozásegészségügyi Főosztályára* az OKK főigazgató főorvosa pályázatot hirdet *két orvosi állás* azonnali betöltésére.
A Táplálkozás-biokémiai osztályon a munkakör betöltésénél előnybe részesülnek a laboratóriumi és táplálkozás epidemiológiai munka iránt érdeklődőek.
A Néptáplálkozási és Gyógyélelmezési osztályon a felvételre kerülő orvos lehetőleg közegészségtan és járványtan szakorvos, belgyógyász, vagy gyermekgyógyász szakképesítéssel rendelkezzen.
Érdeklődést mutasson a néptáplálkozás és dietetika iránt. Bérezés a közalkalmazotti törvényben foglaltak szerint.
Jelentkezés Dr. Antal Magdolna főosztályvezető főorvosnál.
Előzetes bejelentkezés a 215-0656-os telefonszámon.

Neo-Panpur®

filmtabletta



Emésztési zavarokra

Exokrin pancreaselégtelenség, krónikus pancreatitis, gyomor és hasnyálmirigyműtétek utáni enzimpótlás gyógyszere!

Hatóanyagok: Minimum 125 mg pancreatinum (10.000 FIP-E lipase, 9000 FIP-E amylase, 500 FIP-E protease) filmtablettánként.

Javallatok: Exokrin pancreaselégtelenség következtében kialakult dyspepsia, krónikus pancreatitis, gyomor- és hasnyálmirigyműtétek utáni enzimpótlás. Mucoviscidózisban az elégtelen hasnyálmirigy-működés pótlására.

Adagolás: A pancreasbetegség súlyosságától függően naponta 3-szor 1-3 filmbevonatú tablettát étkezés közben vagy közvetlenül evés után kevés vízzel, szétrágás nélkül kell bevenni.

Közgyógyellátottak részére térítésmentesen rendelhető.

- standardizált sertés pankreatint tartalmaz
- gyomorsavrezisztens
- magas enzimaktivitású
- optimális lipáz/proteáz arány
- kiválóan tolerálható

A két hetes **Neo-Panpur®** kezelés (naponta 3-szor 2 filmtabletta) hatása a krónikus alkoholos pancreatitis tüneteire és a széklet paraméterekre. Átlag score értékek ábrázolása a kezelés előtt ill. után. Szignifikáns változások ($p<0,01$ ill. 0,02).

A kezelés értékelése

- Három kivételével valamennyi beteg kedvezőbb klinikai stádiumba került. A betegek több, mint fele panaszmentessé vált.
- Az értékelt paraméterek össz-score-száma szignifikánsan csökkent a kezelés végére.
- Az eredmények azt bizonyítják, hogy a **Neo-Panpur®** filmtabletta, a vizsgálat során tapasztalt kedvező hatások alapján, kiválóan alkalmazható az alkoholos pancreatitis következtében kialakuló exokrin funkciókiesés okozta tünetek kezelésére.

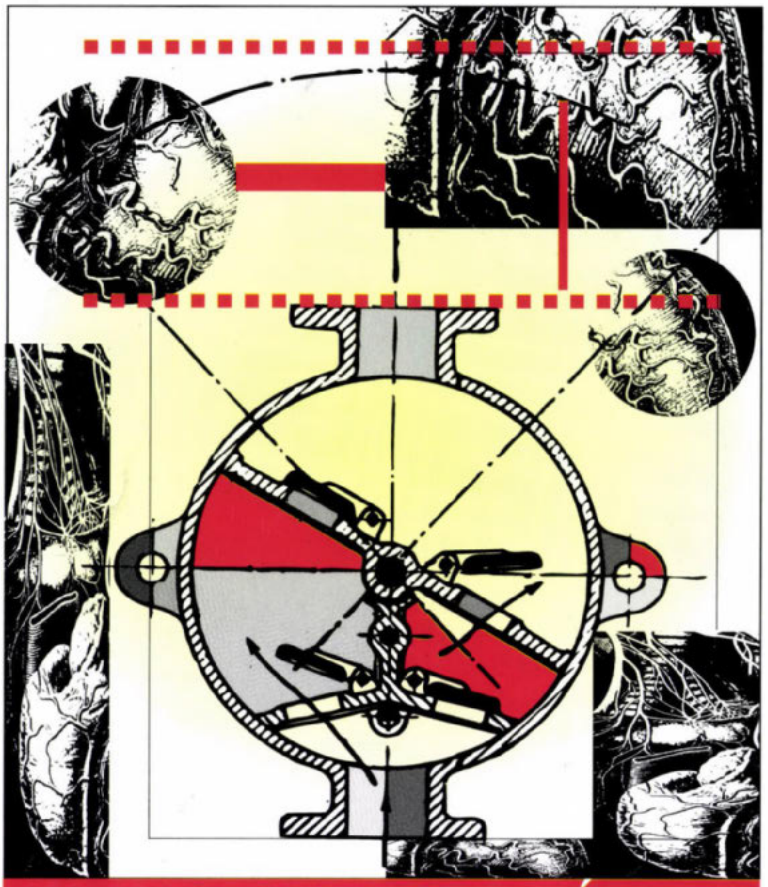
Fővárosi Önkormányzat Bajcsy-Zsilinszky Kórház, I.Belgyógyászat, Gasztroenterológia (ov. főorvos: dr. Kempelen Imre) dr. Kempelen Imre és dr. Szilárd Mónika: Az alkoholos eredetű hasnyálmirigy-gyulladás kezelése újabb savrezisztens pancreatin készítménnyel. Orvosi Hetilap 136. évfolyam, 38. szám

EGIS

További információ: EGIS Gyógyszergyár Rt.
Termékosztály • 1101 Budapest, Salgótarjáni út 20.
Tel.: 260-2282 • Postacím: 1475 Budapest 10. Pf.: 100

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.

1999. augusztus 29.
140. évfolyam 35. szám

295 Ft

35

99

Orvosi Hetilap

Változások az epilepszia szemléletében
Balogh Attila dr. 1923

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A 7-es humán herpeszvírus által kiváltott *in vitro* citokintermelés fehérvérsejtekben
Ongrádi József dr., Ahmad Ali dr., Menezes José dr. 1935

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A kockázat meghatározása és a várható revascularisatiós igény felmérése residualis ischaemia kimutatása alapján az első acut myocardialis infarctus korai fázisában dobutamin stressz echocardiographia segítségével
Nyúzó Bálint dr., Pálinkás Attila dr., Szabó Edina dr., Ungi Imre dr., Szécsi János dr. 1941

ÉLETMÓD-MINŐSÉG

Az Egészségügyi Világszervezet életminőség vizsgáló módszerének hazai adaptációja
Kullmann Lajos dr., Harangozó Judit dr. 1947

RITKA KÓRKÉPEK

Akut metabolikus cataracta, mint az 1-es típusú diabetes első tünete serdülőkorú lányban
Niederland Tamás dr., Futó Gábor dr., Gál Veronika dr. 1953

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1957

BESZÁMOLÓK 1972

MEGJELENT 1974

HÍREK 1975

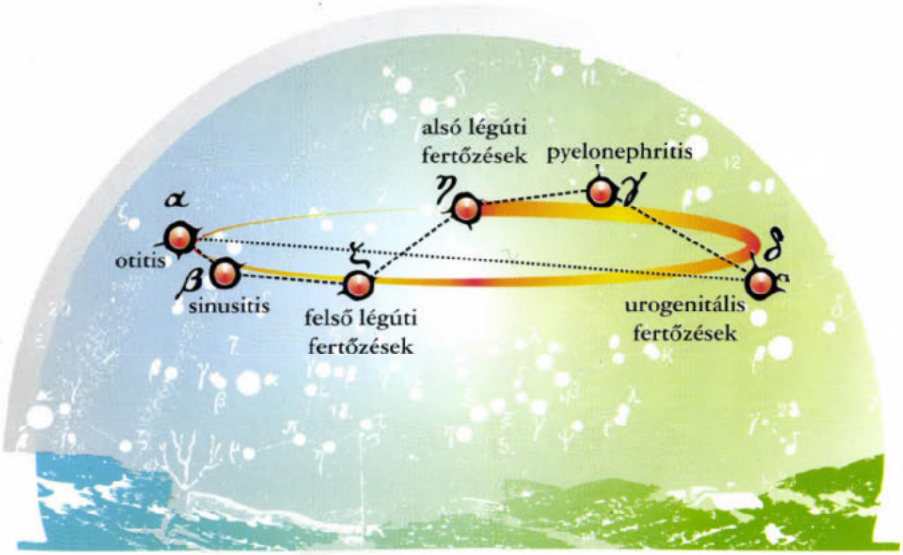
PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1976

Springer

Markusovszky Alapítvány

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
Budapest Nagyvárad tér 4.

ORV. HETIL. HU ISSN 0030–6002 140 (1999) 35 • 1921–1976 • Printed on acid-free paper
Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica



Új csillag született

Suprax®

cefixim 200 mg filmtabletta — 100 mg/5 ml szuszpenzió

•

hatékony, széles spektrumú, orális,
III. generációs cefalosporin

•

adagja a fertőzés helyétől és súlyosságától
függetlenül azonos

•

jó beteg compliance

•

Amennyiben rezisztens kórokozó
valószínűsíthető
(környezetben rezisztens baktérium,
alapbetegség, előzetes sikertelen
antibiotikum kezelés)
és fontos, hogy az empirikus terápia
sikeres legyen, akkor a jó választás a

Suprax®

RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.

Fujisawa

Hungarian Medical Journal

August 29., 1999. Volume 140. No. 35.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Changes in the approach to the epilepsy
Balogh, A. 1923

ORIGINAL ARTICLES

***In vitro* cytokine induction by human herpesvirus 7 in leukocytes**
Ongrádi, J., Ahmad, A., Menezes, J. 1935

CLINICAL STUDIES

Risk assessing and measuring the claim to revascularisation on the basis of residual ischaemia with dobutamine stress echocardiography in the early phase of acute myocardial infarction
Nyúzó, B., Pálinkás, A., Szabó, E., Ungi, J., Szécsi, J. 1941

QUALITY OF LIFE

Hungarian adaptation of the World Health Organization quality of life assessment instrument
Kullmann, L., Harangozó, J. 1947

RARITIES

Acut metabolic cataract, as the first manifestation of IDDM, in an adolescent girl
Niederland, T., Futó, G., Gál, V. 1953

FROM THE LITERATURE 1957

CONGRESS REPORTS 1972

PUBLISHED PAPERS 1974

NEWS 1975

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 TOMB KÖZÖS
KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

Orvosi Hetilap

140. évfolyam 35. szám – 1999. augusztus 29.

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. 5775
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.

Változások az epilepszia szemléletében

Balogh Attila dr.

Fővárosi Szent István Kórház, Budapest, II. Idegosztály (Fővárosi Regionális Epilepszia Centrum)
(osztályvezető főorvos: Balogh Attila dr.)

Az utóbbi évtizedekben valószínűtlen mértékű fejlődés ment végbe az epilepszia kivizsgálásában és terápiájában. Ez a folyamat tette lehetővé az epilepsziás rohamok és szindrómák elkülönítését, illetve besorolását. Az új klasszifikáció alapján kialakult az epilepsziás működészavar funkcionális szemlélete és egyértelművé vált, hogy az epilepszia túlnyomó részben nem tünet, hanem betegség. A komputerizált neuroradiológiai képmegjelenítő módszerek egyre több és több etiológiai tényezőt tudnak feltárni és markáns mértékben lecsökkentették az ismeretlen eredetű, úgynevezett cryptogen epilepsziák számát. Az epilepszia gyógyszeres kezelésében széles távlatok nyíltak azután, hogy fény derült az ioncsatornák, illetve az excitátoros, inhibitoros neurotranszmitterek szerepére az epilepsziás izgalom kialakulásában és terjedésében. Az antiepileptikumok farmakokinetikai tulajdonságai alapjaiban határozzák meg a gyógyszeres kezelést, mivel azok görcsgátló hatása többnyire vérszint értékükkel arányos. Ez utóbbi tényező tette lehetővé a mono- és racionális politerápia kialakulását. Az utóbbi öt évben kiugróan sok új antiepileptikumot fejlesztettek ki. Az új szerek és az epilepsziasebészet reneszánsza napjainkban jelentős segítséget nyújt az epilepszia gyógyításához.

Kulcsszavak: epilepszia, osztályozás, neuroradiológiai képmegjelenítés, neurophysiologia, neuropsychologia, terápia

Changes in the approach to the epilepsy. The last decades resulted unlikely development in the investigation and therapy of epilepsy. This process made the classification and separation of the epileptic seizures and epileptic syndromes possibile. The new classification established the functional assessment of the convulsive disorder and revealed the fact that epilepsy is not only a symptom but an illness. The new computer assisted neuroimaging methods disclose more and more details in the etiology and extremly reduce the number of cryptogen epilepsies. Understanding the role of different ionchanels and certain excitatory and inhibitory transmitters in the generation and propagation of epileptic excitement gives new possibilities in therapeutic approach. The pharmacokinetic features of the antiepileptic drugs basicly determined therapeutic concepts. Most of the antiepileptic drugs exert their therapeutical effect through their blood level. This recognition led to the development of the mono and racional polytherapy. In the last five year developed large cohort of the newest antiepileptic drugs and the renessaince of the epilepsy surgery make a revolution in the treatment of the epileptic disorder.

Key words: epilepsy, classification, neuroimaging, neurophysiology, neuropsychology, therapy

Az orvoslásban az epilepszia betegség mai szemléletét, gyógyításának mai eredményeit az elektrofiziológia 50-es években megindult rohamos fejlődése tette lehetővé. Jórészt az EEG diagnosztikának köszönhető, hogy kialakult az új nozológiai szemlélet, amely már nem csak az epilepsziás rohamról beszél, hanem az epilepszián belül betegségegységeket keres. (Ismert, hogy grand mal roham bármilyen epilepszia formakörben megjelenhet, sőt nem epilepsziás beteg esetében is kialakulhat, pl. gyakran a delirium tremens bevezető tünete.)

Az epilepsziás rohamok és az epilepszia-betegcsoportok elkülönítése megszüntette a régi gyakorlatot, amely csak a rohamforma alapján osztályozott, és GM roham helyett grand mal epilepsziáról, Jackson-roham helyett Jackson-epilepsziáról vagy petit mal roham helyett petit mal epilepsziáról beszélt (9).

Az epilepsziás rohamokkal járó betegségek analógiájára sokáig valamennyi epilepsziát szimptomás eredetűnek gondolták. Ma már epileptológiai alaptény, hogy roham alatt a membránszinten megjelenő excessiv neuronalis izgalom (paroxizmális depolarizáció) önfenntartó, és visszatérő kialakulásához epileptogén idegszövet, illetve epilepsziás funkciózavart biztosító idegsejthálózat szükséges.

Epilepszia betegség az előbb kifejtett epileptogén lézió és genetikus eredetű epilepsziás hajlam együttállása esetén jön létre. Mivel a fenti együttállás számos noxa vagy megbetegedés vagy génhiba következménye lehet, az epilepszia rendkívül heterogén betegségcsoport. Pl. az agydaganatok esetében csak 12–15% az epilepszia betegség gyakorisága, míg sclerosis tuberosa esetében csaknem 90%.

Százból minden 5–8.-ik személy esetében felmerül, hogy rosszulléte epilepsziás eredetű volt. Hazánkban az epilepsziás betegek száma 60 000 körül mozog és évente kb. 5–6 ezer új beteggel kell számolnunk. Nemre, fajra, korra tekintet nélkül bárki lehet epilepsziás beteg. A földön 40–45 millió epilepsziás él, és 1000 emberből hét epilepsziás.

A szerkesztőség felkérésére készült tanulmány

Klasszifikáció

Az epilepszia osztályozása két vezérelv mentén történt. Az egyik differenciálás az epilepsziás mechanizmus dinamikáját tükrözi, míg a másik az epilepsziákat a kórokuk alapján különíti el.

A *dinamikai* megkülönböztetés szerinti *parciális* és *generalizált* epilepszia fogalmát a napi gyakorlat alakította ki. A parciális vagy fokális epilepsziákban az epilepsziás működészavar kezdetén az agy körülírt „parciumában" zajlik a paroxizmális elektromos és/vagy klinikai történéssorozat (3). A generalizált epilepsziákban viszont a rohamnak mind az elektromos mind a klinikai jelenségei az agykéreg generalizált epilepsziás működészavarának következményei.

A *kóroki* szempontú osztályozást, az *idiopathiás* és *szimptomás* epilepszia megkülönböztetés jelenti. Az idiopathiás formakör esetében az örökletesség vagy genetikus determináltság a mérvadó (egyes esetekben már a betegségért felelős gén is meghatározott), viszont a szimptomás epilepsziák kimutatható kórok következményei (pl. hegepilepsziák vagy tumorepilepsziák stb.).

A korábban említett heterogenitás éppen azzal magyarázható, hogy az epileptogén lézió és hajlam aránya minden esetben változó. Minél nagyobb a lézió szerepe az epilepsziás mechanizmuson belül, annál valószínűbb a szimptomás besorolás és minél határozottabb a genetikus determináltság az epileptogén lézió szerepének rovására annál valószínűbb az idiopathiás epilepszia besorolás. Ugyanígy minél hangsúlyozottabb az agy körülírt területeinek szerepe az epilepsziás mechanizmusban, annál valószínűbb a parciális epilepszia klasszifikáció és minél kevésbé mutatható ki a „fokális jelleg", azaz mind a klinikai mind az elektromos tünetek a roham kezdetétől egyidőben mindkét agyféltekét érintik, annál valószínűbb a lokalizációhoz nem kapcsolódó, azaz a generalizált epilepszia klasszifikációja.

A diagnózis kialakításakor vezető szempont a szimptomás és az idiopathiás eredet elkülönítése.

Szimptomás epilepszia esetében elsődleges az etiológia keresése. (Az utóbbi öt évben a számítógépes rétegvizsgáló eljárások rohamos fejlődése a nem tisztázott eredetű „cryptogen" epilepsziák körét valószínűtlen mértékben lecsökkentette.)

Az idiopathiás epilepsziák esetében viszont az elsődleges teendő a megfelelő szindróma keresése.

Prognosztikai következtetések az idiopathiás-szimptomás besorolás alapján alakíthatóak ki, ugyanakkor a gyógyszerelésre az epilepszia betegség kezelésére vonatkozó információkat elsősorban a parciális-generalizált besorolás alapján nyerhetünk.

A szimptomás-idiopathiás, illetve a parciális-generalizált megkülönböztetések a rohambetegség és az epilepsziás roham fogalmát a klinikus számára egyértelművé tették és ugyanakkor letisztult a közel 10 éve vajúdó epilepszia klasszifikáció (6).

Diagnosztika

Az előző fejezetben már utalás történt az epileptológiát önálló diszciplinává alakító és a szakmát forradalmasító diagnosztika fejlődésére. Három alapvető diagnosztikai módszer sajátos fejlődését tudjuk nyomon követni.

Első helyen kell említenem a legtöbbet adó – számítógépes képalkotó mószerekkel dolgozó – radiológiát, másodsorban a szindromatológiát alapjaiban érintő video és számítógépes technikával kombinált elektrofiziológiát és harmadsorban a pszichés működések lokalizációjával és felmérésével foglalkozó neuropszichológiát.

1. Radiológia

A strukturális károsodást lokalizáló módszerek
CT – rtg-sugárral történő lézió-lokalizálás
MRI – mágneses térerővváltozás mérése a képfelbontást finomító technikákkal
MRI volumetria – összehasonlító agyállomány-térfogat vizsgálat
Angiográfia – még mindig nélkülözhetetlen
Az agyi funkciózavart lokalizáló módszerek
SPECT – iktális és *interiktális* izotópos vérátáramlás vizsgálat
PET – interiktális izotópos anyagcserevizsgálat
MRI spektrometria – célzott agyrészletek biokémiai elemzése
Funkcionális MRI – agyfunkciókat vagy funkciódeficitet lokalizál

2. Elektrofiziológia

Az epilepsziás működészavar diagnózisa
EEG – speciális elektródákkal
– aktivációs eljárások
– intenzív monitorizálás
Az epilepsziás működészavar lokalizációja
EEG – interiktális és iktális vizsgálatok
Video-EEG monitorizálás – roham rögzítése, analízise
MEG – agyszövetben kialakuló mágneses erőtér encephalográfiája
Kvantitatív EEG – computeres jelanalízis

3. Neuropszichológia

Neuropszichológiai funkciókárosodás lokalizációja
Károsodott agyterületek vizsgálata az egyes agyi pszichés teljesítmények vonatkozásában, specifikus neuropszichológiai tesztek segítségével

A felsorolt metodikák diagnosztikus értéke három szempontból vizsgálható:

a) Minden diagnosztizált epilepszia esetében elsődleges, hogy milyen pontossággal tudják megjeleníteni és lokalizálni az epileptogén hálózat morfológiáját.
b) További fontos kritérium, hogy minél nagyobb érzékenységgel, illetve specifitással tudjuk meghatározni az epilepsziás agy funkciózavarát, vagy funkcióveszteségét.
c) Végül lényeges szempont, hogy az adott módszer mennyi és milyen diagnosztikus információt nyújt az epilepszia megléte vagy kizárása megállapításához.

Neuropszichológiai funkciók lokalizációja
Wada teszt – a domináns félteke, illetve a beszédközpont lateralizálása
Módosított Wada-teszt – a memóriafunkciók lateralizálása és felmérése
Lebenyvizsgálatok

Neuroradiológia

Az MR-vizsgálat epileptológiai jelentősége

Az epileptológiában korszakváltást jelentett az agy számítógépes rétegvizsgálata, amelynek segítségével sokszor már pontosabb adatokhoz jutunk mint a post mortem hisztológiai feldolgozással. (Ilyen a számítógépes rétegvizsgálattal lokalizált agyi cukorfelhasználás vagy pillanatnyi vérátáramlási zavar.)

Epilepszia szempontból messze a legtöbb morfológiai információt az MRI-vizsgálat szolgáltatja (1). Alapszabály, hogy minden epilepsziás beteget legalább egy alkalommal radiológiailag ki kell vizsgálni. A fokális epilepsziák MRI-technikával vizsgálandók, mivel ez mutatja ki a legnagyobb biztonsággal a parenchymalis eredetű strukturális eltérést. Az agy morfológiai és funkcionális vizsgálatában a rtg computertomographia „a CT" epileptológiai jelentősége messze elmarad az MRI technika diagnosztikus teljesítménye mögött. A csont, illetve mész leképezésében érzékeny CT-vel szemben a mágneses tér változását mérő MR megjelenítést a koponyacsont nem zavarja, így az az agyszövet vizsgálatára sokkal alkalmasabb. Számos példa van arra, hogy epilepsziás roham miatt végzett CT-on megjelenő hypodensitást vascularis eredetűnek véleményezi a radiológus, míg a későbbi MRI a tumort egyértelműen kimutatja (ami ilyenkor a leggyakrabban astrocytoma).

Ismert, hogy a parciális epilepsziák esetében a CT 60%-ban negatív és ezen betegek $^1/_3$-ában az MRI-vizsgálat megtalálja a léziót (21). Ugyanakkor ahol a CT a talált eltérést nem tudja differenciálni, ott 80%-ban az MRI helyesen specifikál (21).

O'Brien és mtsai beszámolójában az általuk átvizsgált 400 CT-negatív parciális epilepsziás beteg több mint 80%-ában az MRI pozitív volt (26).

Az utóbbi 5 évben az MRI technika diagnosztikai szenzitivitása és specificitása ugrásszerűen fejlődött és így az epileptogén léziót legbiztonságosabban lokalizáló eljárás lett (20, 34). Napjainkban egyre ígéretesebb eredmények mutatkoznak nemcsak a véglegesen működésképtelen, hanem a funkciójában alig károsodott agyterületek kimutatására is. Számos esetben ilyen az epileptogén agyszövet, ahol strukturális eltérést az MRI nem tud kimutatni, de az egyes funkcióvizsgálatok a károsodott működést már jelzik.

Az MRI képfelbontást finomító eljárások
(Az epileptogén lézió vizsgálata)

Az epilepsziás kórfolyamat morfológiai hátterének tisztázását a nagy teljesítményű képfelbontás segítette. MRI-vizsgálatkor a gyanúba vett területben a jelintenzitás mérése, azaz lokális jelvesztés vagy jelfelerősödés kimutatása, vagy a mágneses térerő változásának súlyozása lényegesen több információt tud szolgáltatni (24).

Más módszer, amikor a kérdéses régió háromdimenziós megjelenítésével, eddig rejtve maradt fókuszokat tudunk kimutatni (24, 31). A fenti technikai megoldások lehetővé teszik corticalis dysplasiák, retardált myelinisatiós területek, arteriovenosus malformatiók, elsősorban cavernomák felfedését is (31).

Az MRI volumetria
(A lézió keresése összehasonlítással)

Óriási jelentősége van annak, hogy egyre nagyobb biztonsággal lehet vizsgálni az agy „legepileptogénebb" területét, a temporo-medio-basalis régiót. Ez utóbbi pontosabb vizsgálatára szolgál az MRI volumetria is, ahol a két temporalis lebeny és volumenének összehasonlító megmérése után (a kéreg-fehérállomány viszonya, T1 jelvesztés, T2 jelfokozódás) a károsodott temporalis lebeny jól lateralizálható (27).

Az itt talált hippocampalsclerosis vagy mesiotemporalis atrophia diagnosztizálása révén egy új epilepszia forma rajzolódott ki (a temporomedialis epilepszia), ami műtéttel jól gyógyítható és nem érdemes belekezdeni a krónikus gyógyszerelésbe (13).

A funkcionális MRI
(Az epilepsziás működészavar megjelenítése)

Az MR diagnosztika egyik legújabb módszere az úgynevezett funkcionális MRI (18, 37). Az eljárás lényege az agykéreg venuláiban tartózkodó vér oxigénszint-változásának monitorizálása révén nyert számítógépes képalkotás.

A képalkotást az úgynevezett EPI (echo-planar imaging) technikával végzik, ami akár 5 msec-os elektromos mintának 300 msec-os mintavételi frekvenciával történő rögzítésére is képes. Mivel a tüskekisülés hullámszélessége 50–80 msec körül van, tehát a spike potenciál már detektálható, így az epilepszia alapegységét már nem csak az EEG tudja megragadni. Egyelőre kutatási szinten vannak már olyan eredmények is, ahol a módszer magának az epilepsziás rohamnak térben és időben történő megjelenítésére is képes, így vizualizálni tudja magát a patológiás elektromos történést, az excessiv neuronalis izgalom agykérgi propagációját. Természetesen ez továbbra is (az EEG-hez hasonlóan) csak az esetlegesen fellépő, éppen már kialakult epilepsziás tüsketevékenységet lokalizálja, de az epilepsziás működészavar kialakulásának lehetőségét, a epileptogenicitást nem képes jelezni. A funkcionális MRI ilyen mélységű alkalmazása még nem valósult meg a klinikai gyakorlatban. A korábban említett echo-planar képi megjelenítés mind az epileptogén lézió mind a funkciójában károsodott agykérgi területek lokalizálásának egyik költséges módszere. A funkcionális MRI-t jelenleg a neuropszichológia alkalmazza rutinszerűen (19). A vizsgálatokat neuropszichológiai tesztfeladatok megoldásával párhuzamosan végzik és így az egyes pszichés működéseket a cortexben lokalizálni tudják.

MR spektrometria
(A károsodott „epileptogén" agyszövet biokémiai vizsgálata)

A módszerrel az elkészült MRI kép tetszőlegesen kijelölt részén biokémiai analízist végezhetünk (7). Az epilepsziás gócban a N-acetil asparat csökken, a laktát és cholin mennyisége emelkedik, a kreatinin – N-acetyl asparat arány kóros, míg a glutamin-glutamát arány növekedik.

Nagy kérdés, hogy a talált eltérések a károsodást, a károsodás következtében kialakuló reaktív biokémiai változásokat, vagy az epileptogén hajlam biokémiai hátterét jelzik. Újabb kutatások arra utalnak, hogy az epileptogén lézióban az N-acetil asparat csökkenés inkább a sejtpusztulást míg a glutamin-glutamát arány változás inkább az epileptogén hajlamot jelzi.

A spektrometria diagnosztikus értékét jól érzékelteti, hogy míg temporomesialis epilepsziák esetén a hagyományos MRI-vizsgálat szenzitivitása 70%-os, addig az MR spektroszkópia szenzitivitása közel 100%-os. Temporalis lebeny epilepsziákban a hagyományos MRI-negatív eseteknél az MR spektrográfia 90%-ban pozitív (8).

További funkcionális radiológiai képmegjelenítő „neuroimaging" vizsgálatok

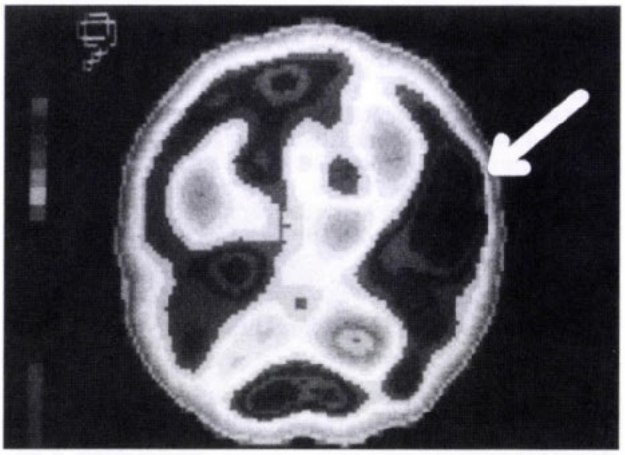
SPECT (single photon emissios computertomographia)

A beadott radiofarmakon emisszióját méri a regionalis cerebralis vérátáramlás változásának megfelelően. A károsodott agyterületekben regionális vérátáramlás csökkenés mutatkozik, míg epilepsziás roham során az excessiv neuronalis izgalom hyperperfusióval azaz regionális

vérátáramlás növekedéssel jár (37). Epilepsziás működészavar abban a régióban vagy struktúrában feltételezhető, ahol interiktálisan hypoperfusiót és iktálisan hyperperfusiót jelenít meg a tomográfia. A módszer térben nagy biztonsággal lokalizál, de időbelisége nehézkes. Ez elsősorban az iktális SPECT vizsgálatokra érvényes. Ha a radiofarmakon beadása a roham indulásával egyidőben történt, akkor a vizsgálat a roham kezdeti eseményeit rögzíti, így nagy valószínűséggel az epilepsziás gócot, a „pacemaker" areát sikerült lokalizálnunk az adott területen megjelent hyperperfusióval. Ha a beadás késett, akkor már nagy az esély arra, hogy csak a periiktális vagy posztiktális eseményeket rögzítette a hyperperfusio és így valószínű, hogy csak a rohamterjedést tudtuk elkapni (5).

Az így nyert információ jobbára azt mutatja, hogy betegünkben mely agyi struktúrákat érintett a roham, de a roham kiindulási helye bizonytalan. Az együttesen végzett interiktális-iktális SPECT nagy előnye, hogy specifikus, azaz csak az epilepsziával kapcsolatos vérátáramlás változásokat rögzíti (38). Ez a módszer MRI-negativitás esetében, strukturális lézió hiányában is képes kimutatni az epilepsziás működészavar helyét *(1. és 2. ábra)*.

1. ábra: Sz.-né 22 éves. Iktális SPECT vizsgálat. A transzverzális metszeten a nyíl mutatja a jobb temporalis hyperperfusiót a jobb temporalis epileptogén zónában (Diapositiv képe)



2. ábra: Ugyanazon vizsgálat axiális metszete. A jobb temporalis hyperperfusiót a nyíl mutatja. Az 5 éve történt jobb temporalis lobectomia óta a beteg gyógyszer és rohammentes és két gyermeket szült

PET (Positron emissios tomographia)

Az agyi anyagcsere jól követhető a glükózfelhasználás vizsgálatával. A módszer lényege, hogy radioaktív cukor (fluoro-deoxiglükóz – FDG) beadását követően mérjük és computertomographiával megjelenítjük a regonális cukoranyagcserét (36). Ahol diszfunkció vagy funkciókárosodás (nemcsak sejtelhalás) van, ott körülírt hipometabolizmust találunk (10). Pszichés munka (pl. kognitív feladat végzése), vagy epilepsziás roham viszont regionális anyagcserefokozódással járhat, ami a PET képen körülírt hipermetabolizmust mutat.

Mivel az anyagcserefolyamat biológiai természetéből eredően időben elhúzódó, a rendkívül gyorsan zajló iktális epilepsziás jelenségek csak speciális esetben rögzíthetőek. Az interiktális PET-vizsgálatoknak viszont igen nagy az epileptológiai jelentősége, mivel MRI-negatív esetben is (nincs morfológiailag kimutatható epileptogén lézió) jól lokalizálja a helyi funkciókárosodást. A lokális hipometabolizmus helyén valószínűsíthető az epilepsziás roham generálására alkalmas patológiás idegsejtpopuláció. A módszer nagymértékben szenzitív, ezért a bitemporalis vagy multifokális epilepsziák vizsgálatában is alkalmazható az elsődleges epilepsziás góc felfedésére (12).

Az epilepsziás izgalom generálására képes idegsejtek gyakran kétarcúak, mivel normális működésre is képesek és csak speciális „epileptogén" biokémiai, illetve fiziko-kémiai körülmények között nyilvánul meg epilepsziás készségük, és az epilepsziás inger iránti kóros esékenységük. A funkcionális neuroimaging eljárások (funkcionális MRI, MR-Spektrometria, SPECT, PET) strukturális lézió nélkül is lokalizálják az epilepsziás agyban a regionalis funkciókárosodást vagy akár a pacemaker areát (29).

Electrofiziológia

Az EEG az epilepszia máig leghatásosabb vizsgáló módszere. Legnagyobb előnye, hogy millisecundum nagyságrendben jelzi a funkciózavart vagy funkciókárosodást és emellett sokoldalúan diagnosztizálja az epilepsziás működészavart. Hátránya, hogy térben nehézkesen lokalizál. Itt is a legnagyobb probléma, hogy a specifikus epilepsziás jelenségek mind EEG-san mind klinikailag esetlegesek, ezért „bármikor" nem mutatkoznak, így az epilepszia diagnózisa mindig vagy elektromos vagy klinikai „eseményfüggő".

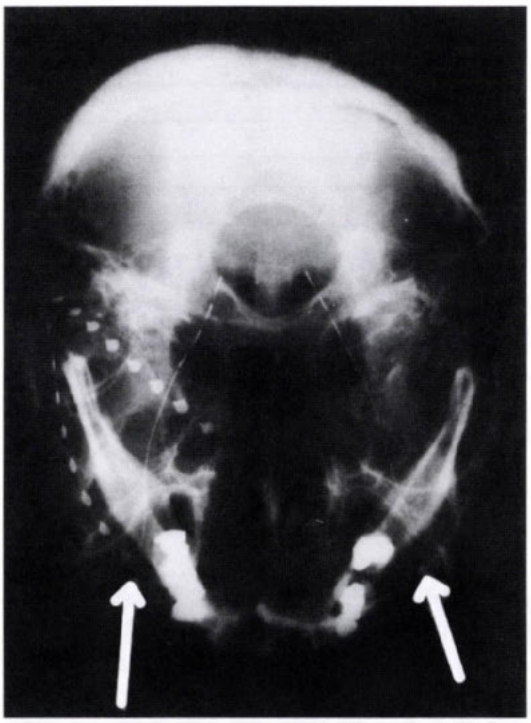
Az agyi elektromos jelenségek epilepszia irányú vizsgálata

Az epilepsziás beteg rutin EEG-ja első alkalommal 60–70%-ban pozitív, ami a vizsgálatok ismétlése esetén 85–90%-ig növelhető. Alvásban, alvásmegvonásban, illetve azt követő spontan alvásban már az első EEG-vizsgálat 80–85%-ban fényt derít az epilepsziás működészavarra. Az epileptiform elektroklinikai jelenségek előszeretettel mutatkoznak álmosság során és felszínes alvásban. A diagnosztika hatásosságát műszeres, illetve számítógépes úton lehetséges tovább növelni (16).

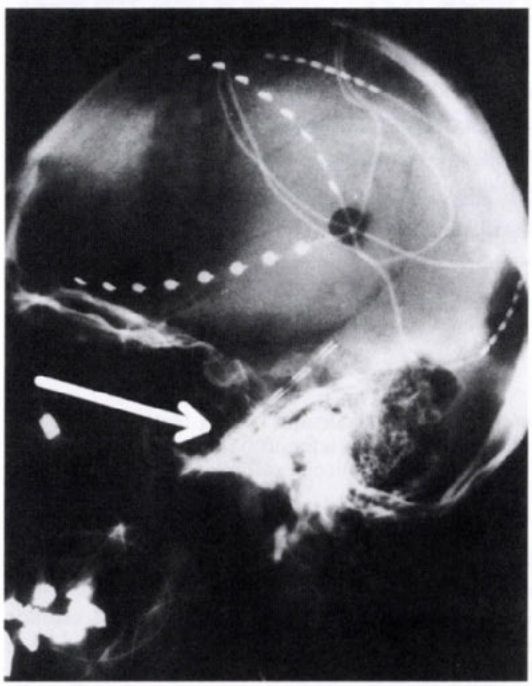
Elektródák

Extracranialis és intracranialis elvezetések szolgálják az epilepsziás góc pontos felderítését. Az előzőek között a szokványos skalp elektródák mellett a legelterjedtebb a *sphenoidalis* elektróda-vizsgálat, amely a temporo-medio-basalis régió epilepsziás tevékenységének explorációjára szolgál. Az arcbőrön át az arcus zygomaticus alatt beszúrt és a foramen ovalehoz elvezetett hajszálnyi drótfonat segítségével a fejbőrelektródák

számára nem hozzáférhető temporo-basalis régió, a temporomesialis cortex EEG-je vezethető el. Jelentősége elsősorban az epilepsziás mechanizmus temporalis eredetének meghatározásában van. (A temporalis lebeny bazális és mediális részlete a temporalis cortex nagyobb hányadát képezi és ugyanakkor epileptogenitása is jelenlegi tudásunk szerint a legmagasabb.)



3. ábra: M.-né 30 éves. Preoperatív EEG-vizsgálat subduralis elektródák segítségével. Bal féltekei subduralis szalag (strip) elektródák és mko. temporo-basalis foramen ovale elektródák. A nyíl a foramen ovale elektródákra mutat



4. ábra: Ugyanazon beteg koponya rtg-felvételén láthatóak a convexitás subduralis szalag elektródák és a nyilak által jelzett foramen ovale elektródák

Az epilepszia műtétekhez alkalmazzuk az *intracranialis elvezetéseket,* melyeknek invazivitása különböző, számuk egyre gyarapodik. Hasznuk elsősorban epilepsziás rohamok kiindulásának az ún. pacemaker areának a lokalizálásában van. A sphenoidalis elektródák invazív változata a két foramen ovalén át subduralisan a temporomesialis struktúrákhoz eljuttatott *foramen ovale elektróda* pár, melynek epilepszia irányú szenzitivitása és specificitása különösen nagy *(3. és 4. ábra).* Az intraoperatív *kortikográfiás szettek* mellett szintén már évtizedek óta elterjedtek a stereotaxiás, újabban MR-vezérelt célzókészülékkel az agyállományába szúrható *mélyelektródák.* Utóbbiakat mind jobban kiszorítják a *szalag („strip") és rács („grid") elektródák,* melyek fúrt lyukon, illetve craniotomia útján subduralisan helyezhetőek közvetlenül az epilepszia-gyanúba vett corticalis célterületekre (41). A fenti módszerekkel nem csak interictalis és iktális epilepsziás tevékenységet tudunk elvezetni, hanem ingerléssel keresni tudjuk az epilepsziás roham gerjesztéséért leginkább felelős kéregterületeket, illetve bizonyos életfontos feladatok ellátásáért (beszéd, mozgás stb.) felelős agyi régiókat. Utóbbiak esetleges műtét során feltétlenül megóvandók.

Kvantitatív módszerek

A klinikai elektrofiziológiában a számítógépek alkalmazása az EEG-hullám kvantitatív elemzésével kezdődött.

Az agyhullámok komputeres vizsgálatában a Fourier matematikai formulával dolgozó teljesítménysűrűség-analízisen alapuló frekvencia- és amplitúdó-elemzés a legelterjedtebb. Az EEG olvasásában a vizuális értékelés továbbra sem nélkülözhető, de annak objektivitását, máskor rejtett jelenségek felszínrehozatalát, többnyire csak kvantitatív úton tudjuk elérni (4, 22).

Epilepszia szempontból fontos a *tranziensek* (tüske, lassúhullám stb.) keresése, mennyisége, keletkezésének dinamikája, eloszlása, szimmetriája és lokalizációja. Utóbbiakat elsősorban az EEG-hullám amplitúdó-elemzésével vizsgálhatjuk.

Az EEG-hullámok frekvencia-analízise viszont az EEG alaptevékenységéről, az úgynevezett EEG *háttéraktivitásról,* illetve a kortex *regionális működészavaráról* informál.

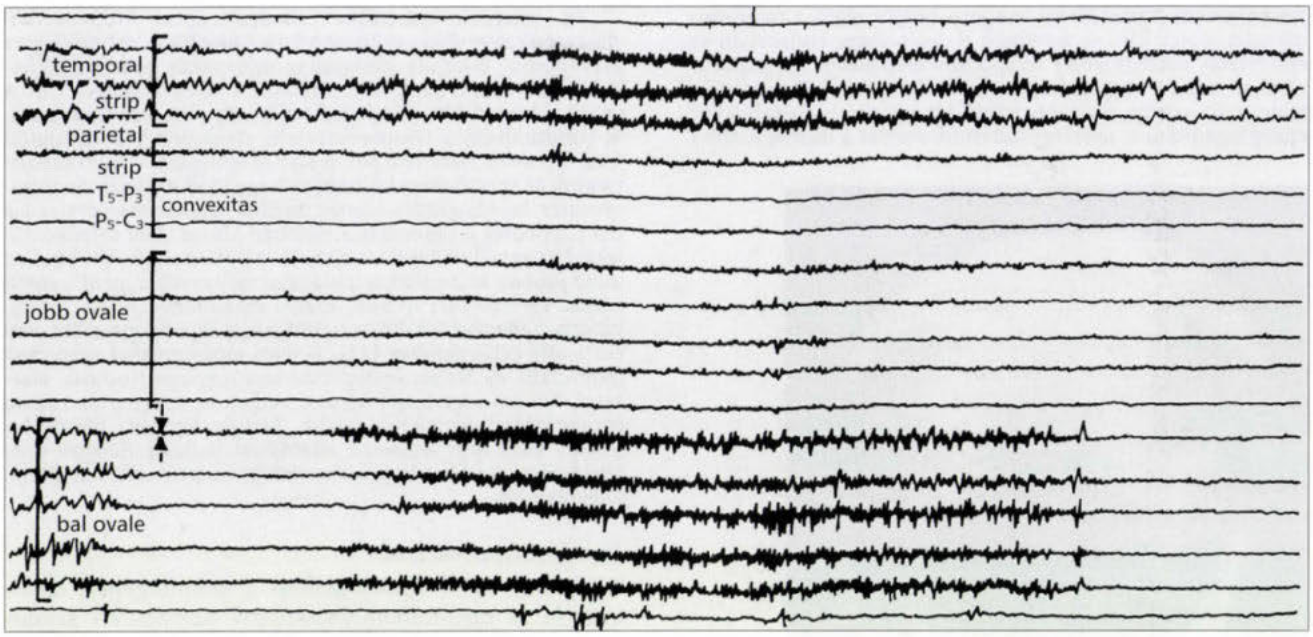
Térképezés (mapping módszer)

Frekvencia és amplitúdó mapping egyaránt használatos. Az első esetben a skalpon frekvenciatérkép készíthető, ami hasonló az azonos hőmérsékletű vagy szintmagasságú helyeket összekötő hullámvonal-térképekkel. Így az idegsejtek elektromos működészavarára jellemző „kórjelző" EEG-frekvenciák területi eloszlásából készült frekvenciatérképen kirajzolódik az agykárosodás helye (39). Az amplitúdó mapping segítségével az epilepsziás spike tevékenység lokalizálása és elemzése lehetséges, mivel vizualizálható pl. egy vizsgálandó tüske kisülés regionális megjelenése.

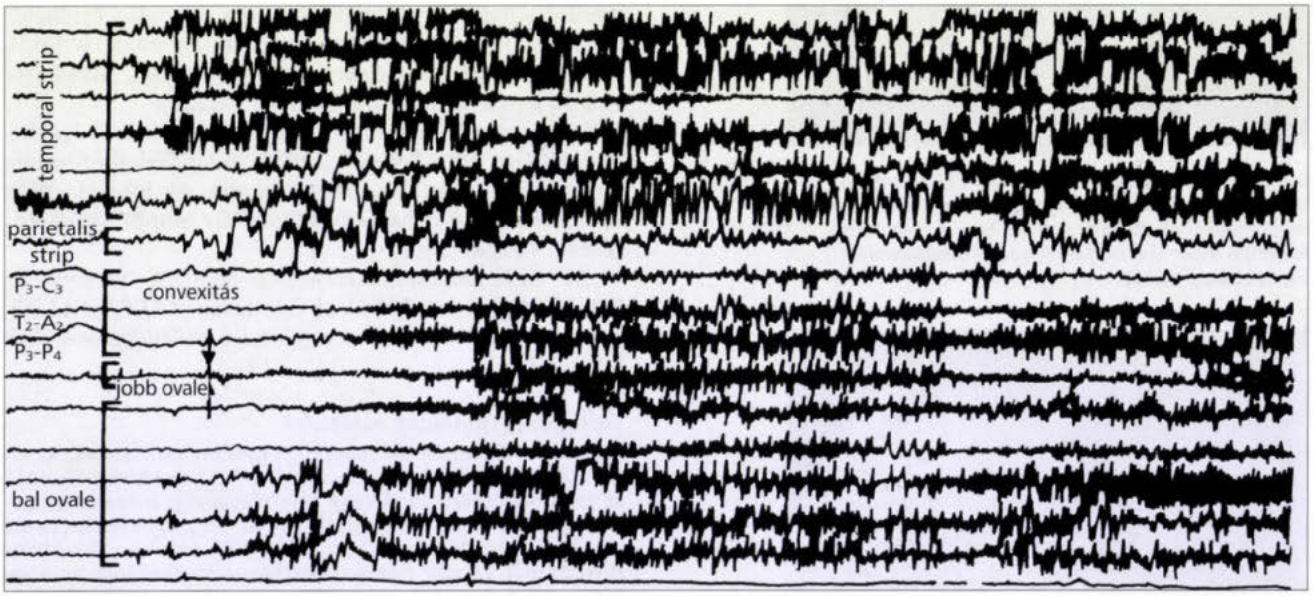
A funkcionális deficit vizsgálata

A funkciójukban károsodott, de morfológiai eltérést nem mutató idegsejtpopuláció kimutatására a neuroradiológia (PET, SPECT) és neuropszichológia mellett elektrofiziológiai eljárás is van.

Ismert, hogy egyes gyógyszerek az EEG-t jelentősen megváltoztatják. Az iv. adott Seduxen az EEG-ben generalizált béta-tevékenységet indukál és ezen alapul a Seduxen terheléssel kombinált kvantitatív EEG-frekvencia-analízis. A diszfunkcionáló agyi régióban az iv. Seduxen béta-tevékenységet aktiváló hatása csökkent, vagy elmarad, mivel a funkciójukban károsodott idegsejtek gyógyszeres aktiválhatósága kisebb mértékű. Így azon régió-



5. ábra: A 3. és 4. ábrákon látható subduralis elektródákkal elvezetett complex parciális roham EEG-je. A roham a jobb foramen ovale elektródából indul, melyet az összemutató nyilak jeleznek



6. ábra: Ugyanazon EEG-vizsgálat kapcsán most a bal foramen ovale elektróda felől elvezetett roham indulását jelzik az összemutató nyilak. A kétoldaliság ellenére a preoperatív kivizsgálás a bal temporalis lebeny elsődleges epileptogén szerepére utalt. Bal temporalis lobectomia után három éve rohammentes állapot

ban, ahol az aktiválhatóság csökkent, a frekvenciatérképen (frekvencia map), kirajzolódik a működésében károsodott agykéregi területet.

A *regionális funkcionális deficit* komputerasszisztált EEG-vizsgálatának ott van jelentősége, ahol nincs strukturális eltérés (nincs epileptogén lézió, illetve az MRI vizsgálat negatív).

Forráslokalizáció (source analysis)

Az EEG-vizsgálat nagy hátránya, hogy térben rosszul lokalizál. (A skalp elektródák az agykéreg sulcusainak mélyén lévő elektromos történéseket csak hiányosan detektálják.) Ezt a hátrányt korrigálja a forráselemzés, ahol a vektoranalízis módszerével dolgozó EEG-szoftver már térben képes a mélyebben lévő tüsketevékenységet lokalizálni (11). A fenti számítógépes eljárás különösen előnyös temporobasalis, frontobasalis és frontomedialis epilepsziás gócok explorálásában.

Intenzív monitorizálás

Az epilepszia diagnosztikájának máig megoldatlan kérdése az epilepsziás elektromos és klinikai tünetek esetlegessége. Ez az esetlegesség indokolja a monitorizálást, amikor mind az interiktális mind az iktális epilepsziás jelenségeket egyaránt rögzítjük. Az intenzív követést EEG-vizsgálattal szinkron történő videózás segítségével végezzük. Ez utóbbival tudunk megbizonyosodni arról, hogy betegünk szokásos („habitualis") rohamát látjuk *(5. és 6. ábra)*.

A rohamkép szemiológiai elemzésének három lényeges mozzanata van.

a) Többnyire lateralizálni tudjuk a felelős agyféltekét és lokalizálni tudjuk a felelős lebenyt, illetve struktúrákat.

b) A rohamtünetek sorrendisége a kórfolyamat mechanizmusáról informál.

A kezdő vagy indító tünet a pacemaker areáról árulkodik, hiszen először a góc közelében lévő struktúrák kerülnek epilepsziás izgalomba.

A roham további tünetei már arról tanúskodnak, hogy az epilepsziás izgalom mely struktúrákra terjedt át, pontosabban milyen mértékben involválódtak a kórfolyamatba az agy egyes területei.

A postparoxysmalis állapotban már többnyire a kiesési tüneteket látjuk. (Pl. ha betegünk amnéziás a rohamára, valószínű, hogy az epilepsziás izgalom mindkét halántéklebenyét érintette.)

c) A szemiológiai munka harmadik mozzanata a roham videoképének és rögzített EEG-jának időbeni összevetése. Legtöbbször az elektromos jelenségek megelőzik a klinikai jelenségeket, így a roham kezdetét az EEG-ból rendszerint jobban tudjuk követni.

Még nagyobb a pontosság, ha a monitorizáláshoz subduralis elektródákat használunk. Ez utóbbiakat csak az epilepszia műtéti kivizsgálásakor alkalmazzuk. A megbízható műtéti indikációhoz a betegnek legalább öt rohamát kell rögzítenünk.

Az elektroklinikai monitorizálás sokszor egyedüli megoldása a pszeudorohamok felfedésének, illetve az epilepszia meglétének vagy kizárásának.

Magnetoencefalográfia

A központi idegrendszerben celluláris szinten nemcsak elektromos erőtér hanem mágneses erőtér is generálódik. Rendkívül költséges műszaki berendezés segítségével a belső mágneses térerő detektálható és az EEG-hullámokhoz hasonló frekvenciájú encefalogram jeleníthető meg. A skalp EEG-val szemben a magnetoencefalogram már térben jelenik meg, lehetővé téve mélyebb epileptogén struktúrák explorációját (11).

Neuropszichológia

A már ismert lokalizációjú pszichés funkciók vizsgálatának különleges epileptológiai jelentősége van (28). A gondolkodásnak-megismerésnek az úgynevezett *kognitív pszichés működéseknek* bizonyos fajtáit a neurológia már rendszeresen felhasználja az egyes agyterületek funkciózavarának vizsgálatára.

A neuropszichológiai tesztek diagnosztikus érzékenysége magas, ezért a strukturálisan még nem kimutatható agykárosodás is már megjelenik a pszichés teljesítmények romlásában.

Az epilepsziás betegek preoperatív kivizsgálásakor rutin eljárás a beszédért felelős domináns félteke meghatározásához az *intracarotidealisan adott amytal* (17). A bolus formájában beadott narkotikum paralizálja a féltekét ami domináns hemisphaerium esetén átmeneti aphasiával jár (32). (Ez az úgynevezett *Wada-teszt.*) Amennyiben aphasia nem alakul ki, úgy a beszédközpont az ellenoldali féltekében van. A *módosított Wada-teszt* kapcsán az eljárást emlékezetvizsgálattá bővítették úgy, hogy memoriatesztet végeznek a beteggel az amytal beadása előtt és közvetlen a beadás után, majd percekkel később. A vizsgálat alapján következtetni tudunk, hogy az emlékezésfunkcióban milyen arányban vesz részt a két temporalis lebeny. Emellett prognosztizálni tudjuk, hogy az elvégzendő reszekció után milyen memóriazavar várható.

Terápia

Az epilepszia gyógyítása helyett az epilepszia kezelése a megfelelőbb fogalom. Bármilyen pathomechanismusról is van szó, az orvos elsődleges feladata a rohamok visszaszorítása, ami döntően a gyógyszeres kezeléssel történik. Cél, hogy minél alacsonyabb antiepileptikum adaggal, minél kevesebb mellékhatással érjük el betegünk rohammentességét, biztosítva számára a lehető legjobb életminőséget.

Az évekig tartó rohammentesség valahol gyógyító hatású, hiszen az epilepsziás agy „felejt". Ha a rohammentesség állandósul, a spontán rendeződés az esetek 60%-ban várható (35). A fentivel összecseng, hogy első convulsiv rohamot követően indított terápia a rohamrecidívát csaknem $^1/_4$-ére csökkentette (14).

Az antiepileptikumok hatásmechanizmusa celluláris szinten érvényesül, az idegsejtmembrán kitüntetett helyein az úgynevezett ioncsatornákon. Itt tudnak belépni az ingerület keletkezésében és tovavezetésében szerepet játszó ionok (elsősorban a Na-, a chlorid- és a Ca-ion) az extra-, illetve intracellularis térbe. Az ioncsatornák megnyílása és záródása részben feszültségfüggő, részben receptorok által befolyásolt.

A két bázisantiepileptikum, a difenilhydantoin és a carbamazepin a feszültségfüggő ioncsatornák Na-ion áteresztőképességét befolyásolják. Esetükben az antiepileptikus hatás az idegsejtmembrán ioncsatornái áteresztőképességének közvetlen befolyásolásával érvényesül. Az ioncsatornák receptor szintű szabályozása jórészt a transzmittereken keresztül történik.

Egyes antiepileptikumok a *GABA* (mely gátló transzmitter), míg más antikonvulzívumok a *glutamát* (mely excitátoros transzmitter) mennyiségét növelik, illetve csökkentik. A GABA-hatás elsősorban az intracellularis chloridion-beáramlást modulálja, okozva az ingerület terjedését gátló hyperpolarisatiót. Az epileptogén excitátoros glutamát felszaporodásának gátlása legjobban az *NMDA* receptorok antagonizálása révén érvényesül.

Az epilepsziás izgalom kapcsán az ioncsatornák inaktiváltak, melynek eredménye a prolongált depolarizáció (az úgynevezett paroxysmalis membrán-depolarizáció). Ennek a cellularis szintű patológiás membrán állapotnak a kialakulását akadályozzák meg az antiepileptikumok, az ioncsatornák áteresztőképességének megváltoztatásával.

A hatás érvényesülhet az epilepsziás gócban, vagy azon idegsejtekben, amelyekre az epilepsziás izgalom átterjedhet, illetve mindkét helyen.

Az epilepszia gyógyszeres kezelése a *terápiás vérszint* kialakításán alapul, mely valamennyi esetben napokon belül elérhető (általában az adott antiepileptikum felezési idejének ötszörös időtartama). A szérumszint és a terápiás hatékonyság között komplex kapcsolatrendszer van. Elsődleges a minimalis mellékhatással elért rohamkontroll és csak ennek tükrében indokolt a vérszintértéket elemezni.

A gyógyszer kiválasztását leginkább az epilepszia osztályozása segíti. Amennyiben betegünk nem sorolható egyetlen szindrómába sem, úgy a megfelelő gyógyszerelést az dönti el, hogy a görcsmechanizmus inkább fokális vagy inkább generalizált jellegű. Továbbra sem nélkülözhető a legrégebbi módszer, a rohamtípus alapján megválasztott terápia. (Pl. petit mal absence esetén a succinimid a leghatásosabb szer.)

Monoterápia

A betegek 70%-a egy antiepileptikummal beállítható, ami rohammentességet, vagy 60–75%-os rohamszámcsökkenést jelent. A kezelés kapcsán elsődlegesen monoterápiára kell törekednünk, mivel így a beteg jól kézbentartható, a gyógyszerelés kockázata a legkisebb és a mellékhatások valószínűsége is alacsonyabb (pl. toxicitás, teratogenitás stb.). Legfőbb előnye, hogy csak egy szer farmakokinetikai és farmakodinámiás sajátosságaival kell számolnunk.

A farmakokinetika elsősorban az antiepileptikum biológiai hasznosulását jelenti, ami elsősorban a felszívódás körülményeivel kapcsolatos. További kinetikai paraméter a szérumfehérjéhez kötött inaktív, illetve a szabadon keringő és aktív antiepileptikum molekulák aránya, metabolizmusa és a gyógyszer kiürülése.

Újabb paraméter a farmakodinámiás hatás, amely azon receptorhelyeken és enzimrendszereken keresztül érvényesül, ahol a szer lekötődik. Farmakodinámiás interakcióról akkor beszélünk, ha két szer ugyanazon enzimrendszert vagy receptort befolyásolja additív, szinergista vagy antagonista módon. A farmakodinámiás hatás vizsgálata már átvezet a politerápia területére.

Racionális politerápia

Két vagy több antiepileptikum együttes használatának akkor van létjogosultsága, ha a biterápia vagy politerápia esetében a toxikus hatás kisebb vagy a görcsgátló hatás erősebb, mintha a monoterápiában alkalmazott antiepileptikum dózisának kétszeresét adnánk (15). Hármas terápia alkalmazása ritkán indokolt. A nehezen beállítható betegek 25–30%-a javul a politerápiára történt áttérés után (23). A leggyakoribb, hogy egy bázisantiepileptikum nem kielégítő hatása esetén másik bázisantiepileptikumot próbálunk ki, vagy biterápiára térünk át.

A politerápia egyik leggyakoribb indoka amikor ugyanannál a betegnél többfajta rohamtípus jelentkezik és a kombiációt ennek megfelelően választjuk ki. Más esetben különböző hatásmechanizmusú szereket kombinálunk (pl. ha NMDA-receptor gátlót GABA-agonistával, vagy receptor-affinis szert membránaktív szerrel együtt adunk).

Az egyik legnehezebb feladat és rendkívüli körültekintést igényel, amikor rezisztens beteg esetében a második vagy harmadik beállított szer rohamkontrollt eredményez és megpróbáljuk a gyógyszerelést racionalizálni, dóziscsökkentés vagy a kezdő szer elhagyása formájában. A rohammentessé vált beteg gyógyszerelésének racionalizálása legalább olyan komplikált mint a terápiarezisztens beteg kezelése.

Gyógyszerinterakciók

Az antiepileptikumok nagy részét a májenzimek oxidálják, így mindazon gyógyszerek amelyek a májenzimeket indukálják vagy gátolják, egyben fokozzák vagy csökkentik a beteg vérében keringő antiepileptikum mennyiségét is. Az antiepileptikum szérumszintjének ilyetén módon történő csökkenése rohamprovokáló, míg növekedése toxikus hatású lehet.

Az interakció másik formája az antiepileptikumok fehérjekötésével kapcsolatos. Néhány kivételtől eltekintve jórészük a vérben fehérjéhez kötött formában és szabadon keringő állapotban van. Mind az antiepileptikumok mind más gyógyszerek egy adott beteg esetében az általa szedett antikonvulzívumot fehérjekötéséből leszoríthatják, miáltal változik a szabadon keringő antiepileptikum mennyisége, toxikus vagy görcskeltő hatást eredményezve.

Régi és új antiepileptikumok

Carbamazepin (Azepal, Stazepin, Finlepsin, Neurotop, Tegretol, Temporol, Timonil).

Antikonvulzív hatása mellett antineuralgikum és antidepresszáns. Amellett, hogy a temporalis lebeny epilepsziák elsőként választandó gyógyszere, trigeminus neuralgia, mánia és depressio, delirium, időskori psychomotoros nyugtalanság kezelésében is kitűnően bevált. Elsődlegesen a membrán feszültségfüggő Na-ioncsatornáira hat. Lassan, 4–6 óra alatt szívódik fel és felezési ideje is hosszú. 70–90%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

Lebomlásakor carbamazepin-10, 11-epoxid keletkezik, mely szintén erős antikonvulzívum. Csaknem teljesen a májban bomlik le, ahol egyben enziminduktor hatása miatt a legtöbb antiepileptikum vérszintjét csökkenti. Tartós szedés esetén önmaga lebomlását is gyorsítja és ez az autoindukció a terápiás hatás csökkenésével jár. Enziminduktor tulajdonsága és antikonvulzív epoxi metabolitja miatti sok interakció a carbamazepin terápiát gyakran komplikálja. A parciális epilepsziák első gyógyszere, így egyaránt hatékony komplex parciális (pszichomotor) és másodlagosan generalizált tónusos-klónusos nagyrohamok kezelésében. Seneralizált epilepsziákban mioklónusos rohamokat facilitálhat és ritkán hatékony az elsődlegesen generalizált tónusos-klónusos nagyrohamokra.

Valproát (Convulex, Depakine, Everiden, Orfiril)

A valproinsav és valproinsó egyformán kitűnő antiepileptikum. Mindkettő és keverékük is számos gyári készítmény alapanyaga. Ahogy a carbamazepin a fokális epilepsziák, úgy a valproát a generalizált epilepsziák elsődleges gyógyszere. Hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott, de mind a membrán Na-ioncsatornáira hat, mind az agyi GABA szint jelentős emelése által a gátló rendszerek működését erősíti.

A szer antikonvulzív hatása nincs párhuzamban az anyag vér és agyszövet szintjével, ezért görcsgátló hatása gyakran csak hetek alatt tisztázható. Felszívódása gyors, csúcskoncentráció 1–2 óra, csanem 90%-ban kötődik a plazmafehérjékhez. Számos antiepileptikum vérszintjét emeli azáltal, hogy metabolizmusukat megváltoztatja. Leggyakoribb mellékhatása a hányinger, a kéztremor (mely magasabb vérszintértékre utal), a testsúlynövekedés és a még megengedhető enyhe gammaGT enzim emelkedése. Elsősorban gyermekeken veszélyes idioszinkráziás mellékhatás a nagyon ritkán előforduló (1:50 000), lappangva kialakuló hyperammonaemia, ami valproát-kómához vezethet. Terhességben 1–2%-ban teratogén, amikor is velőcsőzáródási rendellenességet okozhat. Ez a veszély az alfafoetoprotein (AFP)-emelkedés monitorizálásával megbízhatóan ellenőrizhető. Tolerancia nem alakul ki.

A valproát ugyan a generalizált epilepsziák gyógyszere, de csaknem minden rohamformában hatásos, ezért egyesek tisztázatlan rohammechanizmus esetén is

a valproat beállítását javasolják. Első szer mioklónusos, absence és elsődlegesen generalizált tónusos-klónusos (GM) rohamok esetében. Carbamazepin hatástalanságakor javasolt parciális rohamok kezelésére is.

Etosuximid (Suxilep, Suxinutin)

Generalizált epilepsziában az absence rohamok speciális ellenszere. Ahol a valproát a kombinálódott absence rohamokat nem tudja eliminálni, a suxinimid hozzáadás sikeresen kontrollálja azokat. Valószínű a Ca-ionáramlás gátlásával az idegsejtmembrán stabilizálásával éri el antikonvulzív hatását. Kezdetben émelygést, hányingert okozhat. Az absence rohamokkal szembeni hatásossága miatt bázisszerként tartjuk nyilván.

Fenitoin (Diphedan)

Az egyik legrégebben használt, még mindig az egyik legelterjedtebb és legerősebb bázisantiepileptikum. A feszültségfüggő Na-ioncsatornákra hat, 85–90%-ban kötődik a plazmafehérjékhez, míg csak a lekötetlen 10–15%-nyi keringő hydantoin az, ami részt vesz a terápiában.

Váratlan vérszintemelkedéseket, akut toxikus állapotot eredményezhet, ha a 80%-nyi, lekötött, epileptológiailag inaktív hydantoin droginterakció következményeként fehérjekötéséből felszabadul. Máj mikroszomalis enziminduktor hatása miatt a legtöbb antiepileptikum vérszintjét csökkenti. Mivel nagyon szűk a terápiás és toxikus vérszinthatárok közötti sáv, tartós szedés esetén sokszor csak a cerebellaris atrophia vagy a polyneuropathia többnyire irreverzíbilis tünetei után tudatosul a neurotoxikus hatás. Tolerancia nem alakul ki. A petit mal absence kivételével csaknem valamennyi rohamformában hatásos, de elsődlegesen a parciális epilepsziák, illetve a tónusos-klónusos generalizált nagyroham (GM) gyógyszere.

Fenobarbital (Sevenal)

Szedatív, altató hatása és tolerancia kialakulásának veszélye ellenére széles hatásspektruma és erős antikonvulzív tulajdonsága miatt még ma is használatos bázisantiepileptikum. Terápiarezisztens parciális és generalizált formakörökben és csecsemőkön egyaránt alkalmazzuk (GM, illetve mioklónusos rohamok). Hatásmechanizmusa a membránon az ingerület tovaterjedésének gátlása révén érvényesül (a chloridion-csatornákon). Bevételt követően az agyban 10–15 óra múlva éri el a csúcskoncentrációt és felezési ideje öt nap. Leépítése több hónapon keresztül ajánlott.

Primidon (Sertan)

A vegyület 80%-a a szervezetben fenobarbitállá metabolizálódik (mutatva annak tulajdonságait és hatásmechanizmusát), míg a nem változó primidon, a feszültségfüggő Na-ioncsatornákra hat. Egy órán belül felszívódik, csúcsideje fél óra. Szedációt, szédülést, gyerekeknél nyugtalanságot, hipermotilitást okozhat. Krónikus alkalmazásakor leukopeniát, polyneuropathiát okozhat. Mind generalizált epilepsziákban (különösen mioklónusos rohamok), mind terápiarezisztens parciális epilepsziákban sikeresen alkalmazható.

Sulthiam (Ospolot)

Antikonvulzív hatású sulfonamid származék. Karboanhidráz bénító, gyorsan felszívódó szer, amely napjainkban ismét használatos. Korábban hatásosságát megkérdőjelezték. Jelenleg kombinációban parciális, ill. benignus gyermekkori fokális epilepsziákban ismét adjuk. A fenitoin vérszintjét emeli.

Benzodiazepin származékok

Valamennyien a GABA-rendszer gátlóhatását erősítik.

Diazepam (Seduxen)

Status epilepticusban intravénásan adjuk rohamgátló céllal. Oralis antiepileptikus terápiára alkalmatlan. Addikció gyorsan megjelenik.

Clonazepam (Rivotril, Antelepsin, Clonazepam-Trachium)

Oralis antikonvulzív terápiában adjuvánsként adjuk parciális epilepsziákban, és mioklónusos rohamokkal járó szindrómákban. A tolerancia hamar kialakul, gyakran csak átmenetileg okoz rohamszámcsökkenést. Az addikció itt is kifejezett, amit az is igazol, hogy a beteg akkor is kéri és hatásosnak érzi, ha érdemi rohamszámcsökkenés valójában nem alakul ki. Status epilepticusban intravénásan adva első választott szer.

Clobazam (Frisium)

Oralis antiepileptikumként adjuváns terápiában a temporalis lebeny epilepszia, és az idiopathiás generalizált epilepszia kezelésében alkalmazzuk. Recidívák esetén a rohamok átmeneti csökkentésére jól használható. Tartós adásakor csak 30%-ban marad fenn az eredeti antikonvulzív hatás, a gyakori tolerancia miatt.

Az új antiepileptikumok

Lamotrigin (Lamictal)

1991-ben vezették be. Széles és hasonló antikonvulzív spektruma miatt a hydantoinokat látszik kiszorítani a klinikai gyakorlatból. Az excitátoros glutamátrendszer és a feszültségfüggő Na-ioncsatornák gátlásán keresztül fejti ki hatását. Az eddigiekkel szemben a plazmafehérjékhez csak 50%-ban kötődik és nem enziminduktor, ezért az epoxicarbamazepin-vérszint növelő hatásán kívül nem befolyásolja a többi gyógyszert. A valproát kivételével a legtöbb antiepileptikum csökkenti a Lamictal vérszintjét. A valproát jelentősen megemeli a lamotrigin vérszintjét. A két szer között így „szupraadditív" szinergizmus jön létre, amely alapját képezi az egyik legerősebb antikonvulzív kombinációnak. A Lamictal magasabb szérumkoncentráció esetében közérzetzavarral jár, míg dózistól függetlenül okozhat exanthemát. A valproát megjelenése óta az első szer ami hatásos generalizált epilepsziában, de ugyanolyan jó a parciális rohamok kezelésére is.

Oxcarbamazepin (Trileptal)

A carbamazepinhez hasonló hatásmechanizmusú és hatású szer, így a fokális epilepsziák gyógyszere. Nem enziminduktor, jóval kevesebb a mellékhatása mint a carbamazepinnek.

Vigabatrin (Sabril)

Hatásmechanizmusa ismert, a legfontosabb gátló neurotranszmitternek a GABA-nak a lebomlását gátolja. Nem enziminduktor, így minimális a más szerekre gyakorolt hatása. Alkalmazásakor 30%-ban tolerancia kialakulhat. Fokális epilepsziákban hatásos. West-szindróma és sclerosis tuberosa esetében antikonvulzív hatása rendkívül erős, ezért e malignus epilepszia formakörökben első választott szernek tekinthető.

Felbamat (Taloxa)

Az epilepsziás mechanizmus excitátoros oldalán az NMDA receptorokra hat. Növeli a hydantoin és csökken-

ti a carbamazepin vérszintjét. Aplasztikus anémiát, illetve májkárosodást okozhat, ezért előírt a gyakori vérvizsgálat. Parciális epilepsziában hatásos és az egyik malignus epilepszia forma a Lennox Gastaut-szindróma ajánlott gyógyszere.

Gabapentin (Neurontin)

Tisztázatlan hatásmechanizmusú, alacsony toxicitású, a plazmafehérjékhez nem kötődő, új antiepileptikum. Nem metabolizálódik, nem lép gyógyszerinterakcióba, ezért kombinációs terápiára nagyon alkalmas. Szintén parciális rohamok kezelésére használható.

Topiramat (Topamax)

1995-ben került először klinikai alkalmazásra. Valószínűleg Na-ioncsatorna blokkoló, a plazmafehérjékhez alig kötődő szer. A difenilhydantoin, a carbamazepin és a valproát csökkentik a vérszintjét. Napi 100–400 mg a hatásos adagja felnőttekben. Napi 400–600 mg között még jelentkezhet rohamszámcsökkenés, de ennél magasabb adagban már ritkán. Antikonvulzív hatásában még hónapok múlva is várható javulás. Terápiarezisztens parciális epilepsziában használható.

Klinikai bevezetés alatt álló új antiepileptikumok

Elsősorban fokális epilepsziában alkalmazhatóak:
Levetiracetam, remacemid, tiagabin, zonisamid, losigamon vufinamid.
Generalizált epilepsziában ígéretes szerek:
Stiripentol, zonisamid.

Klinikailag leghatásosabb antiepilepikum kombinációk

Valproát-lamotrigin: Egyaránt alkalmas generalizált tónusos-klónusos nagyrohamok, absence-ok és mioklónusos rohamok, valamint fokális indulású temporalis és extratemporalis rohamok kezelésére.

Valproát-Suxinimid: Rezisztens absence-ok, nagyrohamokkal szövődött absence-ok kontrollálására alkalmas kombináció.

Carbamazepin-Frisium: Rezisztens temporalis lebeny rohamok ellen hatásos kombináció.

Az epilepszia műtéti kezelése

Az epilepsziás betegek 30–35%-ának gyógyszeres kezelése nem biztosít számukra megfelelő életminőséget (2).

Az epilepszia *refrakter* akkor, ha nem kielégítő a rohamkontroll, vagy ha a rohamrecidívák eleséssel, elhúzódó tudatzavarral, zavartsággal párosulnak, vagy ha a gyógyszermellékhatásokat a beteg nem képes tolerálni és legalább két bázisantiepileptikum bizonyul sikertelennek (30).

Ha a fentiek mellett az epilepszia diagnózisa és szindrómatológiája is egyértelmű, a korai – akár két éven belüli – műtét a következő lépés (37). A műtéti kockázat és a lehetséges posztoperatív neurológiai deficit tényét még csak súlyosbítja, hogy nem életmentő, hanem életminőség javító megoldást ajánlunk betegünknek. A műtéti mortalitás és súlyos szövődmény 5% alatt van (25).

Az epilepszia sebészetének immáron több mint 100 éve a lézió eltávolításával kezdődött. Ma már a strukturális eltérés nélküli epileptogén agyszövet lokalizálása és eltávolítása is lehetséges. Ez utóbbi jelenti a legnagyobb konfliktust az epileptológus és az operatőr között, amikor CT- és MRI-vel nem megfogható, ugyanakkor EEG-vel, SPECT-el, PET-el kórosnak mutatott, műtét közben vizuálisan épnek látszó „epilepsziás" agyállomány eltávolítására kerül sor.

Az epilepszia műtétek között messze a legeredményesebb a temporalis lebeny sebészete. *Lobectomiát* követően a betegek 70–75%-a válik rohammentessé vagy mutat 90%-os rohamszámcsökkenést. A hazai statisztika eredménye is hasonló (2). Külön említendő a temporomesialis epilepszia problémája, amelyet napjainkban a nozológia új szindrómaként említ. Gastricus aurával induló, ellenoldali dystoniával járó, komplex parciális rohamok, egyoldali hippocampalsclerosist vagy atrophiát mutató MRI és ugyanazon oldali interiktális és iktális EEG-eltérések jelentik a szindróma vezető tüneteit. Esetében – amennyiben a diagnosztika helyes – elegendő a *szelektív amygdalo-hyppocampectomia,* amellyel majd 90%-ban rohammentesség érhető el. Egyébként a kórkép progresszív mind a rohamok, mind a kognitív pszichés működések leromlása miatt.

Az extratemporalis epilepsziák műtéti sikere már szerényebb, 55–65%-ban érhető el rohammentesség vagy 75–85%-os rohamszámcsökkenés. Jó eredmény várható, ha az MRI léziót mutat, amelynek epileptogén jellegét a rohamszemiológiával együtt végzett komplex EEG, iktális-interiktális SPECT, és PET kimutatják. Ebben az esetben a *laesionectomia* góceltávolító szerepű. Ahol az MRI nem mutat ki léziót, ott a funkciózavar, pontosabban a „pacemaker zóna" klinikai és műszeres lokalizációja után végezhető el a *topectomia* vagy lobectomia. Súlyosan károsodott epilepsziás félteke, máskor Rasmussen-szindróma esetében a *hemisphaerotomia* műtéte indikált.

Számos alkalommal az epileptogén area nem távolítható el, mivel a reszekció súlyos deficit tünetekkel járna, vagy az epilepszia többgócú. Ilyenkor a műtét csak arra irányul, hogy az epilepsziás izgalom tovaterjedését akadályozza. Egyik eljárás a *callosotomia,* mely a roham féltekék közötti terjedését nehezíti. Másik, napjainkban egyre terjedő módszer a *Morell-műtét,* vagy a *multiplex szubpialis transzszekció.* Ezzel a speciális eljárással a corticalis horizontális pályák kerülnek átmetszésre úgy, hogy a műtét a leszálló és felszálló (mozgató-érző) pályákat megkíméli.

Magyarországon az 1950-es években kezdődött és jelenleg reneszánszát éli az epilepszia sebészete. Hazánkban évente 150–200 beteg esetében lenne szükséges a sebészi megoldás és ezzel szemben csak 35–40 epilepszia műtét történik. A 4–5000 terápiarezisztens magyarországi betegnek csak töredéke kerül preoperatív kivizsgálásra és a műtéti alkalmasság elbírálására. (Rutinszerűen a Szent István kórházban, az OPNI-ban és a Bethesda kórházban végeznek ilyen vizsgálatokat, míg a műtétek zöme az OITI-ben és a MÁV kórházban történik).

Az epilepszia diagnosztikájában és kezelésében történt fenti változások gyökeresen átalakították a kórkép szemléletét. Egyre jobban beszűkül azon betegek köre, akiknek epilepsziájának etiológiája ismeretlen és betegségüknek patomechanizmusa nem tisztázható. Ma már a „szent betegség" nem különlegességet, és megváltoztathatatlan sorscsapást jelent, hanem illeszkedik a jól befolyásolható, az élet minőségét nem feltétlenül lerontó betegségek közé.

IRODALOM: 1. *Babb, T. L., Brown, W. S.:* Pathological findings in epilepsy. In Surgical treatment of the epilepsies. Szerk.: Engel, J. Jr. New York: Raven Press, 1987, 511–540. old. – 2. *Balogh A., Borbély K., Czirják S. és mtsai:* Tapasztalataink a temporális epilepsziás betegek műtéti kezelésével – többközpontú vizsgálat. Clin. Neurosci./Ideggyógy. Szle., 1997, *50,* 221–232. – 3. *Balogh, A., Lindeisz, F.:* Clinical analysis of complex partial seizures. Clin. Neurosci./Ideggy. Szle., 1987, *22,* 449–455. – 4. *Balogh A., Rajna P.:* Gyógyszerek okozta EEG változások korrelációs elemzése. Ideggyógy. Szle., 1975, *28,* 566–572. – 5. *Berkovics, S. F., Rowe, C. C.:* The use of SPECT in focal epilepsy. In Radiopharmaceuticals and brain pathology studied with PET and SPECT. Szerk.: Diksic, M., Reba, R. C. Boca Raton, F. L.: CRC Press., 1991, 257–266. old. – 6. *Comission on classification and terminology of the ILAE.* Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia, 1989, *30,* 389–399. – 7. *Conelly, A.:* Proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) in epilepsy. Epilepsia, 1997, *38* (Suppl. 10), 33–38. – 8. *Conelly, A., Jackson, G. D., Duncan, J. S. és mtsai:* Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. Neurology, 1994, *44,* 1411–1417. – 9. *Dreifuss, T. E.:* Proposal for revised clinical and electro encephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia, 1981, *22,* 489–501. – 10. *Duncan, J. S.:* Positron emission tomography. Studies of cerebral blood flow and glucose metabolism. Epilepsia, 1997, *38* (Suppl. 10) 42–47. – 11. *Ebersole, J. S.:* EEG and MEG dipole source modeling. In Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Szerk.: Engel, J. Jr. and Pedley, T. A., Lippincott-Raven Publ. Philadelphia, 1997, 919–927. old. – 12. *Engel, J. Jr., Brown, W. G., Kuhl, D. E. és mtsai:* Pathological findings underlying focal temporal hypometabolism in partial epilepsy. Ann. Neurol., 1982, *12,* 518–528. – 13. *Engel, J. Jr., Williamson, P. D., Wieser, H. G.:* Mesial temporal lobe epilepsy. In Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Szerk.: J. Engel. Jr., Pedley. T. A. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 2417–2426. old.– 14. *First Seizure Trial Group:* Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. Neurology, 1993, *43,* 478–483. – 15. *Fröscher, W.:* Synergistic and additive effects of antiepileptic drugs in epileptic patients. Epileptologia, 1998, *6,* (Supp. 2), 31–42. – 16. *Gotmann, J., Gloor, P.:* Long term monitoring and computer analysis of EEG and epilepsy. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 1985, 3–26. – 17. *Halász P., Balogh A. és mtsai:* Carotis hexobarbital teszt, új módszer a petit mal epilepsziás mechanizmus vizsgálatára. Ideggyógy. Szle., 1975, *28,* 546–555. – 18. *Jackson, G. D.:* New techniques in magnetic resonance and epilepsy. (Review) Epilepsia, 1994, *35* (Suppl. 6), 2–13. – 19. *Jones-Gottman, M., Smith, M. L., Zatore, R. J.:* Neuropsychological testing for localizing and lateralizing the epileptogenic region. In Surgical Treatment of the epilepsies. Szerk.: Engel, J. Jr. 2nd ed. New York. Raven Press, 1993, 245–261. old. – 20. *Kuzniecky, R., Morawetz, R., Faught, E., és mtsa:* Differences in MRI findings between children and adults with intractable partial seizures. Epilepsia, 1993, *34* (Suppl. 2), S175. – 21. *Laster, D., Penry, J., Moody, D.:* Chronic seizure disorders. Contributions of MRI when CT is normal. AJNR, 1985, *6,* 177–180.– 22. *Lopes da Silva, F.:* Computer-assisted EEG diagnosis: Pattern recognition in EEG analysis, feature, extraction and classification. In Electroencephalography. Szerk.: Niedermeyer, E., Lopes da Silva, F. Urban and Schwarzenbertg Publ., Baltimore-Munich, 1982, 713–730. old. – 23. *Majkowsky, J.:* Polytherapy and drug interactions in epilepsy. Epileptologia, 1998, *6,* (Suppl. 2), 1–7. –24. *Meiners, L. C.:* Epileptogenic lesions requiring additional MRI studies. Epilepsia, 1997, *38,* (Suppl. 10), 19–23. – 25. *NIH Consensus Development Conference Statement:* Surgery for epilepsy. March 19–21. 1990. Epilepsia, 1990, *31* (6), 806–12. – 26. *O'Brien, T. J., Hogan, R. E., Cook, M. J. és mtsai:* High-resolution structural imaging: The most useful classification system in chronic partial epilepsies. Epilepsia, 1995, *36,* (Suppl. 3), S246. – 27. *Paesschen, Win. Van.:* Quantitative MRI of mesial temporal structures in temporal lobe epilepsi. Epilepsia, 1997, *38,* (Suppl. 10), 3–12. – 28. *Rausch, R.:* Psychological evaluation. In Surgical Treatment of Epilepsies. Szerk.: Engel, J. Jr., Raven Press, New York, 1987, 181–195. old. – 29. *Ryvlin, P., Philippon, B., Cinotti, L. és mtsai:* Functional neuroimaging strategy in temporal lobe epilepsy: a comparative study of of FDG PET and Tc-HMPAO-SPECT. Ann. Neurol., 1992, *31,* 650–656. – 30. *Schachter, S. C.:* Advances in the assessment of refractory epilepsy. Epilepsia, 1993, *34* (Suppl. 5), 524–530. – 31. *Shorvon, S.:* MRI of cortical dysgenesis. Epilepsia, 1997, *38,* (Suppl. 10), 13–18. – 32. *Sperling, M. R., Saykin, A. J., Glosser, G. és mtsai:* Predictors of outcome after anterior temporal lobectomy. The intracarotid amobarbital test. Neurology, 1994, *44,* 2325–2330. – 33. *Stefan, H.:* A concept of intensive monitoring on its way to clinical application. In Mobile long-term EEG monitoring. Szerk.: Stefan, H., Burr, W., Gustav Fischer, Stuttgart–New York, 1982, 1–19. old. – 34. *Stevens, J. M.:* New and developing MRI techniques in epilepsy. Epilepsia, 1997, *38,* (Suppl. 10), 28–32. – 35. *The MRC Antiepileptic Drug Withdraval Group:* Outcomes after wellcontrolled epilepsy and the factors that influence it. Epilepsia, 1966, *37,* (11), 1043–1050. – 36. *Thomas, R., Chugani, H., Harry, T.:* Positron emission tomography. In Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Szerk.: Engel, J. Jr., Pedley, T. A., Lippincott-Raven Publ., Philadelphia, 1997, 947–949. old. – 37. *Wieser, H. G.:* Imaging in the investigation strategy of presurgical patient. Epilepsia, 1997, *38,* (Suppl. 10), 24–27. – 38. *Wieser, H. G.:* PET and SPECT in epilepsy. Eur. Neurol., 1994, *34,* (Suppl 1), 58–62. – 39. *Wong, P. K. H., Lopes da Silva, F.:* EEG mapping and dynamic analysis. In Epilepsy: A Comprehesive Textbook. Szerk.: Engel, J. Jr., Pedley, T. A., Lippincott-Raven Publ., Philadelphia, 1997, 887–896. old. – 40. *Wyler, A. R.:* Modern management of epilepsy recommended medical and sugical options. Postgrad Med., 1993, *94* (3), 97–108. – 41. *Wyler, A. R., Ojemann, G. A., Lettich, E. és mtsai:* Subdural strip electrodes for localizing epileptogenic foci. J. Neurosurg., 1984, *60,* 1195–1200.

(Balogh Attila dr., *Budapest,* Nagyvárad tér 1. 1096)

Nemzetközi egészségügyi és orvostechnikai szakvásár

1999. szeptember 8-10.

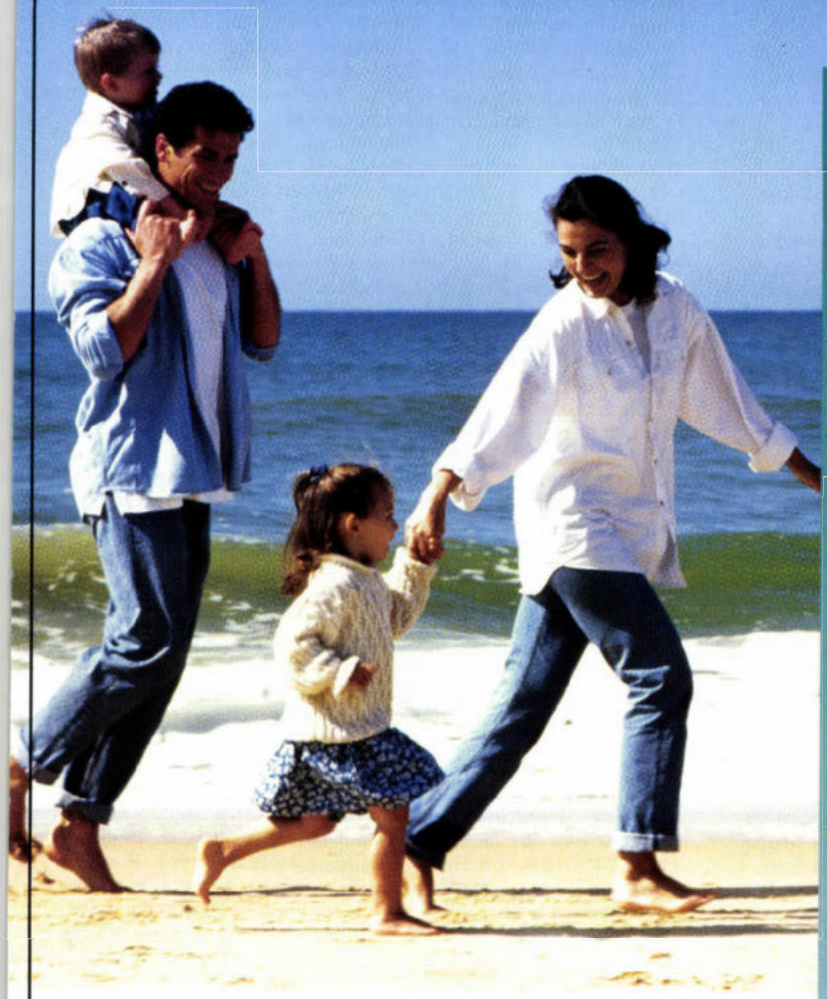
Naponta 10.00—18.00 óráig

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, 1085 Budapest, Nagyvárad tér 4.

intermedicina

Belépés díjtalan!

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

A 7-es humán herpeszvírus által kiváltott *in vitro* citokintermelés fehérvérsejtekben

Ongrádi József dr.[1,2], Ahmad Ali dr.[1], Menezes José dr.[1]

Montreáli Egyetem Mikrobiológiai és Immunológiai Részleg Immunvirológiai Laboratóriuma, Montreal, Kanada (igazgató: Menezes José dr.)[1]
Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet, Budapest (igazgató: Horváth Attila dr.)[2]

Az immunrendszert érintő vírusfertőzések hatására megváltozhat a normális citokinegyensúly, amely betegségek tüneteihez vezethet. A nemrégen felfedezett HHV-7 az exanthema subitum egyik és a pityriasis rosea talán egyetlen kórokozója, latens fertőzése pedig immunszuppresszált állapotokban aktiválódik. Patomechanizmusuk nem ismeretes, ezért tanulmányozták elkülönített fehérvérsejtek elsődleges és ismételt HHV-7 fertőzése során többféle citokin kibocsátását. Élő és inaktivált vírussal, valamint mitogénekkel történt kezelést követően különböző időpontokban a sejtek tápfolyadékának citokintartalmát szendvics ELISA módszerrel mérték. Megállapították, hogy az egyes citokinek termelődése a fertőzés után eltérő időpontokban éri el csúcsértékét. A termelt molekulák mennyisége pedig az elsődleges vagy ismételt fertőzés függvénye. Hatástalanított vírusrészecskék is képesek ezen mediátorok termelését elindítani. Elsődleges fertőzést követően a mitogének által indukált IL-2 és IFN-γ termelése fokozódhat, ismételt fertőzés után csökken. A TNF-α és IL-1β termelése párhuzamos volt, mitogénekkel együttes hatásra elsősorban az IL-1β mennyisége növekedett. A HHV-7 az IL-10 termelés korai aktiválására is képes volt, amely a segítő lymphocytákból felszabaduló citokinek visszaszorításával az említett akut gyulladásos bőrbetegségekben játszhat szerepet. A HHV-7 hatása – ellentétben a súlyos immunszuppresszált állapotokban szereplő rokon HHV-6 hatásával –, a citokinek kiegyensúlyozott termelésére összhangban van az okozott kórképek enyhe tüneteivel és a reaktiválódás során tapasztalt mérsékelt immunszuppresszióval.

Kulcsszavak: IL-1β, IL-2, IL-10, IFN-γ, TNF-α, ELISA

In vitro cytokine induction by human herpesvirus 7 in leukocytes. Virus infections of the immune system may alter the normal cytokine profile, which leads to symptoms of illnesses. HHV-7 revealed lately has been known as one of the causative agents of exanthem subitum and pityriasis rosea, while its latent infection can be reactivated in immunocompromised conditions. Their pathomechanism has not been explored yet, therefore, the production of some cytokines by separated leukocytes was studied upon primary and secondary infections. After combined treatments with live or inactivated viruses and/or mitogens, the cytokines were quantitated in the supernatant of cells by sandwich ELISA. It was established that, individual cytokines were produced at maximal output at different times postinfection. The quantity of their molecules depended on the primary or repeated infections. Inactivated viral particles also induced cytokine release. Production of IL-2 and IFN-γ due to mitogen activation could be augmented in primary, but was diminished in secondary infections. Release of TNF-α and IL-1β was parallel, but the combinatory effect with mitogens increased the quantity of IL-1β. HHV-7 induced early IL-10 production, which is known to inhibit cytokine release from helper lymphocytes and consequently might play a role in those acute inflammatory skin diseases mentioned above. In contrast to the related HHV-6 found in severe immunosuppressed conditions, the effect of HHV-7 on the balanced production of different cytokines seems to be related to the mild symptoms of skin disorders caused and that of moderate immunosuppression upon reactivation.

Key words: IL-1β, IL-2, IL-10, IFN-γ, TNF-α, ELISA

A vírusfertőzések hatására kialakuló kóros elváltozások nemcsak azokat a sejteket érintik, melyekben a vírusok szaporodnak, hanem a szervezet legkülönfélébb sejtjeit is, amelyek igen távol lehetnek a vírusszaporodás helyétől. Ezekben a hatásokban a vírussal fertőzött sejtekből felszabaduló szolubilis mediátorok döntő szerepet játszanak. Különösen fontos ez akkor, ha a szervezet immunsejtjei fertőződnek. Az immunrendszer különféle sejtjei közötti valamint ezen rendszer és más sejttípusok közötti kapcsolat legfontosabb elemei a citokinek (4). Ezek termelődésének kóros megszűnése, megindulása, vagy mennyiségi arányának megváltozása fontos szerepet játszik pl. immunszuppresszált állapotok kialakulásában (4, 13).

A közelmúltban felfedezett 6-os és 7-es emberi herpeszvírusok lymphocytákat, monocytákat fertőznek elsősorban. A gyermek-, ritkábban felnőttkori akut, sokszor tünetmentes fertőzést követően ezen vírusok élethossziglan tartó lappangó vagy perzisztáló fertőzést alakíthatnak ki a sejtekben. Akár részleges aktiválódásuk is immunszuppresszióval jár, amely szervátültetések komplikációiban (13), az AIDS kifejlődésének gyorsításában (14, 15), lymphomák (17) és sclerosis multiplex

Rövidítések: EBV = Epstein–Barr-vírus; ELISA = enzyme linked immunosorbent assay; FITC = fluoreszcein izotiocinát; HHV = emberi herpeszvírus; HI = hővel inaktivált; HSV-1 = 1-es herpes simplex vírus; IF = immunfluoreszcencia; IFN = interferon; IL = interleukin; KFVS = keringő fehérvérsejt; LPS = bakteriális endotoxin lipopoliszacharid; MAt = monoklonális antitest; PBS = foszfáttal pufferolt fiziológiás sóoldat; PHA = fitohemagglutinin; pfsz = percenkénti fordulatszám; $TCID_{50}$ = 50%-os fertőző dózis sejtkultúrában; TGF = tumor növekedési faktor; TNF = tumornekrózis faktor; UV = ultraibolya

(13) létrejöttében játszhat szerepet. A HHV-6A változatának ilyen hatásai összefüggésben állhatnak a keringő fehérvérsejtek fokozott IL-1β, TNF-α (7, 9) és IL-15 (8) termelésével, az IL-2 és IL-6 felszabadulás elnyomásával (6, 7, 9), illetve lymphoid sejtkultúrákban az IFN-γ, IL-2 termelés elnyomásával, valamint a TNF-α termelés egyidejű fokozásával (6, 15). Az eltérő kórokozó-képességű HHV-6B (10, 12, 17) fertőzése a KFVS-k IFN-α termelését (12), egyes daganatsejtekben pedig az IL-8 indukcióját fokozza (9). A HHV-6B-hez klinikai vonatkozásokban közelebb álló HHV-7 IL-15 (1) és TGF-β (2) indukáló képessége ismert csak eddig, ezért a KFVS-k legfontosabb citokinjeinek termelésében a HHV-7 fertőzés és egyes immunmoduláns anyagok hatására bekövetkező változásokat tanulmányoztuk. Az élet során újrafertőződés is előfordul, ezért még nem fertőzött szeronegatív, és fertőzésen korábban átesett szeropozitív egyének adatait hasonlítottuk össze.

Anyagok és módszerek

Vírusok és sejtkultúrák. HHV-7 KHR törzsével fertőztünk Sup-T1 sejteket, melyeket tápfolyadékban (RPMI-1640, 10% magzati borjúsavó, 50 U/ml penicillin, 50 μg/ml streptomycin, 30 μg/ml gentamycin; Sigma, St. Louis, MO, USA) tartottunk 14 napig. A citopátiás hatást mutató kultúrákat centrifugáltuk (1500 pfsz, 22 °C, 10 perc). Az üledéket néhány ml felülúszóban háromszor olvasztottuk-fagyasztottuk, centrifugáltuk (2500 pfsz, 4 °C, 30 perc), majd ennek felülúszóját az előző felülúszóval együtt 0,45 μm pórusnagyságú szűrőn (Filtropur S/0,45; Sarstedt, Nümbrecht, Németország) átbocsátottuk, végül 31 000 g hatására ultracentrifugáltuk (Beckman Avanti J30I, 30,50 rotor, 16 000 pfsz, 4 °C, 120 perc). Az üledéket a tápfolyadék eredeti térfogatának 1/200-ad részében vettük fel. Az így nyert víruskoncentrátumnak egyharmadát 56 °C-on 30 percig, másik harmadát ultraibolya besugárzással (2×10^6 μJ) inaktiváltuk. A készítmények fertőzőképességét 96 lyukú szövettenyésztő lemezekben készített, egyenként 100 μl tápfolyadékban lévő 40 000 Sup-T1 sejten titráltuk (1). A natív koncentrátum vírustartalma 10^5 $TCID_{50}$ volt, az inaktivált készítmények nem okoztak fertőzést. A tömény víruspreparátumokkal kezelt Sup-T1 sejteket tárgylemezeken fixáltuk, majd RK4 monoklonális antitestek (Advanced Biotechnologies Inc., Columbia, MD, USA) 1 : 100 hígításával, illetve FITC-jelzett egérellenes antitestek (Becton Dickinson, Franklin Lane, NJ, USA) 1 : 50 hígításával indirekt IF vizsgálatnak vetettük alá. Megállapítottuk, hogy a natív víruskoncentrátum hatására a sejtek 30–40%-a, az inaktivált preparátumok hatására kevesebb mint egy százaléka tartalmazott HHV-7 specifikus antigéneket. A víruspreparátumok és tápfolyadékok endotoxin szennyeződését Limulus amoebocyte assay (E-Toxate; Sigma) segítségével vizsgáltuk (6, 7), mely minden esetben 10 pg/ml-nél kevesebbnek bizonyult.

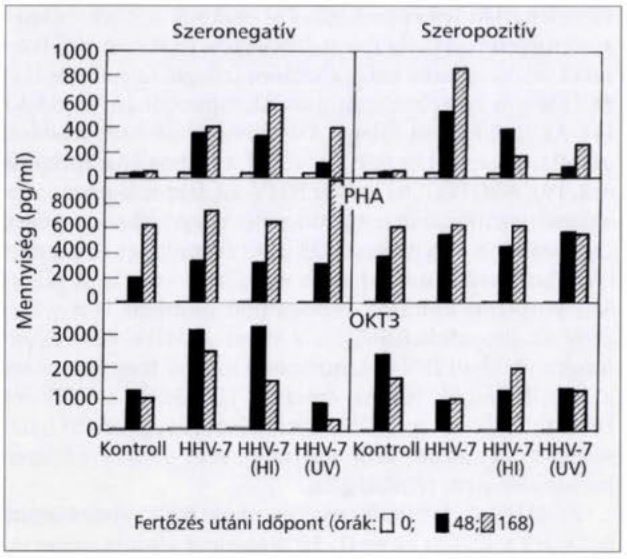
HHV-7 szeropozitivitás vizsgálata. 21 és 57 év közötti, 47 egészséges felnőttől Vacutainer csövekben (Becton Dickinson) 10 ml vért vettünk, melyeket centrifugáltunk, majd a savót 56 °C-on 30 percig inaktiváltuk, –20 °C-on tároltuk. Felhasználás előtt PBS-ben 1 : 10 és 1 : 640 között felezési hígítási sort készítettünk, melyek 10 μl-ét tárgylemezre rögzített, HHV-7-tel fertőzött Sup-T1 sejteken inkubáltuk, majd FITC-konjugált antihumán IgG, illetve IgM antitestekkel (Sigma) indirekt IF-vizsgálatot végeztünk a korábban közöltek szerint (14, 17).

Keringő fehérvérsejtek fertőzése és citokintermelésének vizsgálata. A vizsgált egyének közül 4 bizonyult szeronegatívnak. Tőlük, valamint a korban és nemben hozzájuk hasonló szeropozitív személyektől Na-heparin tartalmú Vacutainer csövekben 40 ml vért nyertünk, melyet tápfolyadékkal kétszeresére hígítva Ficoll-paque (Pharmacia, Montreál, Kanada) grádiensen centrifugáltunk (2500 pfsz, 4 °C, 20 perc), majd a sejteket háromszor mostuk PBS-ben (4). Párhuzamos mintákban, 100 μl tápfolyadékban felvett 1×10^6 fehérvérsejtet 100 μl víruspreparátummal kevertünk 120 percre, ezután a sejteket mostuk, végül 1 ml tápfolyadékban inkubáltuk. Egyes esetekben LPS-t (1 μg/ml; Escherichia coli 026:B6; Sigma), PHA-t (10 μg/ml; Difco, Detroit, MI, USA), a T-sejtek receptora elleni OKT3 monoklonális antitestet (25 ng/ml; Ortho Diagnostics; Raritan, NJ, USA) is tartalmazott a sejtek tápfolyadéka. Kontrollként fertőzetlen, ill. mitogén nélküli kultúrák szolgáltak. Időközönként a mintákat Eppendorf csövekben centrifugáltuk, a sejtek életképességét tripánkékkel ellenőriztük (15), a felülúszókat pedig –80 °C-on tároltuk. Ezek IL-1β, IL-2, IL-10, IFN-γ és TNF-α tartalmát szendvics ELISA módszerrel (ID Labs Biotechnology, London, ON, Kanada) határoztuk meg, a készítményben lévő pozitív kontroll hígításokhoz (0–10 000 pg/ml) viszonyítva (6, 7, 9). Az *ábrákban* a legjellemzőbb értékeket tüntettük fel.

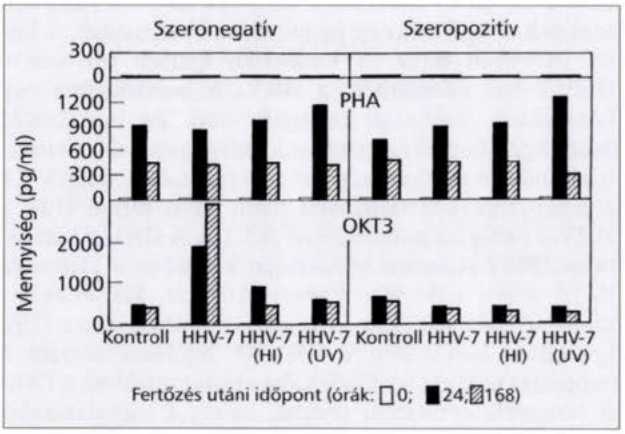
Eredmények

A vizsgáltaktól nyert, tenyésztett fehérvérsejtek életképessége egy hét alatt csekély mértékben, majd ezután gyorsan csökkent, ezért a citokinkibocsátás mérését egy hétig folytattuk. A vírusszaporodásra jellemző citopátiás hatás ezalatt az idő alatt még nem mutatkozik, ennek kifejlődéséhez 12–15 nap szükséges (1, 16–19). Szeronegativitás felnőttkorban ritka, így egy szeronegatívnak talált 42 éves egészséges férfi és egy azonos korú egészséges szeropozitív férfi reprezentatív adatait hasonlítottuk itt össze. Az IFN-γ termelése a fertőzés után 48 óra múlva érte el első csúcspontját *(1. ábra)*, majd 72 és 96 óra között visszaesett, s 96 és 168 óra között újra emelkedett. A fertőzőképes virionokon kívül a hővel és UV-sugárzással inaktivált víruspartikulák is képesek voltak a sejtek IFN-γ termelését serkenteni, de a folyamat lassabb volt. Élő HHV-7 hatására a szeropozitív egyén KFVS-i valamivel több IFN-γ kibocsátására voltak képesek, mint a szeronegatív egyéné. PHA és OKT3 MAt hatására az IFN-γ termelése jelentősen megnőtt, de OKT3 Mat hatására a kezdeti gyorsabb válasz mindkét egyén sejtjeiben lelassult. PHA vagy OKT3 MAt és a HHV-7 készítmények együttes hatására a szeronegatív egyén sejtjeiben tovább emelkedett az IFN-γ kibocsátás, míg szeropozitív egyén esetében ez csak kisebb mértékű volt.

Sem az élő, sem az inaktivált HHV-7 nem volt képes a KFVS kultúrákban IL-2 termelés megindítására *(2. ábra)*. A PHA által indukált IL-2 termelésének csúcs-



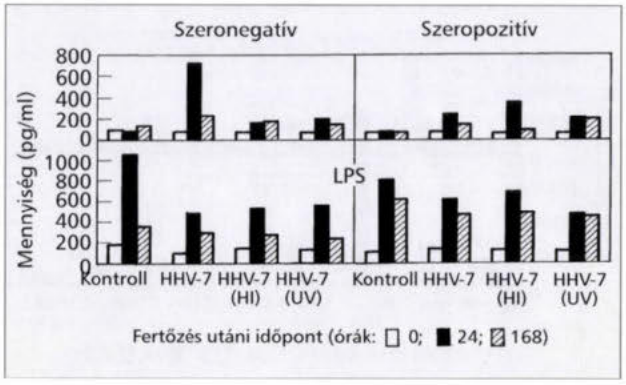
1. ábra: Tenyésztett fehérvérsejtek IFN-γ termelése HHV-7 készítmények és mitogének hatására [HHV-7 (HI) = hővel inaktivált HHV-7, HHV-7 (UV) = ultraibolya sugárzással inaktivált HHV-7, PHA = fitohemagglutinin]



2. ábra: Tenyésztett fehérvérsejtek IL-2 termelése HHV-7 készítmények és PHA hatására [HHV-7 (HI) = hővel inaktivált HHV-7, HHV-7 (UV) = ultraibolya sugárzással inaktivált HHV-7, PHA = fitohemagglutinin]

pontját 24 óra alatt érte el, mely kisebb értékű volt a szeropozitív egyén esetében. Elsősorban az UV-inaktivált, kisebb mértékben a hővel inaktivált HHV-7 hatására először tovább fokozódott, később csökkent a sejtek IL-2 termelő képessége. OKT3 MAt hatására az IL-2 termelés a PHA által kiváltotthoz hasonló mértékben emelkedett. Feltűnő volt, hogy a szeronegatív férfi esetében az élő vírus fokozatosan és igen jelentősen, az inaktivált vírusok pedig csak az első két napon fokozták valamelyest az IL-2 termelést. Hasonló hatást a szeropozitív egyén esetében nem tapasztaltunk.

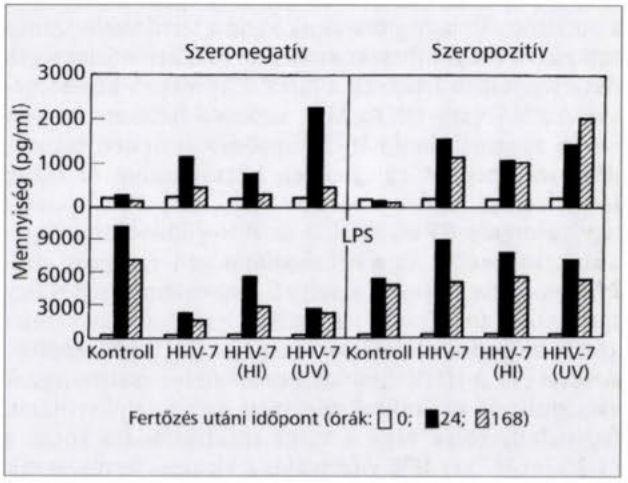
A TNF-α termelése szintén 24 óra alatt érte el maximumát *(3. ábra)*, majd 48–72 óra körül csökkent, 72 óra körül emelkedett, s 168 óráig alacsonyabb értékeken maradt. A szeronegatív személy sejtjeiben elsősorban az élő vírus, de valamivel lassabban és alacsonyabb érté-



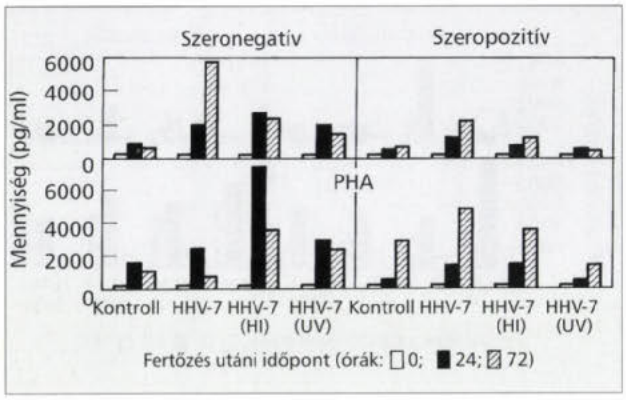
3. ábra: Tenyésztett fehérvérsejtek TNF-α termelése HHV-7 készítmények és LPS hatására [HHV-7 (HI) = hővel inaktivált HHV-7, HHV-7 (UV) = ultraibolya sugárzással inaktivált HHV-7, LPS = bakteriális endotoxin lipopoliszacharid]

keken az inaktivált partikulák is fokozták a TNF-α termelését, szeropozitív egyén sejtjeiben azonban az élő vírus hatására a TNF-α termelés kisebb mértékű volt. LPS hatására a TNF-α termelése szeronegatív egyén KFVS-jeiben gyorsan, szeropozitív egyénében lassabban, de tartósabban növekedett. LPS és HHV-7 együttes hatására a TNF-α kibocsátása – főleg a szeropozitív egyén sejtjeiben – magasabb volt, mint a HHV-7 egyedüli hatására, de nem érte el az LPS egyedüli hatására kialakult szintet.

A vírusok hatására az IL-1β termelése 24 óra alatt érte el csúcspontját *(4. ábra)*, majd fokozatosan csökkent. A szeropozitív egyén KFVS kultúrái jóval több IL-1β termelésére voltak képesek. Különösen az UV-inaktivált vírus hatására volt ez elhúzódóan magas, de szeronegatív egyénben átmeneti volt. LPS egyedüli hatására főleg a szeronegatív egyén sejtjei termeltek sokkal több IL-1β-t. Viszont LPS és HHV-7 együttes hatására a szeropozitív személy KFVS-jeinek IL-1β kibocsátása jóval meghaladta a szeronegatív egyénét.



4. ábra: Tenyésztett fehérvérsejtek IL-1β termelése HHV-7 készítmények és LPS hatására [HHV-7 (HI) = hővel inaktivált HHV-7, HHV-7 (UV) = ultraibolya sugárzással inaktivált HHV-7, LPS = bakteriális endotoxin lipopoliszacharid]



5. ábra: Tenyésztett fehérvérsejtek IL-10 termelése HHV-7 készítmények és PHA hatására [HHV-7 (HI) = hővel inaktivált HHV-7, HHV-7 (UV) = ultraibolya sugárzással inaktivált HHV-7, PHA = fitohemagglutinin]

A tenyésztett KFVS-ek IL-10 termelése spontán is folyt *(5. ábra)*. Elsősorban a fertőzőképes vírus hatására, és főleg a szeronegatív egyén fehérvérsejtjeiben, az IL-10 termelése feltűnően megnőtt. A sejtek PHA-val történt egyidejű aktiválása során a szeronegatív egyén sejtjei 24 óra alatt sok, ezután kevés IL-10 kibocsátására voltak képesek. A hővel inaktivált víruskészítmény hatása tűnt a leghatékonyabbnak. A szeropozitív egyén KFVS-jei tartósan sok IL-10 termelésére voltak képesek.

Megbeszélés

A HHV-7 fertőzés hatására a citokinek termelésében észlelt különbségek mennyiségi jellegűek, szórásuk azonban nem haladja meg a 4–4 vizsgált egyén esetében számított átlagértékek 25–30%-át. Ugyanakkor ezek és más (2) citokinek termelődésének kinetikája – főleg a fertőzés utáni legkritikusabb 48 órán belül –, gyakorlatilag azonos volt mind a szeronegatív egyének, mind a szeropozitívok csoportján belül, de különbségeket észleltünk a két csoport között. A HHV-7 hatására az egyes mediátorok termelésének vagy gátlásának ideje a fertőzéstől számított eltérő időpontban következett be. Ezek a jelenségek összefüggésben lehetnek a HHV-7 kórokozó képességével. A PHA vagy OKT3 MAt serkentő hatására nagyon korán megnyilvánuló IL-2 képződés átmeneti fokozódása szeronegatív egyénekben hozzájárulhat az IFN-γ termelésének fokozódásához (4), míg szeropozitív egyénekben a KFVS-ek IL-2 és IFN-γ kibocsátása egyaránt csökkenhet. Ez a két mediátor az 1-es típusú citokincsoportba tartozik, amelyek elsősorban a sejtes immunválaszt fokozzák, a citotoxikus lymphocyták, természetes ölősejtek aktiválása révén, az IL-15 közreműködésével (1). A HHV-7 elsődleges fertőzése esetében ezek elősegítik a vírusokkal fertőzött sejtek elpusztítását. Ismételt fertőzés vagy a vírus reaktiválódása során a csökkent IL-2 és IFN-γ termelés a vírussal fertőzött sejtek túlélésével és további vírustermeléssel jár, amelyek a HHV-7 fertőzés okozta immunszuppresszió részjelenségei. Nemcsak a fertőzőképes HHV-7 partikulák, hanem, úgy tűnik, hogy a sejtfelszínhez kötődve egyes vírusfehérjék is képesek gátolni ezeknek a citokineknek a termelését szabályozó másodlagos jelátvivő rendszereket (6). Ez a káros hatás általános jellegű, ugyanis az IL-2 és IFN-γ a lymphocyták más alcsoportjában képződik (4). Az IL-2 hiánya főleg a T-lymphocyták szaporodását gátolja, amely anergiába s végül apoptosisba torkollik (18, 19). A HHV-7-tel rokon HHV-6A fertőzőképes és inaktivált partikulái már szeronegatív egyénekben is erősen csökkentik a T-lymphocyták IL-2 termelését (6), amely lymphoid sejtkultúrákban is észlelhető (6, 15). A HHV-6A lymphoid kultúrák mitogénnel indukált IFN-γ termelését is csökkenti (15), viszont a HHV-6B emberi monocytákban IFN-α képződését indítja meg (12). Ezek a tulajdonságok fontos szerepet játszanak a HHV-6A HIV-aktiváló és az AIDS kialakulását meggyorsító hatásában (15), viszont sem a HHV-7, sem a HHV-6B ilyen hatásokkal nem rendelkezik.

A HHV-7 fertőzőképes és inaktivált virionjainak hatására a TNF-α és az IL-1β termelése eleinte párhuzamos volt és egyidőben érte el csúcsértékét. A legtöbb fertőző betegség során, többek között a HHV-6 és HHV-7 által kiváltott gyermekkori lázas állapotokban ezt a betegek savójában is ki tudták mutatni (3). A HHV-6A élő és UV-inaktivált készítményei szintén a fertőzéstől számított 24, ill. 48 óra múlva váltották ki a KFVS-ekben ezeknek a citokineknek nagymértékű termelését. A hővel inaktivált HHV-6A hatástalan maradt (6), ami a HHV-7-ével ellentétben, a HHV-6A borítékjában egy hőérzékeny szerkezeti fehérjére utal. Ez nyilvánvaló összefüggésben áll ezen vírusok környezeti hatások iránti különböző érzékenységével és terjedésével: a HHV-6A érzékenysége következtében nemi úton terjed (14), a HHV-7 pedig cseppfertőzéssel (13, 16). A HHV-7 hatására az IFN-γ átmeneti indukcióját követően a TNF-α és IL-1β újbóli termelése kismértékű volt. Májsejtkultúrában a HHV-6B nem képes IL-1β indukciójára (10). Lymphoid kultúrában a HHV-6A hatására viszont a citopátiás hatás teljes kifejlődése előtti napokban a TNF-α termelése rendkívül megnő, amely a leghatásosabb HIV-aktiváló mediátor (15), valamint a fertőzött sejtek környezetében lévő fertőzetlen sejtek halálát is kiváltja apoptosis révén (11, 20). KFVS-ek más herpeszvírusokkal történő együttes fertőzésekor is a HHV-6A TNF-α indukáló hatása az uralkodó (9). HHV-7 szeropozitív egyénben a HHV-7 egyedüli vagy mitogénekkel kombinált hatására viszont a KFVS-ek IL-1β kibocsátása a meghatározó a TNF-α termelésével szemben. Ez a jelenség a HHV-7 HIV-aktiváló szerepe ellen szól.

Főleg a szeronegatív egyén KFVS-jeiben a HHV-7 korai IL-10 indukáló képessége hozzájárulhat az IL-2, IFN-γ, TNF-α és IL-1β termelésének viszonylagos elnyomásához. Az IL-10 képződését újabban a helper T-lymphocytákban is kimutatták (4), melyeket a HHV-7 fertőzi (1), tehát közvetlen vírushatásra indul meg termelése. Az IL-10 szerepét számos akut gyulladásos bőrbetegség kialakulásában észlelték, ily módon a HHV-7 által kiváltott gyermekkori exanthema subitum (13) és a serdülőkori pityriasis rosea (5) kifejlődését is elősegítheti. Szeropozitív egyénben viszont az IL-10 szintjének tartós emelkedése az immunszuppresszió fontos tényezője lehet.

A HHV-7 által a fenti citokinek termelésében okozott változások aránylag kis mértéke egyezik azokkal a klini-

kai tapasztalatokkal, melyek szerint ez a vírus nem hozható közvetlen kapcsolatba daganatokkal, természetes módon bekövetkező súlyosabb immunszuppresszált állapotokkal, s a fentebb említett fiatalkori akut bőrbetegségek is spontán, gyors gyógyulásra hajlamosak.

Köszönetnyilvánítás: Ezt a tanulmányt a Kanadai Orvosi Kutatási Tanács (MRC), valamint az OTKA T-020489 és a Nemzeti AIDS Biztottság 201/1 pályázata támogatta.

IRODALOM: 1. *Atedzoé, B. N., Ahmad, A., Menezes, J.:* Enhancement of natural killer cell cytotoxicity by the human herpesvírus-7 via IL-15 production. J. Immunol., 1997, *159,* 4966–4972. – 2. *Atedzoé, B. N., D'Addario, M., Xu, J., és mtsai:* Modulatory effects of human herpesvirus-7 on cytokine synthesis and cell proliferation in human peripheral blood mononuclear cell cultures. J. Leukocyte Biol., 1999, 29, Közlésre elfogadva. – 3. *Bertolani, M. F., Portolani, M., Marotti, F. és mtsai:* A study of childhood febrile convulsions with particular reference to HHV-6 infection: pathogenic considerations. Childs Nervous System, 1996, *12,* 534–539. – 4. *Caruso, A., Licenziati, S., Morelli, D. és mtsai:* Segregation of type 1 cytokine production in human peripheral blood lymphocytes: phenotypic differences between IFN-γ and IL-2-producing cells in the CD8+ T cell subset. Eur. J. Immunol., 1998, *28,* 3630–3638. – 5. *Drago, F., Ranieri,E., Malaguti, F. és mtsai:* Human herpesvirus 7 in patients with pityriasis rosea. Dermatology, 1997, *195,* 374–378. – 6. *Flamand, L., Gosselin, J., Stefanescu, I. és mtsai:* Immunosuppressive effect of human herpesvirus 6 on T-cell functions: Suppression of interleukin-2 synthesis and cell proliferation. Blood, 1995, *85,* 1263–1271. – 7. *Flamand, L., Gosselin, J., D'Addario, M. és mtsai:* Human herpesvirus 6 induces interleukin-1β and tumor necrosis factor alpha, but not interleukin-6, in peripheral blood mononuclear cell cultures. J. Virol., 1991, *65,* 5105–5110. – 8. *Flamand, L., Stefanescu, I., Menezes, J.:* Human herpesvírus-6 enhances natural killer cell cytotoxicity via IL-15. J. Clin. Invest., 1996, *97,* 1373–1381. – 9. *Gosselin, J., Flamand, L., D'Addario, M. és mtsai:* Modulatory effects of Epstein-Barr, herpes simplex, and human herpes-6 viral infections and coinfections on cytokine synthesis. J. Immunol., 1992, *149,* 181–187. – 10. *Inagi, R., Guntapong, R., Nakao, M. és mtsai:* Human herpesvirus 6 induces IL-8 gene expression in human hepatoma cell line, Hep G2. J. Med. Virol., 1996, *49,* 34–40. – 11. *Inoue, Y., Yasukawa, M., Fujita, S.:* Induction of T-cell apoptosis by human herpesvirus 6. J. Virol., 1997, *71,* 3751–3759. – 12. *Kikuta, H., Nakane, A., Lu, H. és mtsai:* Interferon induction by human herpesvirus 6 in human mononuclear cells. J. Infect. Dis., 1990, *162,* 35–38. – 13. *Kimberlin, D. W.:* Human herpesviruses 6 and 7: Identification of newly recognized viral pathogens and their association with human disease. J. Infect. Dis., 1998, *17,* 59–68. – 14. *Maródi, C. L., Csiszár, A., Sierra-Vazquez, B. és mtsai:* Studies on the antibodies to human herpes-virus type 6 among Hungarian patients with asymptomatic HIV infection. Pathol. Oncol. Res., 1998, *4,* 56–61. – 15. *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. – 16. *Ongrádi J, Csiszár A., Maródi C. L. és mtsai:* Emberi 6-os és 7-es herpesvirusok elleni antitestek megjelenése magyarországi gyermekekben. Orv. Hetil., 1999, *140,* 935–940. – 16. *Ongrádi, J., Miheller, P., Csiszár, A. és mtsai:* Emberi 6-os és 7-es herpesvirusok szerepének szerológiai vizsgálata lymphomás betegekben. Orv. Hetil., 1999, *140,* 1457–1459. – 18. *Secchiero, P., Bertolaso, L., Casareto, L. és mtsai:* Human herpesvirus 7 infection induces profound cell cycle perturbations coupled to disregulation of cdc2 and cyclin B and polyploidization of $CD4^+$ T cells. Blood, 1998, *92,* 1685–1696. – 19. *Secchiero, P., Flamand, L., Gibellini, D. és mtsai:* Human herpesvirus 7 induces $CD4^+$ T-cell death by two distinct mechanisms: Necrotic lysis in productively infected cells and apoptosis in uninfected or nonproductively infected cells. Blood, 1997, *90,* 4502–4512. – 20. *Yasukawa, M., Inoue, Y., Ohminami, H. és mtsai:* Apoptosis of $CD4^+$ T lymphocytes in human herpesvirus-6 infection. J. Gen. Virol., 1998, *79,* 143–147.

(Ongrádi József dr., *Budapest,* Mária u. 41. 1085)

Marik, P. E.: **Intenzív terápiás zsebkönyv**

Jelen kötet tömörségével, pontokba foglalt szerkezetével, algoritmusaival kiválóan alkalmas arra, hogy gyors információkkal szolgáljon az orvosnak, elsősorban a betegágy mellett, a mindennapos klinikai munka közben. Fontosabb fejezetei: Légzőrendszer, Cardiovascularis rendszer, Metabolikus és endokrin problémák az intenzív osztályon, Gastrointestinalis rendszer, Neurológia, Fertőző betegségek, Egyéb intenzív terápiával kapcsolatos kérdések. A művet *Diószeghy Csaba dr.* fordította.
Ár: 2950,– Ft

A kötet kapható a kiadó megújult boltjában, a **Springer Böngészdében,** Budapesten a **Múzeum utca 9.** szám alatt, továbbá a Springer-hálózat további árusítóhelyein (a **Springer Kuckóban,** Budapesten **a Kapás utca 22-ben és a Springer Pavilonban, a Kútvölgyi út 4-ben,** Kecskeméten, **a Könyv Shopban, a Kőhíd utca 17-ben.)**

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

Springer

Megrendelőlap
(OH 99/35.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem a *Marik:* **Intenzív terápiás zsebkönyv** című könyvet ..... példányban, 2950 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

CONTINUIN®

PROGESTIN ONLY PILL (POP)

csak egyetlen komponenst, etinodiol-diacetátot tartalmaz

AZ EGYETLEN FOGAMZÁSGÁTLÓ TABLETTA, MELY:

- *olyankor is alkalmazható, ha az ösztrogén bevitel kerülendő (szív-, érrendszeri betegségek, érelváltozással szövődött diabétesz, erősen dohányzó 35 év feletti nők),*
- *szoptatás ideje alatt is szedhető, mert nem befolyásolja a laktációt és a csecsemő fejlődését.*

Fogamzásgátló hatása megbízható, melynek feltétele a pontos szedés.

„A virágnak megtiltani nem lehet...“!

RICHTER GEDEON RT.

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

A kockázat meghatározása és a várható revascularisatiós igény felmérése residualis ischaemia kimutatása alapján az első acut myocardialis infarctus korai fázisában dobutamin stressz echocardiographia segítségével

Nyúzó Bálint dr., Pálinkás Attila dr.[1], Szabó Edina dr., Ungi Imre dr.[2] és Szécsi János dr.[2]

Városi Kórház, Kiskunfélegyháza, Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Tóth Sándor dr.)
Szegedi Orvostudományi Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Csanády Miklós dr.)[1]
Önálló Szívsebészeti Osztály, Szeged (osztályvezető: Szécsi János dr.)[2]

A közlemény célja az acut myocardialis infarctus igen korai szakában alkalmazható olyan korszerű módszer bemutatása, melynek eredményei alapján a residualis ischaemia kimutatásával értékes információkat kaphatunk a kórlefolyásra és a revascularisatiós igény felmérésére vonatkozóan. A szerzők 52, nem válogatott acut transmuralis infarctusos betegnél végeztek az első héten (2–7. nap) kockázatfelmérő dobutamin stressz echocardiographiát. Alacsony kockázatúnak tekintették a negatív eseteket: 35/52 (67,3%), magasnak a pozitívokat: 17/52 (32,7%). Egyéves követési idő alatt a postinfarctusos nagy események száma összesen 22/52 (42,3%) volt. A pozitív csoportban kiemelkedően magasnak, 16/17 (94,1%)-nak találták ezen események előfordulását döntően az első 3 hónapon belül szemben a negatívval: 6/35 (17,1%). A teszt eredménye alapján az I. cs.-ban 14/17 (82,4%)-ban, ill. anginás panaszok miatt a II. cs.-ban 3/35 (8,6%)-ban coronarographia, 10/17 (58,8%), ill. 1/35 (2,9%)-ban revascularisatio történt. Acut coronariás syndroma 2/17 (11,8%), ill. 3/35 (8,6%)-ban fordult elő, a halálozás 2/17 (11,8%), ill. 1/35 (2,9%)-nak bizonyult. A várható nagy eseményekre vonatkozó szenzivitása: 79,1%, specifitása: 90,6%, pozitív prediktív értéke: 86,3%, negatív prediktív értéke: 85,3%, pontossága: 92,3%. A vizsgálatra visszavezethető lényeges szövődményt nem észleltek. Az eredményeik alapján, az irodalmi adatokkal egyezően az infarctus után néhány nappal is biztonságos és jó prognosztikai módszernek találták a dobutamin stressz tesztet, amellyel korán szétválaszthatók az alacsony és magas kockázatú betegcsoportok, ugyanakkor jól felmérhető az első három hónapon belüli revascularisatiós igény is.

Kulcsszavak: acut myocardialis infarctus, dobutamin stressz echocardiographia, kockázatfelmérés, residualis ischaemia, revascularisatio

Risk assessing and measuring the claim to revascularisation on the basis of residual ischaemia with dobutamine stress echocardiography in the early phase of acute myocardial infarction. The aim of this study is to present a modern method which can be used in the early phase of myocardial infarction. Its results show that with the detection of residual ischaemia, valuable information can be gained concerning the progression of the disease and the claim to revascularisation. During the first week (2–7 days), the authors performed risk assessing dobutamine stress echocardiography in 52 nonselected acute patients with first myocardial infarction. Patients with negative results were regarded as low risk cases 35/52 (67.3%), while those with positive results were regarded as high risk cases 17/52 (32.7%). The number of the serious postinfarction hard events was 22/52 (42.3%) during the one-year following period. In the case of the positive group, during mainly the first three months the occurrence of such events was found to be extremely high: 16/17 (94.1%), while in the case of the negative group it was only 6/35 (17.1%). On the basis of the test results it can be stated that coronarography was performed in 14/17 (82.4%) vs. 3/35 (8.6%) of the cases, and revascularisation in 10/17 (58.8%) vs. 1/35 (2.9%) of the cases. In 2/17 (11.8%) vs. 3/35 (8.6%) of the cases, the patients suffered from acute coronary syndrome and the mortality rate was 2/17 (11.8%) vs. 1/35 (2.9%). The sensitivity value was 79.1%, the specifity value 90.6%, and the positive and negative predictive values 86.3% and 85.3%. There was no such significant complication detected which could be attributable to the examination. On the basis of the results and corresponding to the data in special literature, the authors found the dobutamine stress test a good and safe prognostical method even some days after the infarction. With the help of this method the high and low risk groups of patients can be separated early, and at the same time the claim to revascularisation in the first three months can be measured too.

Key words: acute myocardial infarction, dobutamine stress echocardiography, risk assessing, residual ischaemia, revascularisation

Acut myocardialis infarctusban a kockázatfelmérés szükségessége, módszerei, azok prognosztikai értéke, valamint megfelelő időben történő alkalmazásuk a thrombolyticus kezelés elterjedésével újrafogalmazódott.

Rövidítések: DSE = Dobutamin stressz echocardiographia; AMI = Acut myocardialis infarctus; ISZB: Ischaemiás szívbetegség

Kiderült ugyanis, hogy a folyamat első óráiban bizonyos betegcsoportokban sikerrel alkalmazhatók a gyógyszeres és eszközös reperfusiós eljárások. A következő kritikus időszak a korai postinfarctusos periódus. A kockázatfelmérés a diagnózis felállításának pillanatában kezdődik és folyamatosan, minden fázisában alkalmazni kell (11, 23). A nyugalmi bal kamra struktúra és funkció, a thrombolysis utáni „kábult" (stunned) falmozgás zavar, a residualis ischaemia, a multiplex kritikus coronariabetegség vizsgálatára alkalmas – *Picano* szerint „one stop shop" módszer – a korai fázisban elvégzett DSE (24). Több szerző foglalkozik ugyan a korai és a késői prognosztikai értékével, ma azonban még hiányoznak az elégséges betegszámú nagy randomizált tanulmányok (7, 25, 30). A DSE új alkalmazási területének számít az AMI korai időszaka, a hazai irodalomban nem találkoztunk hasonló közleménnyel. Jelen feldolgozásban első héten belül végzett DSE diagnosztikus értékét, közvetve a prognózisra gyakorolt hatását, biztonságát vizsgáltuk olyan transmuralis infarctusos beteganyagon, akiknek korábban nem volt ilyen eseményük.

Beteganyag

A Kiskunfélegyházi Városi Kórház belgyógyászati osztály coronaria őrző részlegén 1995. jan. és 1997. jan. között kezelt olyan 52 AMI-s beteg szerepel a vizsgálatban, akiknek korábban nem volt infarctusa. A gyors diagnózis felállítása a nitroglicerinre nem szűnő, >15 percig tartó mellkasi fájdalom, a 12 elvezetéses EKG-n kettő vagy több elvezetésben meglévő ≥1 mm-es ST elevatio alapján történt, melyekhez később a CK, CKMB, SGOT, HBDH enzimek labor értékeit és a nyugalmi echocardiographia eredményét társítottuk. Az infarctus lokalizációja szerint 22/52 (42,3%) mellső, 30/52 (57,7%) hátsó fali volt. A 24 órán belüli szövődmények (kamrafibrilláció, kamrai tachycardia, AV-block, cardiogen shock) nem képeztek feltétlenül kontraindikációt a később sorra kerülő vizsgálat szempontjából, de minden esetben klinikailag stabil állapotban végeztük el. A betegek a beállított gyógyszereket (nitrát, ACE-gátló, kalciumcsatorna- és béta-adrenerg-blokkoló) a teszt előtt 12 órával vették be utoljára. Az eredménytől függően két csoportot alakítottunk ki: I. pozitív, II. negatív.

Módszerek

Dobutamin stressz echocardiographia

A tesztet az infarctust követően átlagosan az 5. napon végeztük. Valamennyi beteget részletesen tájékoztattuk a vizsgálat tartalmáról, menetéről, az esetleges mellékhatásokról és írásos beleegyezés történt részükről. A Dobutrexet (Lilly) intravénás kanülön át infúziós pumpával folyamatosan adagoltuk: 5, 10, 20, 30, 40 $\mu g \times kg^{-1} \times min^{-1}$ dózisban, 3 percenként emelve a fokozatot. Nem megfelelő chronotrop válasz, vagy bradycardia – hypotonia esetén min. 0,25 max. 1 $mg \times min^{-1}$ atropinnal egészítettük ki. A vizsgálat végpontjának tekintettük: 1. új falmozgászavar megjelenését, 2. cél szívfrekvencia (submax.) elérését. A megszakítás indikációja volt a végpont elérése, fokozódó angina, vérnyomáskiugrás (≥220/120 Hgmm), magas fokú kamrai aritmia (≥Lown III), ≥1 mm ST deviáció. A folyamatos echocardiographiát ATL 9HDI színkódolt Doppler-ultrahangkészülékkel végeztük, négy standard (parasternalis hosszú és rövid, apicalis négy és kétüregi) metszetben, a képet videón rögzítettük. A 16 szegmens analízisét két, a beteg kórlefolyását nem ismerő szakember egymástól függetlenül végezte el.

Az új falmozgászavarokat súlyossági pontozással jellemeztük: 1 normokinesis, 2 hypokinesis, 3 akinesis, 4 dyskinesis (6). Életképességi jelként, kábult szívizomrésznek tekintettük azt, ahol az alacsony dózis adásakor (5, 10 $\mu g \times kg^{-1} \times min^{-1}$) falmozgás-fokozódás, a további gyógyszer adása után falmozgáscsökkenés alakult ki legalább két szomszédos szegmentben. Egyidejűleg 12 elvezetéses EKG, valamint vérnyomás-monitorizálás történt.

Coronarographia

A szívkatéteres vizsgálatok a SZOTE Siemens Bicor-Cathcor biplan szívkatéteres laboratóriumában történtek. A balszívfélkatéterezést az a. femoralis felől végeztük, módosított Seldinger technikával vezettünk fel 6 F Judkins és Amplatz coronaria, valamint Pigtail ventriculographiás katétereket. A coronarographiát Ultravist 370 kontrasztanyaggal többször ismételt kézi injekciókkal (bal coronaria: 6–8 ml, jobb coronaria: 5–6 ml) végeztük. A bal coronariarendszert legalább négy, a jobb coronariát legalább két vetületből képeztük le 23 vagy 17 cm, egyes esetekben pedig 13 cm fókusztávolsággal, 12,5 felvétel/sec sebességgel, majd DICOM 3 szabvány szerint írható CD lemezre archiváltuk. A szűkületek meghatározása katéter-kalibrációval kvantitatív angiographiával történt. A minden esetben elvégzett bal kamrai angiographia kvantitatív értékeléséhez rácskalibrációt és digitális planimetriát alkalmaztunk. Az angiogramok vizuális értékelése két független vizsgáló közötti konszenzus alapján történt.

A statisztikai számításokat χ^2-próbával végeztük.

1. táblázat: Vizsgálati adatok összesítője kockázati csoportok szerint

	I. csoport n: 17	II. csoport n: 35	Összesen n: 52
Átlagéletkor (év)	59	60	59,5
Nem (férfi/nő)	10/7	18/17	28/24
Infarctus helye (mellső/hátsó)	4/13	18/17	22/30
Thrombolyticus kezelés (fő)	6	16	22
Infarktusszövődmény (<24 ó)	3	10	13
Terhelési fokozat	5	6,4	5,8
Terhelés ideje (nap)	5,5	5,8	5,6
Életképesség/kétfázisú falmozgás	8/7	9/0	17/7
Postinfarctusos esemény	16	6	22

Eredmények

A vizsgált beteganyag összesített adatait az *1. táblázat* tartalmazza. A stressz tesztet megelőzően az első 24 órában 13 esetben fordult elő szövődmény: 2 kamrafibrillatio, 1 nem tartós kamrai tachycardia, 3 pitvarfibrillatio, 3 II–III. fokú AV-block, 3 pericarditis, 1 cardiogen shock. DSE pozitivitást 17, negativitást 35 esetben véleményeztünk, a vizsgálat során klinikailag jelentős szövődményt egy alkalommal sem tapasztaltunk. A pozitív (I. csoport) és negatív (II. csoport) betegeknél lényeges különbség nem volt a kor, nem, a terhelés időpontja tekintetében, ugyanakkor az I. csoportban több mint háromszor gyakoribb volt a hátsó fali folyamat, korábban értük el a terhelési végpontot, csak itt lehetett tapasztalni kétfázisú falmozgásváltozást és egy eset kivételével postinfarctusos nagy esemény következett be. A II. csoportba esett több thrombolysált és korai (24 órán belüli) szövődményes beteg. A postinfarctusos események részletes adatait a *2. táblázat* mutatja, eszerint az I. cs.-ban 16, a II. cs.-nál 6 esetben fordult elő, a különbség erősen szignifikáns ($p<0,001$). Az első 3 hónapon belül az I. cs.-ban 12, a II. cs.-ban 3-nál volt szükség coronarographiára,

2. táblázat: Egyéves követési idő alatti nagy események megoszlása

Események	I. csoport n: 16	II. csoport n: 6
Coronarographia	2	2
Műtét	8	0
PTCA	2	1
Angina	1	1
AMI	1	2
Exitus	2	1

3. táblázat: Thrombolyticus kezelésben részesült betegek

	I. csoport n: 6	II. csoport n: 16
24 órán belüli szövődmény	0	5
Életképesség	5	8
Biofázisos falmozgás	5	0
Postinfarctusos esemény	5	4

műtéti revascularisatio csak az I. cs.-ban 8-nál, PTCA 2, ill. 1 betegnél történt. Az ismételt acut coronariás történések is gyakoribbak voltak az I. cs.-ban. Az egyéves követési idő alatt 1 beteget vesztettünk el, aki nem volt alkalmas további intervencióra, így a halálozás a magas kockázatú I. cs.-ban 2/17 (11,8%), a II. cs.-ban 1/35 (2,9%) volt. A thrombolyticummal kezeltek adatait a *3. táblázatban* foglaltuk össze. 22/52 (42,3%) beteg részesült szisztémás thrombolysisben, közülük 6 az I. és 16 a II. cs.-ba került. Ebben a beteganyagban első 24 órán belüli szövődmény csak a II. cs.-ban, ugyanakkor életképesség, kétfázisú falmozgás, AMI utáni esemény nagyobb számban a I. cs.-ban fordult elő.

Megbeszélés

Az ischaemiás szívbetegség diagnosztikájában számos országban rutin, nem invazív eszköznek számítanak a farmakológiai stressz tesztek. Az elmúlt évek során hazánkban is közlésre kerültek kitűnő munkacsoportok ezzel kapcsolatos, krónikus ISZB-re vonatkozó munkái (14, 36, 37). Az eddigi tapasztalatok alapján úgy tűnik, hogy a korai kockázat stratificatióban is igen fontos szerepe lehet a DSE-nek.

Az AMI kórlefolyása szempontjából nagyon lényeges a magas és az alacsony kockázati szintek meghatározása. Minél korábban megtörténik, annál jobb prognózis valószínűsíthető a rövid és hosszú távú kórlefolyást illetően. A magas kockázatú betegek legfontosabb jellemzői: rossz bal kamra funkció, a maradék ischaemia, az elektromos instabilitás. A nyugalmi és a dobutaminnal érzékenyített echocardiographia az infarktus területén és/vagy attól eltérő régióban nagy pontossággal mutatja az ischaemián alapuló kontrakciós zavarokat (1, 34). Vizsgálataink során a betegek $^1/_3$-ánál (33,3%) találtunk jelentős maradék ischaemiát, de nagyobb beteganyagban *Sicari és mtsai* 56%-os pozitivitást is észleltek (30). A teszt eredménye alapján az I. cs.-ban 70,6%-nál került sor coronaria angiographiára, műtétre, PTCA-ra és az ismétlődő acut coronariás syndroma, exitus 11,8%-ot tett ki az első 3 hónapban. A II. cs.-ba tartozó negatív betegek körében szignifikánsan ($p<0,001$) alacsonyabb volt postinfarctusos események száma.

Az eddig közölt irodalmi adatok alapján már a korai fázisban elvégzett DSE szenzivitása és specifitása jó, eléri a 70–80%-ot a pozitív és különösen a negatív prediktív értéke – beteganyagtól függően – ugyancsak magas lehet (>90%) (3, 10, 12, 29). Vizsgálatunk során szenzitivitást 78,1%, a specifitást 90,6%, a negatív prediktív értéket 85,3%, a pozitív prediktív értéket 86,3%-nak találtunk. A várható ismételt coronariás eseményekre, azok helyére vonatkozó pozitív prediktív értéke és specifitása más kockázatfelmérő módszerekhez hasonlóan alacsony (35). A kifejezetten jó értékeink magyarázata lehet egyrészt a viszonylag kis beteganyag, másrészt az, hogy betegeink anamnézisében nem szerepel korábbi infarctus, ami javítja értékét (15). Vizsgálatunk hosszú távú kórlefolyásra gyakorolt közvetett kedvező hatását jelzi az a tény, hogy 3 hónap és egy év közötti időszakban egyetlen nagy kóros esemény sem fordult elő az I. cs.-ban. A 3,8%-os teljes halálozás jóval kedvezőbb a fibrinolízist is tartalmazó konzervatív kezeléssel elérhető eredményeknél. Egyes szerzők a DSE pozitivitást független kockázati tényezőnek tartják a gyanított és ismert ISZB továbbá az AMI-nál egyaránt (13, 21).

A DSE nagy előnye, hogy a nyugalmi vizsgálat alkalmával észlelt a-, és hypokinetikus myocardium szegmentek egy részénél kontrakció-fokozódást lehet elérni, ami életképességre, jobb prognózisra, javuló bal kamra funkcióra utal (26, 27, 28). Az általunk vizsgált összes beteg $^1/_3$-ánál tapasztaltunk életképességet, ezek $^2/_3$-a kapott fibrinolotikumot és több, mint a fele az alacsony rizikójú csoportba került. Természetesen – 2 betegnél nálunk is – ilyen típusú életképesség a nem thrombolysált, perinecroticus szegmentekben is a spontán reperfusio eredményeként kialakulhatnak. Dobutamin adására thrombolyticummal kezelteknél gyakran észlelhető kétfázisú falmozgásváltozás, ami jellemző a reperfusiót követő visszamaradó kritikus coronaria szűkületre. Ugyanazon területen kis dózisnál (5–10 μg) a kábult myocardium fokozódó falmozgása, majd nagy adagnál (≥20 μg) csökkenése észlelhető. Beteganyagunkban kétfázisú falmozgás-jelenség csak az I. cs.-ban fordult elő, minden esetben műtét történt, melyet követően falmozgásjavulás következett be. Több szerző kedvező összefüggést talált a DSE-vel kimutatott életképesség és revascularisatiót követő falmozgásjavulás között (4, 28). *Knudsen és mtsai* vizsgálatai alapján felvethető, hogy műtét nélkül az életképesség valószínűsége infarctus után a 3. hónapra 50%-kal is csökkenhet (19). Ezek az eredmények is alátámasztják az indokoltan végzett korai revascularisatio létjogosultságát.

Zajló infarctus korai szakaszában vizsgálati célú kardioaktív szer bevitele kockázatosnak tűnhet, noha az eddigi adatok alapján biztonságos módszernek tartható a DSE (8, 28, 30, 31). Kétségtelen tény, hogy ma még nincs az irodalomban olyan közlemény, ami a dobutamin diagnosztikus alkalmazásának rövid és hosszú távú – elméletileg el nem vethető – bizonyíthatóan kedvezőtlen cardialis és/vagy extracardialis anyagcsere hatásaira utalna. Experimentálisan több kutatócsoport vizsgálta a dobu-

tamin hatását a reperfusio kapcsán és után néhány órával kialakult myocardium-károsodást illetően. A ≤20 μg/kg/min. dózisú dobutamin hatására fokozódott a károsodott terület vérellátása, a szívindex, csökkent a bal kamrai töltőnyomás, nem nőtt a károsodott rész nagysága, változatlan maradt az érintett terület phosphocreatin (PCr)-ATP aránya (2, 17, 18, 22). *Gillespie és mtsai* 1–40 μg/kg/min. dózisú, 24 órán keresztül adott dobutamin hatását vizsgálta kontrollált beteganyagban és hasonló eredményekről számolt be, miközben nem tapasztalt szívizomkárosodást és/vagy érdemi ritmuszavart (16). *Chen és mtsai* állatkísérlet során a gyógyszer adag emelésekor a már előzetesen hipoperfundált myocardiumban a laktátszint emelkedett, acidózis alakult ki (9). *Bigi, Chauvel és mtsai* nagyobb beteganyagon vizsgálták a korai DSE ritmuszavart okozó hatását és 377 betegnél 10 komplex kamrai ritmuszavart észleltek, ami 2,7%-os gyakoriságot jelent. Holter EKG, HRV és utópotenciál analízis adatai azt mutatják, hogy az esetlegesen előforduló ritmuszavarok nem utalnak postinfarctusos elektromos instabilitásra (5, 8). *Lewis, Takeuchi és mtsai,* nem a korai fázisban végzett DSE kapcsán előforduló egy-egy esetet közöltek, ahol a teszt ideje alatt AMI alakult ki (20, 33). Betegeinknél a stressz teszt megszakítását indokló szövődményt nem észleltünk és az ezt követő 24 órás Holter EKG-monitorozálás során sem jelentkezett érdemi aritmia, vagy ischaemia.

A saját anyagunk és az általunk áttekintett irodalmi adatok alapján biztonságosnak, az infarctus kórlefolyását önmagában is jól prognosztizáló korai kockázatfelmérő vizsgálatnak tűnik a DSE. Ki kell emelni a residualis ischaemiára visszavezethető első 3 hónapon belüli postinfarctusos nagy eseményekre (coronaria-intervenció, acut relapsusok, exitus) vonatkozó magas szenzivitását, specifitását és prediktív értékeit, melyeket saját adataink is bizonyítanak. Viszonylag olcsó ágymelletti módszer, de magas fokú technikai felkészültség, gyakorlott munkacsoport szükséges hozzá. Feltétlenül ajánlatos – a korai szakra való tekintettel – a folyamatos EKG-, vérnyomás-, echocardiographiás monitorizálás és az esetlegesen előforduló szövődmények ismerete, különös tekintettel a magasabb dózistartományban. Értékei alapján kívánatos lenne a hazai gyakorlatban is – megfelelő körülmények között – az egyre szélesebb körű alkalmazása.

IRODALOM: 1. *Amstrong, W. F.:* Stress echocardiography, introduction, history and methods. Progr. Cardiovasc. Dis., 1997, *39,* 499–522. – 2. *Arnold, J. M., Braunwald, E., Sandor, T. és mtsai:* Inotrop stimulation of reperfused myocardium with dopamine: effects on infarct size and myocardial function. J. Am. Coll. Cardiol., 1985, *5,* 1026–1034. – 3. *Bahl, V. K., Chandra, S., Malhotra, A. és mtsai:* Comparison of dobutamine infusion and exercise during radionuclide ventriculography in the risk stratification after acute myocardial infarction. Int. J. Cardiology, 1994, *44,* 235–241. – 4. *Barilla, F. és mtsai:* Low-dose dobutamine in patients with acute myocardial infarction identifies viable but not contractile myocardium and predicts the magnitude of inprovement in wall motion abnormalities in response to coronary revascularisation. Am. Heart J., 1991, *122,* 1522–1532. – 5. *Bigi, R. P., Artesana, N., Verzoni, A. és mtsai:* Incidence and correlates of complex ventricular arrhythmias during dobutamin stress echocardiography after acute myocardial infarction. Eur. Heart J., 1995, *16,* 1819–1824. – 6. *Bourdillon, P. D.V., Broderick, T. M., Sawada, S. G. és mtsai:* Regional wall motion index, for infarct and noninfarct regions after reperfusion in acute myocardial infarction: Comparison with global wall motion index. J. Am. Soc. Echocardiogr., 1989, *2,* 398–407. – 7. *Carlos, M. E., Smart, S. C., Wynsen, J. C. és mtsai:* Dobutamine stress echocardiography for risk stratification after myocardial infarction. Circulation, 1995, *6,* 1402–1410. – 8. *Chauvel, C., Cohen, N., Khiredd, M.:* Safety of dobutamine stress echocardiography. A 24 h Holter monitoring study. Eur. Heart. J., 1996, *17,* 1898–1901. – 9. *Chen, C., Li, L., Chen, L. L. és mtsai:* Incremental doses of dobutamine induce a biphasic response in dysfunctional left ventricular regions subtending coronary stenosis. Circulation, 1995, *4,* 756–766. – 10. *Coma, C. I.:* Sensivity and specifity of dobutamine echocardiography test to detect multivessel disease after acute myocardial infarction. Eur. Heart J., 1990, *11,* 249–257. – 11. *De Busk, R. F., Kraemer, H. C., Nash, E. és mtsai:* Stepwise risk stratification soon after acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 1983, *52,* 1161–1166. – 12. *Elhendy, A., Donburg, R. T., Roelandt, J. R. és mtsai:* Accuracy of dobutamine stress eshocardiography for the diagnosis of coronary artery stenosis in patients with myocardial infarction: the impact of extent and severity of left ventricular dysfunction. Heart, 1996, *76,* 123–128. – 13. *Greco, C. A., Salustry, A., Seccareccia, F. és mtsai:* Prognostic value of dobutamine echocardiography early after uncomplicated acute myocardial infarction: a comparison with exercise electrocardiography. J. Am. Coll. Cardiol., 1997, *29,* 261–267. – 14. *Gruber, N., Varga, A., Forster, T. és mtsai:* Dipyridamol és Dobutamin terheléses 2 dimenziós echocardiographia összehasonlító értékelése ischaemiás szívbetegségben. Orv. Hetil. 1994, *135,* 67–70. – 15. *Forster, T., McNeil, A. J., Salustri, A. és mtsai:* Simultaneous dobutamine stress echocardiography and 99m-technetium isonitrile single photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol., 1993, *21,* 1591–1596. – 16. *Gillespie, T. A., Ambos, H. D., Sobel, B. E. és mtsai:* Effects of dobutamine in patiens with acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 1977, *4,* 588–594. – 17. *Kawashima, S., Combe, J., Liang és mtsai:* Contrasting effects of dobutamine on myocardial release on norepinephrine during acute myocardial infarction. Jpn. Heart J., 1985, *6,* 975–984. – 18. *Kida, M., Fujiwara, H., Uegaito, T. és mtsai:* Dobutamine prevents both myocardial stunning and phosphocreatine overshoot without affecting ATP level. J. Mol. Cell. Cardiol., 1993, *7,* 875–885. – 19. *Knudsen, A. S., Darwish, A. Z., Norgaard, A. és mtsai:* Time course of myocardial viability after acute myocardial infarction: An echocardiographia study. Am. Heart J., 1998, *135,* 51–57. – 20. *Lewis, W. R., Arena, F. J., Galloway, M. T. és mtsai:* Acute myocardial infarction associated with dobutamin stress echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr., 1997, *10,* 576–578. – 21. *Marcovitz, P. A., Shayna, V., Horn, R. A. és mtsai:* Value of dobutamine stress echocardiography in determining the prognosis of patients with known or suspected coronary artery disease. Am. J. Cardiol., 1996, *78,* 404–408. – 22. *Ooiwa, H., Miura, T., Downey, J. N. és mtsai:* The effects of inotropic dose of dobutamine during reperfusion on myocardial infarct size. Jpn. Heart J., 1989, *12,* 1511–1520. – 23. *Peterson, E. D., Shaw, L. J., Calif, R. M.:* Risk Stratification after myocardial infarction. Ann. Intern. Med., 1997, *126,* 561–582. – 24. *Picano, E., Lattanzi, F., Sicai, R. és mtsai:* Role of stress echocardiography in risk stratification early after an acute myocardial infarction. EPIC (Echo Persantin Cooperative) and EDIC (Echo Dobutamine International Cooperative) Study Groups. Eur. Heart J., 1997, *18,* Suppl. D:D78-D85. – 25. *Pierard, L. A., Albert, A., Chapelle, J. P. és mtsai:* Relative prognostic value of clinical, biomechanical, echocardiographic and haemodynamic variables in predicting inhospital and one year cardiac mortality after acute myocardial infarction. Eur. Heart J., 1989, *10,* 24–31. – 26. *Previtali, M., Lanzarini, L., Poli, A. és mtsai:* Dobutamine stress echocardiography early after myocardial infarction treated thrombolysis. Identification of myocardial viability and ischaemia and relation to spontaneous functional recovery. Int. J. Card. Imaging, 1996, *12,* 97–104. – 27. *Salustri, A., Elhendy, A., Garyfallydis, P. és mtsai:* Prediction of improvement of ventricular function after first acute myocardial infarction using low-dose dobutamine echocardiography. Am. J. Cardiol., 1994, *74,* 853–856. – 28. *Sclavo, M., Aruta, E., Presbitero, P.:* Ultra-early risk stratification after myocardial infarction via pharmacological stress echocardiography: the relative value of resting function, viability and myocardial ischaemia. G. Ital. Cardiol., 1997, *27,* 1000–1007.

– 29. *Shaw, L. J., Peterson, E. D., Kesler, K. és mtsai:* A metaanalysis of predischarge risk stratification after acute myocardial infarction imaging. Am. J. Cardiol., *78,* 1327–1337. – 30. *Sicari, R., Picano, E., Landi, P. és mtsai:* Prognostic value of dobutamine-atropin stress echocardiography early after acute myocardial infarction. Echo Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study. J. Am. Coll. Cardiol., 1997, *29,* 254–260. – 31. *Smart, C. S., Knickelbine, T., Stoiber, T. R. és mtsai:* Safety and accuracy of dobutamine – atropine stress echocardiography for detection of residual stenosis of infarct – related artery and multiveesel disease during first week after acute myocardial infarction. Circulation, 1997, *95,* 1394–1401– 32. *Reeder, G.:* Management of acute myocardial infarction. Risk stratification after thrombolytic therapy. Mayo Clinic Cardiology Review. Edited by Murphy, J. G., Futura, New York, 1998, 139–145. – 33. *Takeuchi, M., Sonoda, S., Hanada, H. és mtsai:* Acute myocardial infarction in a patient during dobutamine stress echocardiography. Cathet. Cardiovasc. Diagn., 1997, *41,* 404–406. – 34. *Tóth Cs., Csomós M., Vadnay I.:* A korai echocardiographia jelentősége acut myocardialis infarctusban. Orv. Hetil., 1977, *138,* 787–791. – 35. *Varga, A., Picano, E., Cortigiani, L. és mtsai:* Does stress echocardiography predict the site of future myocardial infarctin. J. Am. Coll. Cardiol., 1996, *27,* 45–51. – 36. *Vértes A., Nagy A.:* Gyógyszeres terheléses vizsgálatok az ischemiás szívbetegség kimutatásában. Lege Artis Med., 1995, *5,* 882–890. – 37. *Wallner É., Radó J., Mezőfi M. és mtsai:* Dobutamin stress echocardiographia: új lehetőség a koszorúér-szívbetegség diagnosztikájában. Orv. Hetil., 1993, *134,* 963–966. – 38. *Wang, C. H., Cherng, W. J., Hua, C. C. és mtsai:* Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients after Q-wave or non-Q-wave acute myocardial infarctio. Am. J. Cardiol., 1988, *82,* 38–42.

(Nyúzó Bálint dr., *Kiskunfélegyháza,* Fadrusz J. u. 4. 6100)

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

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

Cserhalmi Lívia: **Szívelégtelenség**

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

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

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

Springer

Megrendelőlap
(OH 99/35.)

Alulírott megrendelem a Springer Orvosi Kiadó alábbi köteteit:

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

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

A megrendelő neve: .....

Szállítási cím: .....

A számla címzettje: .....

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

A Springer Orvosi Kiadó idegen nyelvű szakkönyvkínálatából

Onkológia, radiológia, ultrahang

Baert: **Radiological Imaging of Sports Injuries**
Bard, Laredo (Eds.)*:* **Interventional Radiology in Bone and Joint**
Cappelaere, Chauvergne, Armand: **Manuel pratique de chimiothérapie anticancéreuse**
Chard, Lilford: **Basic Sciences for Obstetrics and Gynaecology**
Dail, Hammar, Colby: **Pulmonary Pathology Tumors**
Dunlop: **Cancer – Palliative Care**
Eden: **The Search for Christian Doppler**
Freyschmidt, Ostertag: **Knochentumoren**
Gautherie: **Thermal Dosimetry and Treatment**
Gautherie: **Whole Body Hyperthermia**
Glaus: **Fatigue in Patients with Cancer**
Haller, Slovis: **Pediatric radiology** (2nd ed.)
Heller, Fink (ed.): **Radiology of Trauma**
Ladner: **Gynäkologische Radiologie**
Mahrle, Schulze, Krieg (Hrsg.): **Wundheilung–Wundverschluß**
Mazabraud: **Pathology of Bone Tumours**
Meyers: **Dynamic Radiology of the Abdomen**
Moss, Gamsu, Genant: **Computed Tomography of the Body** (2nd ed.)
Niederle, von Wussow (Hrsg): **Interferone. Präklinische und klinische Befunde**
Pence: **Nutrition Women's Cancers**
Reeder and Felson's: **Gamuts in Bone, Joint and Spine Radiology**
Sanfilippo: **Operative Gynecologic Endoscopy**
UICC: **Manual of Clinical Oncology** (6th ed.)
Waclawiczek: **Das Maligne Melanom**
Weill: **Ultrasound Diagnosis of Digestive Diseases** (4th ed.)
Widder: **Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien**
Zingg, Wallace: **Bladder Cancer. Clinical Practice in Urology**

Neurológia

Hacke (Ed.): **NeuroCritical Care**
Hubbard, Workman: **Handbook of Stress Medicine**
Kiss: **Neuroanästhesie**
Leblanc: **The Cranial Nerves** (2nd ed.)
Neumärker–Seidel–Janz–Kölmel (Hrsg.): **Grenzgebiete zwischen Psychiatrie und Neurologie**
Patten: **Neurological Differential Diagnosis**
Rattay: **Electrical Nerve Stimulation**

Oklahoma Notes

Family Medicine
General Surgery
Neuropathology and Basic Neuroscience
Pediatrics
Study Skills and Test-Talking Strategies for Medical Students

Traumatológia, ortopédia, sebészet

Aebi, Thalgott, Webb: **AO ASIF Principles in Spine Surgery**
Arregui, Fitzgibbons, Katkhouda, McKernan, Reich: **Principles of Laparoscopic Surgery**
Asnis, Kyle: **Cannulated Screw Fixation**
Bouhanna, Dardour: **Hair Replacement Surgery**
Brunner, Weber: **Special Techniques in Internal Fixation**
Fernandez, Jupiter: **Fractures of the Distal Radius**
Geusens (Ed.): **Osteoporosis in Clinical Practice**
Hruban, Westra, Phelps, Isacson: **Surgical Pathology Dissection**
Krämer: **Orthopädie** (5. Auflage)
Marder, Lian: **Sports Injuries of the Ankle and Foot**
Milsom, Böhm: **Laparoscopic Colorectal Surgery**
Müller, Allgöwer, Schneider, Willenegger: **Manual of Internal Fixation** (3rd ed.)
Prein (Ed.): **Manual of Internal Fixation in the Cranio-Facial Skeleton**
Schatzker, Tile: **The Rationale of Operative Fracture Care** (2nd ed.)
Skandalakis: **Surgical Anatomy and Technique**
Viegas: **Hand Surgery Study Guide**

A fenti könyvek készletből, azonnal kaphatók.
Kérjen árajánlatot!

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

Az Egészségügyi Világszervezet életminőség vizsgáló módszerének hazai adaptációja

Kullmann Lajos dr.[1] **és Harangozó Judit dr.**[2]

Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet, Budapest (igazgató: Kullmann Lajos dr.)[1]
Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika (igazgató: Tringer László dr.)[2]

Szerzők az Egészségügyi Világszervezet egészség meghatározásából kiindulva indokolják az életminőség vizsgálatok fontosságát. Áttekintik az életminőség vizsgálatának alapvető lehetőségeit. Röviden bemutatják az Egészségügyi Világszervezet által kifejlesztett életminőség felmérő kérdőívet, a WHOQOL-t. Ismertetik a magyar változat elkészítésének menetét. Végül rámutatnak a módszer erősségeire és gyengeségeire, valamint áttekintik a felhasználás lehetséges területeit, így az orvosi gyakorlatot, a beteg és az orvos közötti kommunikáció javítását, a minőségtanúsítást, a kutatást és az egészségpolitika alakítását.

Kulcsszavak: életminőség, felmérés

Hungarian adaptation of the World Health Organization quality of life assessment instrument. Authors explain the importance of quality of life assessments starting from the health definition of the World Health Organization. They review the basic possibilities of quality of life assessments. They shortly introduce the quality of life instrument developed by the World Health Organization, the WHOQOL. They report on the Hungarian adaptation procedure. Finally they point out the strengths and weaknesses of the method and review the possible territories of its use, e. g. the medical practice, the improvement of the communication between patient and physician, the accreditation, the research and the influencing of health policy.

Key words: quality of life, assessment

Az Egészségügyi Világszervezet több mint 50 éves egészség meghatározása szerint az egészség a teljes testi, lelki és szociális jóllét állapota és nemcsak betegség vagy fogyatékosság hiányát jelenti. Az egészség definícióból következik, hogy az egészségnek a betegség és fogyatékosság hiánya mellett még valamilyen harmadik „dimenziója" is van. Ezt a szociális jólléttel is összefüggő harmadik dimenziót lehet az életminőség fogalommal megközelíteni (3, 9, 12).

A WHO életminőség felfogása

Az Egészségügyi Világszervezet az életminőséget az alábbiak szerint határozza meg. „Az életminőség az egyén észlelete az életben elfoglalt helyzetéről, ahogyan azt életterének kultúrája, értékrendszerei, valamint saját céljai, elvárásai, mintái és kapcsolatai befolyásolják. Szélesen értelmezett fogalom, amely bonyolult módon magába foglalja az egyén fizikai egészségét, pszichés állapotát, függetlenségének fokát, társadalmi kapcsolatait, személyes hitét, valamint a környezet lényeges jelenségeihez fűződő viszonyát" (22).

Az életminőség tehát ún. multidimenzionális fogalom. Kulturális, szociális és környezeti hatásokba ágyazott szubjektív értékelést jelent. Így tehát nem azonosítható az „egészségi állapot", az életstílus", az „élettel való elégedettség", a „lelki állapot" vagy a „jóllét" fogalmakkal. Mindezeket és az élet más vonatkozásait is magába foglalja.

Amikor a WHO életminőség felmérő módszerének kifejlesztésébe kezdett, akkor abból indult ki, hogy

- ez a szélesen értelmezhető egység, az életminőség létezik,
- kifejleszthető és különböző népességeken alkalmazható lesz egy számszerűsíthető, megbízható, valid és érzékeny mérőeszköz, valamint,
- alkalmas lesz arra, hogy a betegségek, illetve meghatározott egészségügyi beavatkozások életminőségre gyakorolt hatását ki tudja mutatni.

Kezdettől fogva a WHO fontos törekvése volt, hogy egyetlen, különböző kultúrájú (és nyelvi) területeken is megbízható és összehasonlítható adatokat szolgáltató mérőeszközt fejlesszen ki (22).

Az életminőség felmérésének módszerei

Az életminőség felmérése többféle módszerrel lehetséges. Alapvetően háromféle módszer, illetve ezek kombinációja terjedt el (5, 13, 20).

Az életminőséget, illetve az életminőséget befolyásoló valamely tényezőt is vizsgálhatjuk vizuális analóg skálával. A vizsgálat elvégzéséhez definiálni kell a skála és két

Rövidítések: EuroQol = európai munkacsoport által kifejlesztett életminőség vizsgáló módszer; HIV = Human Immunodeficiency Virus; MOS SF-36 = Medical Outcome Studies, 36 kérdéses rövid változat; NHP = Nottingham Health Profile; QALY = quality adjusted life years, életminőségre kiegyenlített életévek száma; WHO = Egészségügyi Világszervezet; WHOQOL = az Egészségügyi Világszervezet életminőség vizsgáló módszere; WHOQOL-100: a fenti 100 kérdéses változata; WHOQOL-BREF: a rövidített, 26 kérdéses változat

végpontjának jelentését, értelmezését. A skála 10 cm hosszú egyenes cm vagy mm beosztással. Ezen a vizsgált személy általában nagy biztonsággal meg tudja jelölni életminőség érzését. (Megkérdezhető, hogy a vizsgált személy mennyire biztos az önértékelésben. Magunk csak ritkán tapasztaltunk a vizsgált egyének részéről bizonytalanságot.) (16)

További lehetőség különböző kérdőívek használata. Az átfogó életminőségre, vagy az életminőséget befolyásoló egyes tényezőkre vonatkozó zárt kérdéseket tesznek fel különböző fokozatokat jelentő válaszokkal együt. A vizsgált személy ezen válaszlehetőségek közül jelöli meg az érzéseit legjobban megközelítőt. A kérdőíveknek két különböző fajtája van, az indexek, illetve a profilok. (Egyes kérdőívek mindkét célra használhatók.) Az indexek olyan kérdéssort tartalmaznak, amelyekre adott válaszok számszerűsítve összeadhatók, és ennek alapján az életminőség egyetlen jelzőszámmal kifejezhető. Ilyeneket elsősorban a különböző kezelési eljárások eredményességét, hatékonyságát vizsgáló QALY számítások során alkalmaznak. QALY számításokhoz gyakran használt életminőség felmérő kérdőív a EuroQol. (A EuroQol a kérdőíves módszert kombinálja a vizuális analóg skála használatával.) A másik, gyakrabban használt kérdőív forma a profil. A profilok általában több kérdést tartalmaznak mint az indexek, az életminőséget befolyásoló különböző tényezőket, az azokkal kapcsolatos elégedettséget vizsgálhatjuk velük. Az egyes betegek és fogyatékos emberek egészségi állapottal is összefüggő problémáit ismerhetjük meg. Gyakran használt életminőség profilok a MOS SF-36, a NHP és a WHOQOL is. (A felsorolás csak magyarra adaptált, vagy már az adaptáció folyamatában lévő módszereket tartalmaz.) (8, 17, 21)

A felsorolt kérdőíves életminőség felmérő módszerek mind az ún. generikus, azaz bármilyen populációban általánosan alkalmazható eszközök közé tartoznak. A kérdőívek másik csoportját specifikus mérőeszközöknek nevezik. Egyes betegségcsoportok (pl. onkológiai betegségek) által okozott, életminőséget befolyásoló különleges problémák felmérésére alkalmasak. Megkülönböztetett életkori csoportok vizsgálatához is készíthetők specifikus kérdőívek (13, 20, 22).

Végül súlyos kognitív és/vagy kommunikációs problémákkal élő emberek életminőségét viselkedésük megfigyelésével és a megfigyelés rögzítésével vizsgálhatjuk és dokumentálhatjuk. A dokumentáció történhet videófelvétellel, vagy anekdotikus leírással is. A módszernek főleg gyógypedagógiai használata terjedt el, noha egészségügyi intézményekben is alkalmazható lenne (6).

A WHOQOL életminőség felmérő módszer rövid ismertetése

A fejlesztést a genfi munkacsoport mások korábbi tapasztalatainak, közléseinek figyelembevételével, tizenöt helyi fejlesztő intézménnyel együttműködve kezdte meg az 1990-es évek első felében (4, 8, 13, 20) *(1. táblázat)*. Először definiálták az életminőséget, majd az életminőséget jelentősen befolyásoló ún. szélesebb területeket vagy tárgyköröket (broader domain) és ezeken belül ún. oldalakat vagy témákat (facet) határoztak meg. Olyanokat, amelyeket minden együttműködő központban jelentősnek tartottak az életminőség szempontjából. Mindegyiket definiálták, lehetséges indikátorokat rendeltek hozzájuk és olyan példahelyzeteket és viszonyokat írtak le, amelyek az adott témát jelentősen befolyásolhatták. Az egyes témák viselkedést, állapotot, képességet, viszonyulást vagy tapasztalatot fejeznek ki, tehát általános emberi jelenségeket, a lehető legegyszerűbben. A fejlesztés fontos célkitűzése a különböző nyelvterületeken, kultúrákban való használhatóság volt.

1. táblázat: A WHOQOL kifejlesztésében résztvevő központok helye és nyelve*

Ország	Város	Nyelv (kultúrkör)
Amerikai Egyesült Államok	Seattle	angol (észak-amerikai)
Ausztrália	Melbourne	angol (ausztráliai)
Egyesült Királyság	Bath	angol (brit)
Franciaország	Párizs	francia
Hollandia	Tilburg	holland
Horvátország	Zágráb	horvát
India	Delhi	hindu
India	Madras	tamil
Izrael	Beer-Sheva	héber
Japán	Tokió	japán
Oroszország	Szentpétervár	orosz
Panama	Panama City	spanyol (közép-amerikai)
Spanyolország	Barcelona	spanyol (ibériai)
Thaiföld	Bangkok	thai
Zimbabve	Harare	shona

* Jelenleg a magyar változattal együtt már 29 nyelven – és 37 kultúrkörben – érhető el a WHOQOL legalább a terepvizsgálat végzésének megfelelő állapotban

Ezután a tizenöt centrumban csoportos megbeszélések során választották ki azokat a tárgyköröket és témákat, amelyek az adott kultúrában elfogadhatóak voltak, amelyekre rá lehetett kérdezni. Az így kialakult definíciókat, indikátorokat és példákat lefordították a helyi nyelvre. Ezután fókusz csoportok kérdéseket írtak, amelyeket fontossági sorba rendeztek, vizsgálták az elkészült kérdések validitását és azt is, hogy egy-egy témát a kérdések mennyire fednek le. Ennek alapján készültek el a helyi kérdések, amelyeket angol nyelvre lefordítottak és összegyűjtöttek. A WHO genfi munkacsoportja összességében mintegy kétezer különböző kérdéssel rendelkezett. Ebből jutott el több lépcsőn keresztül – amelyek bemutatása itt nem lehet célunk – az alapkérdőív, a WHOQOL-100 létrehozásához.

A WHOQOL-100 összesen hat tárgykört, ezeken belül 24 témát tartalmaz. Egy-egy témán belül négy-négy kérdés található. A hat tárgykört és szerkezetét a *2. táblázat* mutatja be. A 25. kérdéscsoport két-két kérdése az átfogó életminőség, illetve az egészség érzésére kérdez rá.

Később készült egy rövidebb, 26 kérdéses változat is, a WHOQOL-BREF. Célja elsősorban klinikai és epidemiológiai vizsgálatok kiszolgálása. A 26 kérdés az eredeti kérdőív 24 témájának egy-egy kérdése, valamint az átfogó életminőségre, illetve az egészségérzésre vonatkozó egy-egy kérdés. (Az 1. és 3., illetve a 2. és 6. tárgykört összevonták, így összesen négy tárgykör keletkezett az eredeti témák megtartásával. Témánként azt az egy kér-

2. táblázat: A WHOQOL-100 szerkezete

Tárgykörök	Témák
1. Fizikai	fájdalom, rossz fizikai közérzet
	erőnlét, fáradékonyság
	alvás és pihenés
2. Pszichológiai	pozitív érzések
	gondolkozás, tanulás, emlékezőképesség, összpontosítás
	önbecsülés
	a saját testről alkotott kép és megjelenés
	negatív érzések
3. A függetlenség szintje	mozgási képesség
	a mindennapos életvitel
	gyógyszerelésre vagy gyógykezelésre való rászorultság
	munkaképesség
4. Társas kapcsolatok	személyes kapcsolatok
	az emberektől kapott támogatás a gyakorlatban
	nemi élet
5. Környezet	fizikai védettség és biztonság
	az otthoni környezet
	anyagi javak
	egészségügyi és szociális gondoskodás: hozzáférhetőség és minőség
	lehetőségek információk és készségek megszerzésére
	lehetőségek és részvétel a szórakozásban és a szabadidős tevékenységekben
	fizikai környezet
	közlekedés
6. Lelkiség	hitélet, vallás, egyéni hiedelmek

dést választották ki, amely az adott témán belül az átfogó életminőséggel a legjobban korrelált.) (19, 23)

A kérdések részben „az érzékelt objektív" (pl. mennyire alszik jól?), másrészt „a tudatosult szubjektív" viszonyulást (pl. mennyire elégedett az alvásával?) vizsgálják. Ezen kívül fontossági kérdések is szerepelnek minden vizsgált témánál – pozitív, (pl. mennyire elégedett az alvásával?) illetve negatív viszonyulással is (pl. vannak-e nehézségei az alvással?). A válaszskálák az egyes vizsgált jelenségek érzékelt erőssége (pl. mennyire élvezi az életet?), gyakorisága [pl. milyen gyakran szenved (testi) fájdalomtól?], értékelése (pl. mennyire elégedett fizikai biztonságával?), vagy az érzékelt képesség (pl. képes-e elfogadni testi megjelenését?) mentén készültek.

A példákból látható, hogy a kérdések egyszerűek, bár praktikus okokból a rövidebb kérdések közül választottuk példáinkat. Az öt fokozatú válaszskálán a megfelelő válasz megtalálása általában nem jelent megterhelést. Önkitöltő módon a rövid kérdőív általában 10, a hosszabb 30 perc alatt kitölthető. A szükséges idő interjú készítése, illetve kognitív vagy kommunikációs probléma esetén lényegesen hosszabb is lehet.

A WHOQOL hazai adaptációja

Az életminőség felmérő módszer adaptációs lehetőségei iránt érdeklődő levelet mindkét, a későbbiekben együttműködő társszerző – egymás szándékáról akkor még nem tudva – külön-külön küldte el a WHO Genfben működő munkacsoportjához. Ők kapcsoltak össze bennünket, együttműködésünket mintegy feltételül is kikötve. Együtt válaszoltuk meg az életminőség felfogásunkat (9, 10), illetve az itthoni munka feltételrendszerét részletesen felmérő kérdéseket. Ennek elfogadása után megkaptuk az adaptációs folyamat és részeinek részletes protokolljait. Áttanulmányozásuk alapján munkatervet és költségvetési tervet készítettünk, amelyeket jóváhagyásra a WHO munkacsoportjának megküldtünk. Az anyagi forrásokat pályázat útján sikerült biztosítanunk. Az érdemi munkát 10 hónappal a kezdeményezés után tudtuk megkezdeni.

Első lépésként a tárgykörök, témák és kérdések, a hozzájuk tartozó definíciók és a válaszok két független magyar fordítása készült el. A két változatot két nyelven értő szakembercsoport vetette össze és kiválasztotta a véleménye szerint értelmezésében az eredeti felfogást jobban követő, illetve magyarul jobban megérthető szövegrészeket. Ezekből összeállította az első magyar változatot. A munkacsoport összetétele a WHO ajánlásainak figyelembevételével a következő volt: antropológus, diplomás ápoló, gyógytornász, nyelvész, két orvos (pszichiáter, illetve mozgásszervi rehabilitációs szakorvos) és szociális munkás. Csak anyanyelven beszélő, az eredeti kérdőívet nem ismerő „laikusok" véleménye alapján az alapdokumentumon még kisebb korrekciók történtek. Ezután az angol nyelvű eredeti változatot nem ismerő harmadik fordító visszafordította a mintegy harminc oldalnyi definíciót és kérdéseket tartalmazó magyar szöveget angol nyelvre. Ellenőriztük, hogy értelmezési hiba nem került-e bele, majd az így elkészített angol szöveget a WHO munkacsoportjához visszajuttattuk ellenőrzésre.

Az eredeti és a nálunk készült angol szövegek összevetése után a WHO munkacsoportjának akkori vezetője Magyarországra látogatott. Látogatásának célja az volt, hogy megismerje a team tagjait, igen részletesen megvitassa a két angol nyelvű szöveg közötti eltérések lehetséges okait és a további munka fontosabb részleteit megbeszéljük. A kétnapos munka legfontosabb eleme az angol és a magyar változat esetleges felfogásbeli, értelmezésbeli különbségeinek kiderítése volt. A vita alapján csak nagyon kevés korrekciót kellett tennünk.

A kérdéscsoportokat, a definíciókkal és válaszokkal együtt összesen hat, egyenként hat-nyolc főt magába foglaló fókuszcsoporttal vitattuk meg. Közülük kettőt különböző krónikus betegek és fogyatékos emberek alkottak, kettőt ezek családtagjai, illetve más egészséges emberek, kettőt pedig különböző egészségügyi diplomások és szakdolgozók. A csoportokat igyekeztünk a hazai demográfiai és képzettségi megoszlást jellemző összetételben kialakítani. A csoportmunkát a megadott részletes utasításoknak megfelelően vezettük. Mindegyik csoport megvitatta a 25 kérdéscsoportot és a bennük szereplő négy-négy kérdést. Értelmezték a kérdéseket abból a szempontból, hogy valóban fontos befolyásolói-e az életminőségnek, könnyen megérthetők, megválaszolhatók-e, nem sértik-e a vizsgált személyeket és érzelmeiket? Végül arra is választ kértünk, nem maradt-e ki az életminőség szempontjából fontos kérdéskör? A hat csoport közül négy jelezte, hogy úgy érzik, a választás szabadsága, vagy bármilyen külső korlátja (pl. anyagi,

hatalmi) erősen hat az életminőségre, és nem szerepel a kérdések között. Ezért készült egy nemzeti kérdéscsoport (téma) is, a többihez hasonlóan négy kérdéssel.

Két újabb fókusz csoportot szerveztünk hasonló elvek alapján a válaszskálák elkészítésére. A csoportok minden kérdéstípusnak megfelelően legaláb 15 különböző lehetséges választ jelölő szót, illetve szóösszetételt gyűjtöttek össze. Ezeket minden csoporttag egyénileg vizuális analóg skála saját értékítéletének megfelelő pontjaihoz kötötte. Azokat a válaszokat választottuk ki az ötfokozatú végleges válaszskálák elemeiként, amelyekben a csoporttagok között a legnagyobb megegyezés mutatkozott és a leginkább megközelítették az elvárt pontokat a vizuális analóg skálákon. Valamennyi fókusz csoportról – a résztvevők hozzájárulása alapján – nemcsak részletes jegyzőkönyv, hanem hangfelvétel is készült.

Végül a fentiek alapján elkészítettük a WHOQOL magyar verziójának két változatát, a 100 kérdést tartalmazót és a 26 kérdéses rövid változatot. Az ún. nemzeti kérdéseket a WHO javaslatára a rövid változat végére írtuk be. A kérdőíveket és az angol visszafordítást a különböző munkafolyamatok jegyzőkönyvének angol fordításával együtt elküldtük a genfi munkacsoportnak, amely megadta az engedélyt a terepvizsgálatra.

A terepvizsgálat a lakosságot demográfiai szempontok szerint reprezentáló 50 egészséges és 250 egészségügyi szolgáltatást igénybe vevő személy életminőségének felmérését írja elő minimálisan. A 26 kérdéses WHOQOL-BREF terepvizsgálatát befejeztük. Összesen 482 személy töltötte ki a kérdőíveket. Az adatokat számítógépre vittük, amelyeket jelenleg a genfi munkacsoport validál. Ezek a felsorolt további munkafolyamatok eddig újabb kb. két évet vettek igénybe.

A WHOQOL-100 terepvizsgálata még tart. Az abban való részvétel írásbeli kötelezettségvállalás alapján lehetséges. A résztvevőnek (vagy a résztvevő munkacsoport vezetőjének) kötelezettséget kell vállalnia, hogy minden felmérőlap másolatát átadja a magyar munkacsoportnak a WHO felé továbbítás céljából, valamint, hogy eredményeit a validálási eljárás befejeződéséig, és a genfi munkacsoport hozzájárulása nélkül nem publikálja.

A WHOQOL hasznosításának lehetőségei

A WHOQOL életminőség vizsgáló módszer erősségeit és gyengeségeit a *3. táblázatban* foglaltuk össze (19, 23).

3. táblázat: A WHOQOL erősségei és gyengeségei

Erősségek	Gyengeségek
Multikulturális fejlesztés	Longitudinális validálás hiánya
Szisztematikus fejlesztés	Más módszerekkel való összevetés hiánya
A felmérés az egyén észlelésén alapul	Nem ad életminőség indexet
Többféle kérdőív változat	A fejlesztéshez sok erőforrás szükséges

Az erősségek közül kiemelésre érdemes a multikulturális fejlesztés. Csak kevés vizsgálómódszer készült ilyen módon. A kérdőíves módszerek java része angol nyelvterületről, elsősorban az Amerikai Egyesült Államokból, illetve Angliából származik. Ezek átültetése más nyelvi és kulturális területekre bonyolult és buktatókkal járó folyamat, bár kétségtelen, hogy az adaptálás módszertana az utóbbi években sokat fejlődött (2). A WHOQOL nagyrészt multikulturális fejlesztésének köszönheti igazolt validitását. A korábban bemutatott adaptálási folyamat igényessége garantálja a hazai eredmények széles körű nemzetközi összehasonlíthatóságát.

Másik erősség a szisztematikus fejlesztés. Ezen részben azt értjük, hogy előbb az életminőség koncepciót dolgozták ki, ezután kezdtek a fejlesztésbe. Más, életminőség felmérő módszerek fejlesztése esetében sokszor más volt a célkitűzés, mégis életminőség felmérésre is használják azokat. Így a már idézett MOS SF-36 pl. inkább a funkcionális állapotot, a NHP az érzékelt egészséget méri fel. A WHOQOL fejlesztésében a szolgáltatók, az egészségügyi szolgáltatást felhasználók és az egészséges emberek képviselői együtt vettek részt. Ezek az alapelvek a validitás mellett a megbízhatóságot is elősegítették (18, 19).

A vizsgálat mindig az egyén észlelésén alapul. Senki más nem véleményezheti helyette életminőségét. Ez ugyan közhelynek tűnhet, de főleg orvosok sokszor nehezen értik meg. Több olyan megbízhatósági vizsgálatot végeztek, amelyben a páciens életminőség önértékelését a személyzet páciensre vonatkozó életminőség értékelésével vetették össze, ebből vontak le – hibásan – következtetéseket (9). A WHOQOL erőssége – szemben más skálákkal, amelyek az életminőséget főleg a testi egészség dimenzió mentén értelmezik, – hogy lefedi a „jóllét" dimenziót. Ez segíti a biomedikális szemlélet korlátainak leküzdését és a tünetek kezelése helyett az egyén egészségét és életminőségét befolyásoló problémák megoldását. Ez a megközelítés a szükségletekre alapozott rehabilitációs tevékenység alapja is (7).

Végül feltétlenül erősség a többféle kérdőív forma. Ezen nemcsak a 100 kérdéses, illetve a rövid változatot értjük. Angol nyelvű kérdőív készült daganatos betegek, HIV-fertőzöttek, menekültek és idős emberek életminőségének felmérésére is, és továbbiak is készíthetők az összegyűjtött nagy kérdésbázisból. A későbbiekben ezek hazai adaptációja is lehetséges.

Gyengeségként értékelhető, hogy a validitást eddig csak keresztmetszeti vizsgálatok erősítik meg, még hiányzanak a longitudinális vizsgálatok. Még alig ismert, hogyan befolyásolják a betegek életminőségét az egészségi állapot jelentős változásai, vagy egyes kezelési módszerek. Nem történt validitási vizsgálat más, kiterjedten használt módszerekkel (pl. a már fentebb hivatkozottakkal) összevetve sem. Ilyen vizsgálatok a WHO életminőség koncepciójának igazolását is segíthetik (19). Egyes előzetes adatok szerint a kérdőív korlátozottan használható depresszióban és szkizofréniában szenvedő betegek esetében (1). A WHO életminőség felfogása azonban ezekben az esetekben is megengedi, sőt kutatási célból fontosnak tartja az életminőség kérdőíves vizsgálatát (14).

Magunk gyengeségként értékeljük, hogy a kérdőív életminőség index készítésére nem alkalmas. Ilyen felhasználást a WHO nem enged meg. (Az egyes témák és tárgykörök átlagos pontszáma kiszámítható.) Másrész-

ről viszont - amint az a továbbiakból is látható lesz - szükségesnek tartjuk profilok használatát.

Végül figyelembe kell venni, hogy mind a fejlesztés, mind az adaptáció munka- és időigényes folyamat.

A WHOQOL egészségügyben történő konkrét hasznosításának a lehetőségeit a *4. táblázatban* foglaljuk össze (23).

4. táblázat: A WHOQOL lehetséges felhasználási területei az egészségügyben

Felhasználási területek
Orvosi gyakorlat
Orvos-beteg kapcsolat javítása
Egészségügyi kutatás
Egészségügyi szolgáltatások minőségének felmérése (audit)
Eljárások relatív előnyének, hatékonyságának vizsgálata
Egészségpolitika alakítása

A mindennapos orvosi gyakorlatban sokoldalúan használható. Elsősorban olyan betegeknél érdemes használni, akiknek teljes gyógyulása vagy nem várható, vagy az csak hosszadalmas, megterhelő kezeléssel érhető el. Így tehát a kérdőív krónikus betegségekben szenvedő, illetve fogyatékos emberek életminőségének felmérésére különösen ajánlott. Az életminőség időbeli változása követhető. Az életminőség felmérés rámutathat egyes betegcsoportok jellegzetes életminőséget befolyásoló vonatkozásaira, csoportok közötti különbségekre. Ilyen célra a generikus módszerek alkalmasak (14). (A hazai terepvizsgálat pl. rávilágított arra, hogy az otthoni peritonealis dialízis sokkal kevésbé károsítja a betegek életminőségét, mint az intézeti kezeléshez kötött hemodialízis.) Klinikai módszerek kipróbálásában azért érdemes alkalmazni, mert jól jelzi az új módszereknek a betegek által megélt hatásait. Ha valóban betegközpontú ellátást akarunk nyújtani, akkor az új eljárások életminőség vizsgálatokkal való igazolását természetesnek kell tekintenünk.

Az életminőség vizsgálatok végzése gyarapíthatja a betegekkel kapcsolatos információkat és javíthatja a páciens és a személyzet közötti kommunikációt. Szokásos orvosi kérdéseinkre általában típus válaszokat kapunk, amelyeken általában nem gondolkozunk el. A betegek valós véleménye azonban ezektől eltérő lehet. (Ugyancsak a terepvizsgálat során felmértük dysmelia miatt 15–25 évvel korábban kezelt betegeink életminőségét. A szokásos kérdésfeltevésre, van-e fájdalma, 25% pozitív választ kaptunk. A WHOQOL „Milyen mértékben érzi, hogy a (testi) fájdalom megakadályozza, hogy azt tegye, amit tennie szükséges?" kérdésére, a betegek több, mint fele válaszolt úgy, hogy a fájdalom korlátozza tevékenységét. Hasonlóan kedvezőtlenebb értékelést kaptunk pl. az egészségügyi szolgáltatások elérhetőségével kapcsolatos életminőség kérdésre is). Megállapíthatjuk tehát, hogy az életminőség vizsgálatok jobban elősegítik a betegek valódi problémáinak feltárását, mint szokásos és sablonos, legtöbbször a tünetekre irányuló anamnézis felvételünk. Ez javíthatja a kommunikációt és a terápiás beavatkozások komplexebb tervezését segítheti elő. A páciens, minthogy életminősége véleményezésével „beleszól" kezelésének menetébe, érdekeltté válhat a prevencióban, a kezelésben, és a rehabilitációban való együttműködésben (11).

Az egészségügyi kutatásokban is szerepe lehet az életminőség vizsgálatoknak. Ritkább betegségek és kezelésük életminőségre gyakorolt hatásai sokszor csak nemzetközi multicentrikus tanulmányokkal tárhatók fel. Ilyen vizsgálatokban a multikulturálisan jól használható WHOQOL nagyon értékes eszköz lehet. Epidemiológiai kutatásokra főleg a rövid verzió alkalmas.

Az egészségügyi szolgáltatások minőségének ellenőrzésében, tanúsításában újabban egyre kiterjedtebben alkalmaznak kimeneti - outcome - vizsgálatokat is (15). (A rehabilitációs szolgáltatások esetében ez már régi gyakorlat.) Az outcome vizsgálatok fontos része az életminőség felmérése, amelyre a WHOQOL-BREF jól használható.

Költségesebb vagy nagy gyakorisággal végzett kezelési eljárások relatív előnyének, hatékonyságának vizsgálatát életminőség felméréssel együtt érdemes végezni. A módszer ilyen vizsgálatok végzéséhez is alkalmas. Ilyenkor az átfogó életminőség jelzőszámot és az egyes témakörök átlageredményét kell kiszámítani és ezeket összevetni. Ez a kérdéskör átvezet az egészségpolitika területére. Döntések előkészítéséhez és a döntések hatásainak vizsgálatához is hasznos életminőség felmérést alkalmazni. Ilyen vizsgálat tárgya lehet pl., hogy milyen körülmények között célszerű inkább intézeti vagy közösségi szolgáltatásokat biztosítani (14).

Egészséges populációk életminőségét is vizsgálhatjuk a WHOQOL módszerrel. Szubkultúrák, időbeli változások (pl. az öregedés hatása az életminőségre) vizsgálata az egészségügy szempontjából is fontos, mert ilyen vizsgálatokból egyes betegek életminőségének egyébként váratlan alakulására kaphatunk magyarázatot. A kutatás és a mindennapi orvosi ellátás szempontjából is fontos a krónikus betegségben vagy fogyatékosságban szenvedő emberek hozzátartozóira háruló teher felmérése, amelyre az életminőség-kérdőív jól használható.

Összegezve, a WHOQOL életminőség felmérő módszer széleskörű használatától a betegek egészséggel kapcsolatos problémáinak jobb megismerése és az ellátás minőségének javítása várható.

Köszönetnyilvánítás: Szerzők köszönetet mondanak a hazai munkacsoport tagjainak fáradságot nem kímélő, önzetlen együttműködésükért.

IRODALOM: 1. *Atkinson, M., Zibin, S., Chuang, H.:* Characterizing quality of life among patients with chronic mental illness: a critical examination of the self-report methodology. Am. J. Psychiatry, 1997, *154,* 99–105. - 2. *Bullinger, M., Alonso, J., Apolone, G. és mtsai:* Translating health status questionnaires and evaluating their quality: The IQOLA project approach. J. Clin. Epidemiol., 1998, *51,* 913–923. - 3. *deLateur, B. J.:* Quality of life: A patient-centered outcome. Arch. Phys. Med. Rehabil., 1997, *78,* 237–239. - 4. *European Group for Health Measurement and Quality of Life Assessment:* Cross cultural adaptation of health measures. Health Policy, 1991, *19,* 33–44. - 5. *Goode, D. A.:* Quality of life for persons with disabilities. A review and synthesis of the literature, New York Medical College, Valhalla, New York, 1988. - 6. *Goode, D. A., Hogg, J.:* Towards an understanding of holistic quality of life in people with profound intellectual and multiple disabilities. In Quality of life for persons with disabilities. Szerk.: Goode, D. Brooklin Books, Cambridge (MA), 1994, 197–207. old. - 7. *Harangozó J.:* A pszichiátriai rehabilitáció. In A pszichiátria vázlata. Szerk.: Huszár I. HIETE Egészségügyi

Főiskolai Kar, Budapest, 1998, 123–131. old. – 8. *Hunt, S. M., McEven, J., McKenna, S. P.:* Measuring Health Status. Crom Helm, London, 1986. – 9. *Kullmann L.:* Gondolatok az életminőség értelmezéséről. Orvosképzés, 1992, *67,* 387–397. – 10. *Kullmann L.:* Életminőség – egészségre vonatkoztatott életminőség. Szociális munka, 1993, *5,* 255–262. – 11. *Labonté, R.:* Measurement and practice: Power issues in quality of life, health promotion and empowerment. In Quality of life in health promotion and rehabilitation. Szerk.: Renwick, R., Brown, I., Nagler, M.: SAGE Publications, Thousand Oaks (CA), 1996, 132–145. old. – 12. *Organisation Mondiale de la Santé:* Constitution. Chronique de l'OMS, 1947, *1,* 30–44. – 13. *Orley, J., Kuyken, W.* (Szerk.): Quality of life assessment: International perspectives. Springer, Heidelberg, 1994. – 14. *Orley, J., Saxena, S., Herrman, H.:* Quality of life and mental illness: Reflections from the perspective of the WHOQOL. Br. J. Psychiatry, 1998, *172,* 291–293. – 15. *Schalock, R. L.:* Quality of life and quality assurance. In Quality of life in health promotion and rehabilitation. Szerk.: Renwick, R., Brown, I., Nagler, M.: SAGE Publications, Thousand Oaks (CA), 1996, 104–118. old. – 16. *Spitzer, W. O., Dobson, A. J., Hall, J. és mtsai:* Measuring the quality of life of cancer patients. J. Chron. Dis., 1981, *34,* 585–597. – 17. *The EuroQol Group:* EuroQol – a new facility for the measurement of health related quality of life. Health Policy, 1990, *16,* 199–208. – 18. *The WHOQOL Group:* Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. Psychological Medicine, 1998, *28,* 551–558. – 19. *The WHOQOL Group:* The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL) development and general psychometric properties. Soc. Sci. Med., 1998, *46,* 1569–1585. – 20. *Walker, S. R., Rosser, R. M.* Szerk.: Quality of life assessment: key issues in the 1990s. Kluver Academic Press, Dordrecht, 1993. – 21. *Ware, J. E. Jr., Sherbourne, C. D.:* The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Medical Care, 1992, *30,* 473–483. – 22. *World Health Organization:* WHOQOL study protocol. World Health Organization, Geneva, 1993. (MNH/PSF/93.9). – 23. *World Health Organization:* WHOQOL: Measuring quality of life. World Health Organization, Geneva, 1997. (MNH/PSF/97.4)

(Kullmann Lajos dr., *Budapest,* 123. Pf. 1. 1528)

Szántó Imre–Kemény János–Fekete Ferenc (szerk.): **Hirtelen halál csecsemőkorban**

A szerzők – a pediátriai gyakorlatot szem előtt tartva – összefoglaló művet készítettek a bölcsőhalálról, valamint a csecsemő- és kisdedkori egyéb életveszélyes helyzetek első ellátásáról. Saját bőséges tapasztalataikat és a Madarász Utcai Gyermekkórházban évek óta folyó, ún. Bölcsőhalál Prevenciós Program eredményeit gyűjtötték össze művükben. A probléma fontosságára és aktualitására utal, hogy a bölcsőhalál számos országban a posztneonatalis csecsemőhalálozás élére került, ezért a nemzetközi szakirodalom is évek óta kiemelt helyen foglalkozik vele.
A könyvet gyermekorvosok, családorvosok és védőnők figyelmébe ajánljuk, de hasznos lehet szülészek, oxiológusok számára is.
Ár: 1690,– Ft

A kötet kapható és megrendelhető a **kiadó megújult boltjában, a Springer Böngészdében, a Múzeum utca 9.** szám alatt, továbbá a Springer-hálózat további árusítóhelyein (**Budapesten, a Springer Kuckóban a Kapás utca 22-ben és a Springer Pavilonban, a Kútvölgyi út 4-ben, Kecskeméten a Könyv Shopban, a Kőhíd utca 17-ben.**)

Springer Orvosi Kiadó
Cím: 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 99/35.)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem a *Szántó–Kemény–Fekete:* **Hirtelen halál csecsemőkorban** 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

RITKA KÓRKÉPEK

Akut metabolikus cataracta, mint az 1-es típusú diabetes első tünete serdülőkorú lányban

Niederland Tamás dr.[1], Futó Gábor dr.[2] és Gál Veronika dr.[1]

Petz Aladár Megyei Kórház, Győr, Gyermekosztály (osztályvezető főorvos: Horváth Imre dr.)[1],
Szent Borbála Megyei Kórház, Tatabánya, Szemészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Futó Gábor dr.)[2]

A szerzők egy 13,5 éves serdülő lány kórtörténetét ismertetik, akinél a diabetes első prezentációs tünete, az akutan 8 óra alatt kialakuló, kétoldali cataracta volt, mely 10 nap alatt gyorsan progrediálva szem előtti ujjolvasásra csökkentette a gyermek látóélességét. Kórelőzményben anyagcsere-betegség, infekció, gyógyszerszedés, szemsérülés nem szerepeltek. Megelőzően hypermetropia miatt rendszeres szemészeti kezelés, és ellenőrzés alatt állt, törőközegei tiszták voltak. A diabetes megszokott bevezető tünetei: fogyás, polyuria, polydypsia, gyengeség nem szerepeltek anamnézisében. Kórházi felvételekor vércukor 32,3 mmol/l, HbAI 12,3%. A mérsékelt fokú ketoacidózis megszüntetése, a vércukorértékek normalizálódása után a 14. napon a bal, az 58. napon a jobb szemen történt phacoemulsificatio és hátsócsarnok lencse beültetése. Ezt követően a gyermek látása teljessé vált, 0,83 E/kg/nap dózisú intenzív konzervatív inzulinkezeléssel közel normoglykaemiás, HbAIC szintje 5,7%. A hazai irodalomban a szerzők hasonló eset közlését nem találták. A nemzetközi irodalomban is csak 22 hasonló esetet publikáltak.

Kulcsszavak: gyermek, metabolikus cataracta, diatebes mellitus, első tünet, phacoemulsificatio, műlencse beültetés

Acut metabolic cataract, as the first manifestation of IDDM, in an adolescent girl. The authors present a case report of a 13.5 yrs old girl. The first manifestation of her diabetes was the sudden decrease of her vision due to bilateral cataract. There was no report of perinatal of actual infection, previous trauma, radiation exposiore or drug consumption. She was hypermetropic, for that she regulary underwent ophthalmological examination, including fundoscopy. In the patient's history the usual presenting signs of diabetes ie. weight loss, polyuria, polydipsia, weakness were absent. Upon admission in the hospital, blood sugar was 32.3 mmol/l, HbAIC 12.3%. After correction of her mild ketoacidosis and controlling her elevated serum glucose level she undervent bilateral cataract phacoemulsification, and artificial lens implant on day 14th and 58th. The patient regained her previous visual acuity, while her diabetes was controlled with 0.83 IU/kg/day of insulin. In the Hungarian literature the authors did not find any similar case. In the literature 22 similar cases were described.

Key words: first sign, child, metabolic cataract, diabetes mellitus, phacoemulsification, posterior chamber lens implantation

A gyermekkori 1. típusú diabetes mellitus klasszikus tünetei nem különböznek a fiatal felnőttkoritól. A betegek többségében polyuria, polydipsia, polyphagia, fogyás, ketoacidózis szerepel az előzményekben. Az orvosi gondolkodásban a szövődmények megjelenésére egy adott alapbetegség esetén a diagnózis felállítása után csak hosszú évekkel számítunk. Pedig ez nem minden esetben van így. Különösen igaz ez a diabetesre, és elsősorban annak 2-es típusára. Leírtak már olyan eseteket ahol a betegség első tünete a neuropathia (11), vagy a veseelégtelenség volt (14). A diabeteses populációban lényegesen magasabb a cataracta előfordulása, a műlencse beültetés, a nem diabeteseshez képest (20). Gyermekkori 1-es típusú diabetes esetén azonban hosszú betegségtartam esetén is rendkívül ritka a cataracta megjelenése.

Közleményünkben egy serdülőkorú lány esetét ismertetjük, akin az 1-es típusú diabetes első tünete a néhány óra alatt kialakult, rendkívül gyors progressziót mutató, kétoldali cataracta volt, mely a látóélességet szem előtti ujjolvasára csökkentette. Ez a tünet az irodalomban nem ismeretlen, de különlegességnek számít. *Vinding* az előfordulását 1‰ alattinak becsüli diabeteses populációban (31). *Muritano* is hasonló adatokat közöl (24).

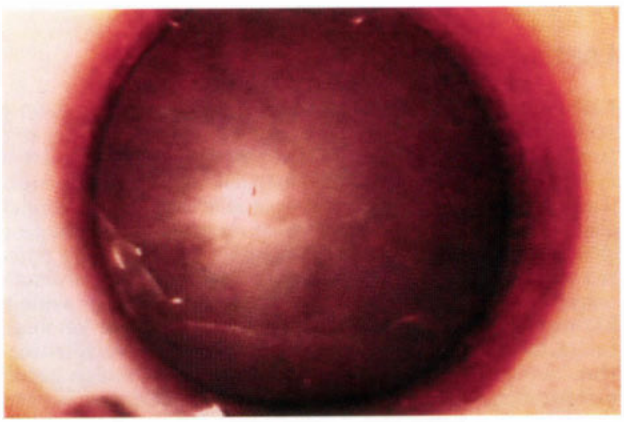
Esetismertetés

Két spontán abortus után, 3. terhességből terminusra 2800 g születési súllyal született. Perinatalis anamnézise negatív. Ismétlődő felsőlégúti hurutok, középfülgyulladások miatt 4 éves korában adenotomia, majd kétoldali tubus beültetése történt. Hatéves korától hypermetropia miatt szemészeti kezelés alatt állt, törőközegeit 10 hónappal az akut tünetek jelentkezése előtt is tisztának találták. 1997. december 30-án az addig teljesen panaszmentes serdülő lány, aki előzőleg éjfélig olvasott, reggel ébredés után észlelte nagyfokú látásromlását: szüleit, környezetét nem ismerte fel. Szemészeti vizsgálat kétoldali cataractát véleményezett. Másnap háziorvosánál vérvétel történt, vércukrát 18,8 mmol/l-nek találták. Ezt követően került osztályunkra. Felvételi laboratóriumi, és szemészeti vizsgálati eredményeit a *1-es táblázat* tartalmazza. Laboratóriumi eredményei alapján 1-es típusú diabetes mellitust diagnosztizáltunk. Az extrém magas vércukorérték az enyhe metabolikus acidózis, acetonémia ellenére jó általános állapotú volt, infúziós kezelést nem is igényelt. Anamnézisében többszöri célzott rákérdezésre sem tudtuk a diabetesre jellemző prodromalis tüneteket felfedezni. Nem volt polyuriája, polydipsiája, nem fogyott, nem volt fáradékony, a családban diabeteses beteg nem ismert. Szemét sérülés nem érte, megelőzően semmiféle gyógyszert nem szedett. Az inzulinkezelésre jól reagált, az első ápolási napon subcutan 4 alkalommal adott gyorshatású inzulin hatására ketózisa, enyhe metabolikus acidózisa megszűnt. Kórházi tartózkodása harmadik napjától intenzív konzervatív kezelésre tértünk át. Ezt követően közel normoglykaemiássá

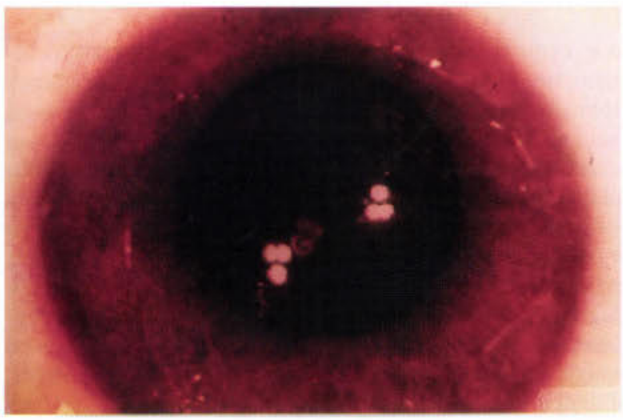
1. táblázat: F. A. 13,5 éves lány szemészeti és laboratóriumi eredményei

1990. 01. 22.	Szemészet:	V: 5/10 Párhuzamos szemállás, ép fundus 5/5
1990. 01. 29.	Szemészet:	Sciascopia cycloplegiában Bal takarás 5/2 + 1,5 D sph mk. o. pd 54 mm
1994. 12. 13.	Szemészet:	V: 5/10–0,75 D sph = 5/5 5/5
1997. 01. 06.	Szemészet:	V: 5/10 ünj. Szabad szemmozgások. Törőközegek tiszták, 5/5 fundus ép, időnként paramacularis fixálás
1997. 12. 30.	Szemészet:	V: szeou-8,0 D sph = 5/30, szeou-10D sph = 5/30 szűken gyér vörös visszfény, mindkét oldalon kifejezett centralis lencsehomály, fundus tágan sem vizsgálható jól.
1997. 12. 30.	Vércukor:	32,3 mmol/l
	Vizelet cukor:	++++
	Vizelet aceton:	++++
	Vérgáz:	PH: 7,36 PCO_2: 30,6 ABE: –6,7 SBC: 18,9
	Szérumelektrolit	Na: 134 mmol/l, K: 4,3 mmol/l, Ca: 2,43 mmol/l, P: 1,59 mmol/1 Cu: 10,4 µmol/l, ceruloplasmin: normális
	HbA1C:	12,3%
	ICA:	Negatív
1998. 01. 05.	Aminosav cromatographia	Normális
	Parathormon	Normális
	Szerológia:	Toxoplasma: negatív, Cytomegalovirus: negatív
	Lipid:	ö. koleszterin: 5,5 mmol/l, ö. lipid: 8,4 g/l, triglicerid: 0,88 mmol/l HDL: 1,17 mmol/l, LDL: 4,35 mmol/l
1998. 01. 06.	Szemészet:	V. j. o.: szeou, ünj, b. o.: szeou, ünj. Szűken vörös visszfény nincs. Mydrum: csaknem a tokig elszürkült lencse, vörös visszfény tágan nincs
	GAD	negatív
1998. 02. 12.	Szemészet:	Exsuccatio lentis, implantatio pseudophakos in cameram posteriorem o. s. Beültetett lencse: Alcon MA60BM + 23,OD PCL
	Szemészet:	Exsuccatio lentis, implantatio pseudophakos in cameram posteriorem. o. d. Beültetett lencse: Alcon MA60BM + 24,0D PCL
1998. 04. 27	HbA1C:	5,7%
	C-peptid:	>0,2 (étkezés után)
1998. 05. 10.	G1PUT	normális enzimaktivitás, mind a betegben, mind a szülőkben
1998. 12. 14.	Szemészet:	V: 5/5? Pseudophakia o. u. Fundus ép. 5/5

Rövidítések: sph = szférikus üveg, pd = pupillatávolság, V = visus, szeou = szem előtt olvas ujjat, ünj = üveg nem javít, HbA1C = Haemoglobin A1C, ICA = szigetsejt ellenes antitest, GAD = glutaminsav-dekarboxiláz, G1PUT = Galaktóz-1-foszfát uridiltranszferáz



1. ábra: F. A. 13,5 éves lány elszürkült szemlencséje a műtétek előtt



2. ábra: A műlencse beültetése után készült kép

vált. Kétoldali cataractája további gyors progressziót mutatott *(1. táblázat)*, ápolása nyolcadik napján a szemlencsék teljesen elszürkültek *(1. ábra)*. 98. 02. 12-én a bal, 98. 04. 25-én pedig a jobb szemen végeztünk intratrachealis narcosisban műtétet.

Műtéti leírás

A kötőhártya XI óránál történt felfejtése után diathermiával anaemisáltuk az ínhártyát, majd 2 mm-re a limbustól 3,2 × 3,0 mm-es félvastagságú önzáró alagútsebet készítettünk gyémánt késsel. A csarnok viscoelasticus anyaggal történt feltöltése után capsulorhexist végeztünk a lencse elülső tokján, és mivel a fiatal betegnek még nem alakult ki lencsemagja a kérget phakoemulsificatorral és szívóöblítővel leszívtuk. A maradék lencsetokot ismét viscoelasticus anyaggal töltöttük fel és a 3,5 mm-re tágított alagútseben keresztül az eredeti lencsetokba, Alcon gyártmányú MA60BM típusú 6 mm optikájú, +23,0 és +24,0 dioptriás félbe hajtott acryl műlencsét helyeztünk, mely a szemben kinyílt és lábaival jól centrálta magát. A viscoelasticus anyagot

kiöblítettük a szemből, parasympaticomimeticummal beszűkítettük a pupillát. A scleralis alagútseb spontán záródott, a kötőhártyasebet diathermiás csipesszel zártuk.

A műtétek másnapján semmilyen szövődmény nem látszott ezért helyi steroid-antibioticum keverék, valamint non-steroid gyulladáscsökkentő cseppekkel otthonába bocsátottuk. Az operációkat követő szemészeti státusát, a beültetett műlencsék típusát az *1. táblázat* tartalmazza. A műtéteket követően a beteg mindkét szemén visszanyerte teljes látóélességét. Hypermetropiája és anisometropiája a pontos biometriának és lencsetervezésnek köszönhetően megszűnt. Sem diabetológia sem szemészeti szövődmény nem lépett fel *(2. ábra)*. A későbbiekben a gyermek 0,83 E/kg/nap intenzív konzervatív inzulinkezelés mellett közel normoglykaemiás, az inzulinkezelés megkezdése után 4 hónappal HbAIC szintje 5,7%.

Megbeszélés

A felnőtt diabeteses betegek körében nagyobb számban fordul elő cataracta, nagyobb számban végeznek műlencse beültetéseket, az egészséges anyagcseréjűekhez képest. *Klein és mtsai* 2366 felnőtt diabeteses beteget vizsgálva a 45 év alatti csoportban 27%-os, a 75 év feletti csoportban 44%-os műtéti incidenciát talált. Míg az egészséges anyagcseréjűekben hasonló életkori eloszlásban csak $^1/_5$, illetve $^1/_2$ annyi műtétet végeztek cataracta miatt (20).

Gyermekkorban cataracta elsősorban veleszületett betegségek, szindrómák, méhen belüli fertőzések, veleszületett anyagcserezavarok, drog-gyógyszer mellékhatás, szemet ért sérülés következtében, irradiáció után, vagy primer szembetegség következtében alakulhat ki (21). A szürkehályog kifejezett látásromlás esetén mielőbbi műtéti megoldást igényel. A szemészek körében egyre nagyobb azok száma, akik az elszürkült lencse eltávolításával egyidőben a keletkezett lencsehíjasságot hátsócsarnok lencse beültetésével korrigálják (12, 16, 32).

Gyermekkori diabetesben a cataracta előfordulása azonban nagyon ritka. Rosszul beállított esetekben, hosszú betegségtartam esetén leginkább az 1960-as évek előtt fordult elő diabetes cataracta gyermekkorban. A Gegesi klinikán 161 diabeteses gyermekből 3 cataractás esetet diagnosztizáltak (15).

A legtöbb esetben a diabeteses cataracta morfológiailag, és a kialakulás időtartamát tekintve nem tér el a szenilis típustól (3, 24). De ritkán ettől a formától különböző, rapidan, órák, napok alatt kifejlődő, metabolikus cataracta megjelenése is ismert (3, 9, 24). Az akut metabolikus cataracta lehet átmeneti is, mely a diabeteses anyagcsere-kisiklás rendeződése után spontán visszafejlődhet (13, 26). Előidézheti azonban a lencsék teljes elszürkülését is, mely műtét nélkül a betegek vakságát okozhatja (9). Az első ilyen megfigyelés *Scheffelstől* 1898-ból származik (28).

Az akut metabolikus cataracta, bár előfordulása rendkívül ritka, elsősorban a serdülőkorban, a fiatal fenőttkorban jelentkezhet a diabetes bevezető tüneteként, vagy a kezelés első éveiben, a diabetes korai nem várt szövődményeként. Kialakulásának pontos mechanizmusa ismeretlen. Etiológiáját illetően elsősorban a nem túl nagyszámú klinikai megfigyelésekre támaszkodhatunk: serdülőkorú lányokban, hosszú diabeteses prodromalis tünetek (4–24 hónap), diagnóziskor mért kifejezetten magas vércukor, és HbAIC értékek, (24–38 mmol/l, 15–21%), esetén fordult elő cataracta, a diabetes első tüneteként az általunk a nemzetközi irodalomban talált 22 közölt esetben (1, 2, 4, 6, 7, 9, 10, 22–25, 27, 31). Kialakulásának feltételezett anyagcsere oka a glükózmetabolizmus polyol anyagcsereút irányába való eltolódása. Tartós hyperglykaemia következtében a glükóz felhasználása a polyol anyagcsereútra terelődik. Az aldóz reduktáz, szorbitol dehidrogenáz enzimeknek szerepe lehet a folyamat elindításában (17, 18, 19). Az így képződött termékek a szorbitol, és a D-fruktóz, magas ozmotikus aktivitása révén válthatja ki a lencse károsodását. Azonban pusztán a kórkép rendkívüli ritkasága miatt is, önmagában a magas vércukor értékekkel nem magyarázható a folyamat megindulása.

Leibinger 1983-ban már a lencse aldóz reduktáz aktivitás individuális különbségében látja a probléma megoldását (22). A genetikai faktorok lehetséges szerepét támasztja alá *Muritano* közleménye, HLA identikus ikrek esetében észlelt cataractát a diabetes első tüneteként, ezért feltételezi a genetikailag determinált biokémiai abnormalitás, pl. az aldóz reduktáz aktivitás egyéni fokozódásának a szerepét az akut metabolikus cataracta kialakulásában (24). *Shin* közleményében ötéves betegségtartam után, kifejezetten rossz anyagcsere-vezetés mellett kialakult cataracta esetén, a galaktóz-1-foszfát uridiltranszferáz defektus heterozigóta formáját tudta kimutatni, mely szerepelhetett a cataracta korai, gyors kifejlődésében (29). Egyéb mechanizmusoknak a glikációnak, az oxidatív stressznek, a szexhormonoknak, a hypoglykaemiának is lehet szerepe a folyamat elindításában (9, 31). A polyol anyagcsereútnak nemcsak a cataractogenesisben, hanem a diabetes cardiovascularis szövődményeinek, a retinopathia, a nephropathia, a neuropathia létejöttében, is jelentős szerepe van (30). *Kinoshita* ozmotikus hipotézisében az aldóz reduktáz enzimnek tulajdonít kulcsfontosságú szerepet a patogenezis elindításában. Ezen enzim blokkolásával, aldóz reduktáz gátló készítmények alkalmazásával állatkísérletekben már bíztató eredményeket értek el a szövődmények visszaszorításában (8, 30). Kérdés, vajon egy ritka szövődmény korai, a diabetes kezdetekor való megjelenése esetén mi várható az egyéb szövődményeket illetően? *Caroll* 3 betegében, a diabetes felismerését követő 1–3 évében kialakult cataracta esetén, 6 éves nyomonkövetési időben, újabb diabeteses szövődmény kialakulását nem észlelte (5).

Esetünk érdekességét növeli, hogy az irodalomban közöltekkel ellentétben, nem tudtunk a leggondosabb, többször megismételt anamnézis felvétellel sem, a diabetes kialakulására jellemző prodromalis tüneteket felfedezni. Betegünkön a cataracta jelentkezése előtt polydipsia, polyuria, fogyás, gyengeség, rossz közérzet nem jelentkezett. A diabetes első tüneteként jelentkező cataracták esetében a diabetesre jellemző bevezető tünetek, a polyuria, polydipsia, fogyás már 4–24 hónappal a cataracta és a diabetes mellitus diagnózisa előtt megfigyelhető volt. Csupán *Muritano* és *Leibinger* említ egy-egy esetet, akiknél, a megadottnál rövidebb, 3–4 hetes bevezető tünetek fennállása után észlelték a cataractát és diagnosztizálták a diabetest (22, 24). Cataractát kiváltó egyéb betegségeket sem találtunk páciensünknél *(1. táblázat)*. A galactosaemia heterozigóta formáját is kizártuk *(1. táblázat)*. Mind az index páciensnél, mind a szüleinél G1PUT aktivitás nomális volt, ellentétben *Shin* közleményével (29). Mivel megelőzően hypermetropiája miatt rendszeres szemészeti nyomonkövetésben részesült, törőközegeit a cataracta diagnózisa előtt 11 hónappal is tisztának látták, nem valószínűsíthető egy korábbi, esetleg lassú progressziót mutató cataracta forma jelenléte és hirtelen rosszabbodása sem. A drámai gyorsasággal kialakult, gyakorlatilag vakságot okozó cataractája okaként csak a diabeteses anyagcserezavar speciális és egyben extrém ritka formájának tudtunk jelentőséget tulajdonítani.

Sajnos, nem volt módunk az eltávolított lencsék aldóz reduktáz, szorbitol dehidrogenáz enzim szintjének mérésére, sem a lencsék szorbitol, illetve D-fruktóz tartalmának meghatározására. Így a polyol anyagcsereút szerepét, az irodalomban közölt klinikai esetekhez hasonlóan, csak az egyéb szóbajöhető okok kizárásával tudjuk alátámasztani. A beteg életkora, neme, a felvételkor mért magas vércukor értéke megfelel a közleményekben közöltekkel. HbA1C szintje viszont csak 12,3% volt, ami lényegesen alacsonyabb mint az irodalomban megadott 15–21% (9, 24, 27). Bár *Erlich* 8–9%-os HbA1C szintek esetén is észlelt cataractát, diabetes első tüneteként (10).

Betegségét az 1-es típusú diabetes gyermekkori formájának tartjuk. Ezt támasztják alá az inzulinkezelés megkezdése után négy hónappal a mérési tartomány alatt észlelt C-peptid szintek *(1. táblázat)* és nyolc hónappal a diabetes kezdetet követően viszonylag magas 0,83 E/kg/nap inzulinigény. A kezdeti ICA és GAD negativitás sem zárja ki az autoimmun eredetet. Speciális problémát jelentett a beteg edukációja, hiszen gyermekgyógyászok számára szokatlan, hogy látását vesztett beteggel kell foglalkoznia. A szülők példamutató hozzáállása, betegünk kivételes intelligenciája azonban nagyban megkönnyítette dolgunkat. Jelenleg a legjobban közreműködő betegeink közé tartozik. Bár a cataracta extrém ritkán jelentkezik a diabetes kezdetekor, vagy az első években, hasonló témájú hazai közleményről nincs tudomásunk, mégis fontosnak tartjuk a diabetes mellitus diagnosztizálása után a részletes szemészeti vizsgálatot (5, 9, 10). Ugyan *Caroll* 3 betegén a korai cataracta jelentkezése után 6 évvel nem észlelt újabb szövődményt (5), mégis betegünk anyagcsere-vezetését a „szokásosnál" is gondosabban fogjuk végezni. Reméljük, így csökkenteni tudjuk egy esetleges újabb szövődmény jelentkezésének az esélyét.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetüket fejezik ki Schuler Ágnesnek dr. (Budai Gyermekkórház) a G1PUT, Luczay Andreának dr. (Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. Gyermekklinika) az ICA, Gombos Zsófiának (Pécsi Orvostudományi Egyetem Gyermekklinka) a GAD meghatározás elvégzéséért. Gőcze Péternek dr. és Bedő Kornéliának dr. (Petz Aladár Megyei Kórház Szemészeti Osztály) a szemészeti kórtörténet rendelkezésre bocsájtásáért.

IRODALOM: 1. *Alouf, B., Pascaul, A. G.:* Cataracts as the presenting feature of diabetes mellitus in a child. Clin. Pediatr. (Phila), 1996, 35, 37–39. – 2. *Asmal, A. C., Winning, T. J., Leary, W. P.:* Blindness from metabolic cataract: A presenting manifestation of diabetes mellitus. S. Afr. Med. J., 1977, *52*, 269–270. – 3. *Brooser G., Tóth J.:* Szemészeti szövődmények diabetesben. In Diabetes mellitus Szerk.: Halmos T., Jermendy Gy. Budapest, Medicina, 1997, 343–369. old. – 4. *Carballo, M. G., Calvo, P. J., Criado, A. S. és mtsai:* Bilateral cataract in the initial phase of insulin dependent diabetes mellitus in childhood. An. Esp. Pediatr., 1993, *39*, 453–454. – 5. *Caroll, P. B., Herskowitz, R. D., Goodman, A. D. és mtsai:* Rapid onset of severe retinopathy, cataracts and neuropathy in young patients with diabetes mellitus. Acta. Paediatr., 1992, *81*, 355–358. – 6. *Chalmers, J., Herlihy, O. H., MacDonald, M. és mtsai:* Metabolic cataract causing loss of vision in newly diagnosed insulin dependent diabetes mellitus. Practical Diabetes International, 1995, *12*, 242–243. – 7. *Cornwell, M., Lepre, F.:* Acute ireversible cataracts in diabetes mellitus. Aust. N. Z. J. Ophtalmol., 1995, *23*, 221–222. – 8. *Datiles, M., Fukui, H., Kuwabara, T. és mtsai:* Galactose cataract prevention with sorbonil, an aldose reductase inhibitor: a light microscopic study. Invest. Ophtalmol. Vis. Sci., 1982, *22*, 174–179 – 9. *Datta, V., Swift, P. G. F., Woodruff, G. H. A. és mtsai:* Metabolic cataracts in newly diagnosed diabetes. Arch. Dis. Child., 1997, *76*, 118–120. – 10. *Ehrlich, R. M., Kirsch, S., Daneman, D. M. B.:* Cataracts in children with diabetes mellitus. Diabetes Care, 1987, *10*, 798–799. – 11. *Ellenberg, M.:* Diabetic neropathy presenting as the initial clinical manifestation of diabetes. Ann. Intern. Med., 1958, *49*, 620–631. – 12. *Ellis, F. D.:* Intraocular lenses in children (editoral). J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus., 1992, *29*, 71–72. – 13. *Gelvin, J. B., Thonn, V. A.:* The formation and reversal of acute cataracts in diabetes mellitus. J. Am. Optom. Assoc., 1993, *64*, 471–474. – 14. *Harrington, J. T., Garella, S., Stilmant, M. M. és mtsai:* Renal failure as the initial manifestation of diabetes mellitus. Arch. Intern. Med., 1973, *132*, 249–251. – 15. *Hidvégi M.:* A diabetes mellitus szövődményei, és a diabetes mellitus mint szövődmény. Komárom Megyei Orvosnapok Közleményei, 1960, 388–397. – 16. *Hiles, D. A., Hered, R. W.:* Modern intraocular lens implants in children with new age limitations. J. Cataract. Refract. Surg., 1987, *13*, 493–497. – 17. *Jedziniak, J. A., Chylack, L. T., Cheng, H. M. és mtsai:* The sorbitol pathway in the human lens: aldose reductase and polyol dehydrogenase. Invest. Ophtalmol. Vis. Sci., 1981, *20*, 314–326. – 18. *Jermendy Gy.:* A diabetes mellitus idült szövődményei. In Diabetes mellitus Szerk.: Halmos, T., Jermendy, Gy., Budapest, Medicina, 1997, 333–343. old. – 19. *Kinoshita, J. H.:* Mechanisms initiating cataract formation. J. Invest Ophtalmol., 1974, *13*, 713–724. – 20. *Klein, B. E. K., Klein, R., Scot, E. és mtsai:* Incidence of Cataract Surgery in Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Am. J. Ophtalmol., 1995, *119*, 295–300. – 21. *Kohn, B. A.:* The differential diagnosis of cataracts in infancy and childhood. Am. J. Dis. Child., 1976, *130*, 184–192. – 22. *Leibinger, T. G., Goldman, K. N., Saenger, P.:* Bilateral cataracts as the initial sign of insulindependent diabetes mellitus in a child. Am. J. Dis. Child., 1983, *137*, 603–612. – 23. *Murat, A., Yesou, C., Charbonell, B. és mtsai:* Irreversible cataract disclosed concomitantly with insulin-dependent diabetes in a child. Presse. Med., 1986, *15*, 258. – 24. *Muritano, M. L., La Roche, G. R., Stevens, J. L. és mtsai:* Acut cataracts in newly diagnosed IDDM in five children and adolescents. Diabetes Care, 1995, *18*, 1395–1396. – 25. *Norholm, I.:* Juvenile diabetes starting as focal seizures and acute diabetic cataract. Acta. Opthalmol. (Copenh), 1971, *49*, 473–477. – 26. *Phillip, M., Ludwick, D. J., Armour, K. M. és mtsai:* Transient subcapsular cataract formation in a child with diabetes. Clin. Pediatr., 1993, 684–685. – 27. *Scarpitta, A. M., Perrone, P., Sinagra, D.:* The diabetic cataract: An unusual presentation in young subject: Case report. J. of Diabetes and its Complications, 1997, *11*, 259–260. – 28. *Scheffels, O.:* Ein Fall on sehr schnell reifendem doppelseitigem Zuckerstar. Ophtalmol. Klin., 1989, *2*, 124–125. – 29. *Shin, Y.- S., Reiter, K., Urban, A. és mtsai:* Early manifestation of cataract in a child heterzygous for classical glactosaemia and with diabetes mellitus type I: Increased plasma mannitol concentration in cataract patients. J. Inher. Metab. Dis., 1994, *17*, 151–153. – 30. *Tomlinson, D. R.:* Aldose reductase inhibitors and the complications of diabetes mellitus. Diabetic medicine, 1993, *10*, 214–230. – 31. *Vinding, T., Nielsen, N. V.:* Two cases of acutely developed cataract in diabetes mellitus. Acta Ophtalmologica, 1984, *62*, 373–377. – 32. *Wilson, E. M., Bluestein, E. C., Wang, X. H.:* Current trends in the use of intraocular lenses in children. J. Cataract. Refrect. Surg., 1994, *20*, 579–583.

(Niederland Tamás dr., *Győr*, Pf. 92. 9002)

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)

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

Belgyógyászat

Amyloidosis: felismerés, a diagnózis megerősítése, prognózis és kezelés. Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A. (Div. of Hematol., Mayo Clinic Rochester, 200 First Street, SW, Rochester, MN 55905, USA): Mayo Clin. Proc., 1999, *74*, 490–494.

A közlemény első szerzője a világszerte ismert és amyloidosist is *kutató Kyle R. A.* munkatársa. Esetismertetés kapcsán ismételten felvetik az amyloidosis felismerésével, prognózisával és kezelésével kapcsolatos nehézségeket. Az igaz, hogy 40 évesnél idősebb, nephroticus syndromában, pangásos szívelégtelenségben, idiopathiás peripheriás neuropathiában vagy megmagyarázhatatlan májmegnagyobbodás esetében gondolni kell amyloidosis lehetőségére is, ennek ellenére azonban a kórkép klinikai értelemben jelenleg is gyakran háttérben marad. Incidenciája (8/1 millió egyén/év) azonos a Hodgkin-betegségével, az idült granulocytás leukaemiával és a polycythaemia verával.

Az esetismertetés egy 79 éves férfire vonatkozik, akinek 1 éve voltak fokozódó nehézlégzéssel, végtagvizenyővel és testsúlycsökkenéssel járó panaszai. A cardiologiai kivizsgálás nem bizonyult diagnosztikus jellegűnek, a hasi CT-vizsgálat nyirokcsomó-megnagyobbodást fedett fel, a laparoscopiás biopsia csak sinus histiocytosist bizonyított. A beteg hazabocsátása után érkezett meg a szérum és vizelet immunelectrophoresisének eredménye, ez bizonyította könnyűláncú monoclonalis protein jelenlétét. A visszahívott betegnél elvégzett subcutan zsíraspiratio amyloid depositumokat, speciális festéssel a hasi nyirokcsomó is amyloidot mutatott.

Az esetismertetés kapcsán több gondolatot vetnek fel a szerzők. Ugyan a fáradtság, a súlyvesztés és a periorbitalis purpura jellemző az amyloidosisra, ennek ellenére a vizsgálók nem gondolnak erre a betegségre, legtöbbször fizikális vizsgálat során hiányoznak a specifikus jelek. Ha mégis felvetődik az amyloidosis gyanúja, feltétlen immunelectrophoresist kell végezni, 90%-ban ez biztosítja a diagnózist. A különböző biopsiák közül a rectumbiopsia még nem vesztette el jelentőségét, mellette a subcutan zsíraspiratio és a csontvelőbiopsia jönnek még szóba, ezek azonban a beteg számára megterhelőbbek. Az amyloidosisos betegek prognózisa nem jó, szívelégtelenség esetén mindössze 4–6 hónap, nélküle átlagosan 30 hónap. A terápia terén továbbra sincs áttörés, a korábban használatos melphalan-kezelés a túlélést csak 17 hónapra növelte. Nagy adagú dexamethasonnal végzett kezelés eredményei sem sokkal jobbak. Válogatott esetekben jön szóba az őssejtes-transplantatio, de jelenleg még ez sem oldotta meg a kérdést. A Mayo-klinikán egyidejű nagyadagú kemoterápiával és transplantatióval kísérleteznek, az eredmények megítéléséhez azonban még hosszabb időre van szükség.

Iványi János dr.

Hegyi betegség, melynek hátterében foggyökérfertőzés áll. Finsterer, J. (NHK Rosenhügel, Bécs, Ausztria): Postgrad. Med. J., 1999, *75*, 227.

A hegyi betegség (HAI) általában 2500 m tengerszint feletti magasságot meghaladóan lép fel, s magában foglalja a magaslati betegség, a magaslati tüdővizenyő, az agyödéma és a retinavérzés lehetőségét. Nem szokványos, hogy akár friss vagy régebbi fertőzések hajlamosító tényezők legyenek a HAI kialakulásában; az pedig, hogy foggyökérfertőzés legyen az etiológiai tényező, eddig még nem szerepelt az irodalomban. Ezért érdemes ismertetésre a szerző betegének kórtörténete.

Az előzőleg egészséges 44 éves férfi sítúrája előtt 4 héttel érezte először rosszul magát, jóllehet, fogorvosa már 2 hónappal azelőtt javasolta bal felső első incisivusának granuloma miatti gyökérkezelését, de ezt a beteg nem fogadta el. A tervezett túra előtt 2 héttel azonban panaszai fokozódtak, ezért ekkor beleegyezett a beavatkozásba, annál inkább, mert a radiológus is javasolta ezt, tekintettel a gyulladásos tünetekre. A gyökércsatorna az ellátás után nyitva maradt (a kirándulás kezdete előtt 1 nappal). A hegyi túra 1720 méteréig autóbusszal lassan mentek fel; onnan viszont 3170 méterre mindössze 1 óra alatt drótkötélkabinban. Így a beteg szűk egy nap alatt ért 3000 méteres magasság fölé, különösebb panasz nélkül azonban, mikor gyalog ment tovább 3333 méterig, gyengeségről és nehézlégzésről kezdett panaszkodni, úgyannyira, hogy pár lépésenként meg kellett pihennie. Sióktatója a továbbhaladásról lebeszélte, ezért lassan visszatért 2900 méterre, azonban légzése ekkor sem rendeződött, sőt, nausea, desorientatio és végtagi paraesthesia lépett fel. Ekkor látta orvos, aki álmosságot, tachy- és dyspnoét, köhögést, cyanosist és tachycardiát észlelt, tüdővizenyővel együtt, ezért gyorsan leszállíttatta 2300 méterre. E magasságban a beteg állapota sokat javult, de még ekkor is járásképtelen volt, ezért 1720 méterre továbbszállították. Az ezt követő éjszakán gingivalis tályog alakult ki 11,9 g/l-es leukocytosissal (norm.: 4–10 g/l), 9 mg/l-es C-reactiv proteinszinttel (norm.: 0–5 mg/l) és 300 E/l-es serum kreatinkinase értékkel (norm.: 0–72). Haemocultura, EKG- és mellkasröntgen nem mutatott kórosat. Fogászati fertőzése ismételt incisiók + clindamycin adására 8 nap alatt gyógyult.

A HAI-hoz társuló tüdővizenyő etiológiája kevéssé ismert. Egyesek szerint a cerebralis hypoxia agyi vasodilatatiót okoz, fokozva a cerebralis capillaris nyomást és a sympathicus reactivitást. Mások szerint az alacsony magaslati partialis O_2-nyomás miatt kerül folyadék az alveolusokba. Légúti fertőzés, csökkent O_2-felvétel és szöveti érték elősegítő tényező lehet, éppen úgy, mint a vasoactiv gyulladásos termékek jelenléte. Pneumonia és mediastinitis szerepelt már a HAI kialakulásának elősegítésében.

Az ismertetett beteg esetében fontos, hogy a HAI viszonylag alacsony magasságon és meglehetősen gyorsan alakult ki, s ez elsősorban a fertőzés gyulladásos mediátorainak etiológiai szerepére utal. Következtetés: foggyökérfertőzés és gyökérkezelés elősegítheti a HAI során kialakuló tüdővizenyő-képződést, ezért az ilyen betegségekben szenvedők ne menjenek teljes gyógyulásuk előtt 3000 m feletti magasságba.

Major László dr.

Hypovolaemiás-e a beteg? McGee, S. és mtsai (Department of Medicine, University of Washington, Seattle-Puget Sound V A Health Care System, Seattle): JAMA, 1999, *281*, 1022.

A tanulmány tárgya: a felnőttkori hypovolaemia fizikai kórismézének rendszeres áttekintése. E célból 1996 januárjától 1997 novemberéig visszamenően átnézték a MEDLINE számait, a betegek kartonjait és a kórisme leírásának bibliográfiáit. Tíz olyan tanulmányt találtak, melyben egészséges önkéntesek életjeleit vizsgálták testhelyzet-változtatáskor vagy a hajszálerek újratelődési idejét mérték. Néhányuktól max. 1150 ml vért is vettek. Az alábbi esetekben a klinikusnak kell kiderítenie, melyek azok a tünetek, amelyek megbízhatóan jelzik a volumendepletiót vagy a dehydratatiót.

1. 54 éves, térdízületi arthritisére Ibuprofent szedő férfi betegen melaenát észleltek. Egy nappal később vizsgálva érverése hanyatt fekvéskor 80/min vérnyomása 140/82 Hgmm; utóbbi álló helyzetben 132/86 Hgmm. Hasa szabad, széklete haemoccult-positiv haematokrit értéke 0,39 (norm. alsó határán).

2. 62 éves nőbeteg 6 hónapja alkalomszerűen fellépő szédülésről és Menière-kórnak tulajdonítható tünetekről számol be. Hydrochlorothiazid adása után szédülése kissé fokozódott. Érverése fekve 80/min, vérnyomása 160/84 Hgmm; álló helyzetben pedig 88/min és 134/72 Hgmm.

3. 82 éves nő 1 hónapja tartó hányinger és hányás miatt került sürgősségi osztályra. Dementia, coronariaelaesio, pitvarfibrillatio, tüdőtágulás és hypertonia mutatható ki. Kezelés: aspirin, isosorbit-dinitrat, furosemid, β-blokkoló és lisinopril. Kórisme: vírusos gastroenteritis vagy ételmérgezés. A beteg láztalan, éber, beszéde normális és nincs legyengült állapotban. Mentalis statusa is rendben. Fekve érverése 75/min, vérnyomása 154/90 Hgmm. Kiszáradás, hónalji szárazság nem észlelhető, mellkasi, hasi EKG-vizsgálat lényeges eltérés nélküli.

A volumenhiány terminussal az extracellularis tér nátriumveszteségét jelöljük, mely emésztőcsatorna-vérzés, hányás, hasmenés és fokozott diuresis következtében fordulhat elő. Ezzel szemben a dehydratio a sejten belüli folyadékvesztésre utal, mely a sejt kiszáradásához és a szérumnátrium-szint emelkedéséhez vezethet. Volumendepletio esetén a keringés nagyfokban labilis, s ezt mielőbb fiziológiás konyhasóoldat adásával kell kezelni, ugyanakkor a dehydrált betegek nem feltétlenül szenvednek keringési labilitásban. Kezelésül lassabban bejuttatott 5%-os dextrose-oldat kívánatos. Mindazonáltal e betegek legtöbbjében volumendepletio is kimutatható.

A klinikai vizsgálatok célja annak kiderítése, hogy: a) a beteg tünetei összefüggőhetnek-e a hypovolaemiával és b) mennyire súlyos a hypovolaemia. Az 1. esetben a tünetek és a laboratóriumi leletek nem elégségesek ahhoz, hogy azokból a gyomorbél-csatorna vérzésének súlyosságára következtethessünk. Pl. a melaena jelenlétéből egyaránt következtethetünk jelentéktelen és masszív vérzésre, s a felvételi haematocritérték is kevéssé függ össze a vérvesztés nagyságával, különösen folyamatos vagy ismétlődő vérzéskor. A 2. alatt ismertetett esetben a klinikus elismeri, hogy a hydrochlorothiazid jó hatású lehet a Menière-s betegre; emellett arra is kíváncsi, hogy a diureticum oka lehet-e a volumendepletiónak és súlyosbíthatja-e a meglévő szédülést. Ezen kívül: mennyiben tekinthető significansnak a systolés vérnyomásérték a testhelyzet-változásból eredő 26 Hgmm-es csökkenése és szintén erre a számlára írható-e az enyhe szédülés? Végül pedig a 3. eset annyiban tér el az 1. sz. beteg esetétől, hogy a folyadék itt nem közvetlenül a vascularis térből vonódott el és hogy a hányadék nátrium-koncentrációja – jellemző módon – mindössze $^1/_3$-a volt a szérumának.

Eredmények: A vérveszteség gyanújával bekerült betegek vizsgálatakor a klinikus legfőbb segítségére az alábbi 2 lelet van: *a)* testhelyzet-változtatáskor észlelt erős szédülés (mely meghiúsítja a függőleges helyzetben való méréseket) – valamint: *b)* a testhelyzet-változtatáskor mért jelentős mértékű (> 30/min) pulzusszám-növekedés. Az esély mindkét tünet együttes jelenlétére mérsékelt fokú vérveszteség esetén mindössze 22%, míg súlyos vérzés jelenlétekor 97%. A fekvő helyzetben mért hypotensio és tachycardia gyakran még 1150 ml-nyi vérvesztés után sem tapasztalható. A testhelyzet-változáskor észlelt enyhe szédülés nem releváns. Hányás, hasmenés vagy elégtelen folyadékbevitel esetén a hónalji szárazság a hypovolaemia kórismézét támasztja alá, míg a nedves nyálkahártyák és a barázdálatlan nyelv ez ellen szól. A hajszálerek újratelődési ideje és a petyhüdt bőr diagnosztikai szempontból nem releváns.

Ami a heveny vérveszteség pszichikai tüneteinek pontosságát illeti, legfontosabb a percenkénti 30 vagy ennél nagyobb pulzusszám-emelkedés testhelyzet-változtatáskor, illetve az, hogy a beteg erős szédülés esetén nem képes álló helyzetben maradni a vizsgálatok elvégzéséhez. Mintegy 450–630 ml-nyi vérveszteség esetén öt betegből csupán egyben észlelték ezeket a tüneteket. A sensitivitas 630–1150 ml vérvesztés után 97%-ra nő; a specificitas 98%-os. Ha a beteg a fekvésből felállás helyett csak felül, a sensitivitas csökken: 2 tanulmányban ez 39–78%-osnak adódott 1000 ml vérvesztés után. Tekintve, hogy a 630–1150 ml vérveszteséget vizsgáló tanulmányokban fiatal, egészséges személyek szerepeltek, e sensitivitas-érték ennél is alacsonyabb lehet idős- vagy β-blokkolót szedő betegeken. A fekvő helyzetben nem szapora szívműködésű betegeknek ettől függetlenül még lehet significans vérvesztesége. Az alacsony pulzusszám ezzel szemben gyakran significans vérvesztés után lép fel, nemritkán a csökkent vascularis resistentia, s az esetlegesen bekövetkező ájulás közvetlen előzményeként. A hajszálerek normális újratelődési idejének elhúzódásából nem lehet pontos következtetést levonni 450 ml-nyi vérveszteségre. Ami a hypovolaemia egyéb kiváltóit jelző pszichikai tünetek pontosságát illeti, a hónalji szárazság megléte növeli a hypovolaemia valószínűségét, jóllehet, nem tekinthető sensitiv pszichikai tünetnek (50%-os sensitivitas). Más felmérés szerint ugyanakkor e tünet significans összefüggést mutatott a dehydratio mértékével. E tanulmány nem talált összefüggést a dehydratio és a systolés vérnyomás testhelyzet-változtatásból adódó eltérése között. Egy 55, hypovolaemia gyanújával kórházba kerülő beteget vizsgáló másik összeállításban a rendellenességet jelző 7 pszichikai tünet: végtaggyengeség, akadozó beszéd, száraz nyálkahártyák, száraz és barázdált

nyelv, eszméletzavar, beesett szemek a legszorosabb összefüggést mutatott a szérumnátrium, -urea-nitrogén és -kreatinin értékeivel. Ugyanakkor a leginkább jelzésértékkel bíró, hypovolaemia ellen szóló negatív tünetek az alábbiak: nedves nyálkahártyák, a nyelv barázdátlansága, valamint a beesett szemek hiánya.

Összegezve: a testhelyzet-változtatáskor fellépő, kifejezett pulzusszámváltozás (> 30/min.) vagy erős szédülés esetén vérveszteség okozta hypovolaemia a klinikai kórisme, jóllehet, e tünetek kevésbé súlyos vérvesztés esetén akár el is maradhatnak. Hányás, hasmenés és elégtelen folyadékbevitel fennállásakor kevés lelet bizonyult hasznavehetőnek, ezért a diagnózis biztosabbá tétele érdekében szükséges a szérumelektrolit-, -urea-nitrogén- és -kreatinin-szint vizsgálata is.

Major László dr.
Major Enikő

Endokrinológia

Polycystás ovarium syndromában a 2. típusú diabetes mellitus és a csökkent glucose-tolerancia gyakorisága és a kockázati előrejelzők: prospektív, ellenőrzött tanulmány 254 érintett nőbetegen. Legro, R. S. és mtsai (Dunaif A. = Div. of Women's Health, PBB-5, 75 Francis Street, Brigham and Women's Hosp., Boston, Massachusetts 02115, USA): J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, *84*, 165–169.

Polycystás ovarium syndroma az egyik leggyakoribb endokrin megbetegedése a praemenopausában lévő nőknek, amely oligo- és amenorrhoeával és infertilitással jár. Etiológiája nem pontosan ismert, hyperandrogenismus és idült anovulatio jellemző rá. Újabban ezekben a nőkben hyperinsulinismust is találtak, valamint insulinresistentiát és a pancreas β-sejtjeinek dysfunctióját. Mindezek alapján joggal feltételezhető, hogy ezek a nők 2. típusú diabetes jelöltjei.

A szerzőcsoport (közülük Dunaif Andrea a legismertebb) 254 polycystás ovarium syndromában (a továbbiakban PCOS) szenvedő nőbeteget vizsgált 1983–1998 között és hozzájuk 80 hasonló életkorú nőt választottak (18–40 év közöttiek). A PCOS betegek felét a Mt. Sinai (New York), másik felét a Pennsylvaniában lévő Penn State betegei adták. Valamennyi beteg diagnosisa egyértelműen biztos volt. Faj szerinti megoszlás szerint mindkét csoport többségét nem hispaniai eredetű fehérek alkották. A betegek többségében az elemzések kitértek a betegek elsőfokú rokonainak esetleges diabeteses előfordulásaira is. A New York-i intézetből származó betegek zöme a városi, a Penn State nők többsége falusi környezetből került ki.

A PCOS betegek többségében a cukortehelés 75 g glucose-zal történt szájon át és az éhomi, valamint a terhelés után 2 órás értéket vették figyelembe. Az értékelésnél már az 1997-es ADA (American Diabetes Association) szempontokat is összehasonlították a WHO korábbi kritériumaival. Normál éhomi érték 110 mg/dl alatt (< 6,0 mmol/l), csökkent éhomi glucose-érték 110–125 mg/dl (6,1–6,9 mmol/l), diabetes ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l). A betegek (a kontrollok is) elhízottak voltak (BMI 29,9–32,7).

A *csökkent glucose-tolerancia 31,1%*, a nyilvánvaló *diabetes 7,5%* volt a vizsgált asszonyok között. A nem elhízott asszonyok között a csökkent glucosé tolerancia 10,3%-os és a diabetes 1,5%-os volt. A kontroll asszonyokhoz viszonyítva *a glucose-intolerancia gyakorisága a PCOS nőkön significansan magasabb volt.* Az ADA kritériumok szerint a PCOS nők többségének az éhomi glucose-szintje normálisnak bizonyult, diabetes az új kritérium alapján csak 3,2% volt a WHO 7,5%-os diabetes diagnózisával szemben.

A tanulmányból levont következtetések alapján a PCOS nők significansan nagyobb kockázatúak csökkent glucose-toleranciára és 2. típusú diabetesre már fiatal korukban is és a kétféle populációból kiszűrt betegek eredményei bizonyítják, hogy a szénhidrát-anyagcsere zavaráért elsősorban a polycystás ovarium syndroma a felelős.

Iványi János dr.

Késlekedő pubertás: mikor ébreszt a kürtös? Saenger, P., Saundberg, D. E. (The Division of Pediatric Endocrinology, Montefiore Medical Center, Bronx, NY 10647, USA): J. Pediatr., 1998, *133*, 724.

Ha a serdülés korának tünetei hiányoznak a 13 éves lányban vagy 14 éves fiúban, a fejlődés hiányának lehetséges okait kell vizsgálni. Hasonlóképpen abnormalitásnak számít, ha a pubertas rendes időben kezdődött, de nem halad megfelelő módon. Ezért vizsgálni kell azt is, ha lányokban a pubertás első jelei után több, mint öt évvel nem következett be a menarche, vagy fiúkban a genitális növekedés. A klinikai endokrinológusok régi találós kérdése a növekedés és/vagy pubertás konstitucionális késése és a hypothalamohypophysealis defekt (hypogonatdotrop állapot/vagy primer gonadhiba) (hypergonadotrop állapotok) miatti pubertás késés elkülönítése. Jelenleg még nincs teljesen megbízható, nagy érzékenységű teszt elkülöníteni a pubertás jóindulatú fejlődésének változatait a súlyosabb kórképektől.

A pubertás kezdetét befolyásolják ugyan genetikai és környezeti tényezők, fontos előidéző azonban a zsírtömeg. Régóta ismeretes, hogy a mérsékelten kövér lányok serdülési kora hamarabb következik be és fordítva, a rosszul tápláltak hypophysis-petefészek funkciója nem normális. A mérsékelten kövérek (a kornak megfelelőnél 30%-kal nagyobb súlyúak) menarchéja előbb következik be, de kóros kövérség esetén késlekedhet a menarche.

Jakobovits Antal dr.

Mineralocorticoid hypertonia. Stewart, P. M. (Dept. Med., Queen Elisabeth Hospital, Edgbaston, Birmingham): Lancet, 1999, *353*, 1341.

A közlemény áttekintést ad a mineralocorticoid hypertoniákkal kapcsolatos újabb ismeretekről. Csak a nem közismert, ill. gyakorlati jelentőséggel bíró adatok kerülnek ismertetésre.

Primer hyperaldosteronismus (PH, Conn-syndroma). Az összes hypertoniás 0,5–2,0%-a, specializált centrumok beteganyagának 5–12%-a szenved PH-ban. A PH mintegy $^2/_3$-át soliter aldosteron-termelő adenoma, $^1/_3$-át kétoldali mellékvese-hyperplasia, 2%-át glucocorticoiddal supprimálható hyperaldosteronismus okozza. Conn eredeti leírásával szemben a PH-ok 40%-ában normokalaemia áll fenn. A PH biokémiai diagnosisá-

nak felállítása előtt a szerző nem javasol képalkotó vizsgálatokat, a hormonálisan inactiv mellékvese-adenomák nagy száma miatt. Conn-syndroma esetében CT-vizsgálat javasolt és nem MRI. Még manapság is szükségessé válhat a legszenzitívebb oldaliságjelző vizsgálat, a vena suprarenalisok katéterezése.

Monogenes hypertoniák

A) A corticosteroidok biosynthesisének, ill. hatásának ritka defectusai a 17α-hydroxylase és a 11β-hydroxylase defectus, a glucocorticoid-resistentia, valamint a fentebb említett glucocorticoiddal szupprimálható hyperaldosteronismus. Kezelésük gyógyszeres.

B) Liddle-syndroma: autosomalis dominánsan öröklődő, hypertoniával és többnyire hypokalaemiával járó megbetegedés. Alacsony reninaktivitás és aldosteronszint jellemzi. A vesetubulus-hámsejtek luminális felszínén elhelyezkedő, normálisan mineralocorticoid által aktiválódó Na-csatorna genetikailag determinált constitutionalis aktiválódása okozza a betegséget. Aldosteron-antagonistával nem, de az említett csatornát gátló triamterennel kezelhető a betegség.

C) Látszólagos mineralocorticoid túlsúly: A cortisol metabolismusában kulcsfontosságú 11β-hydroxysteroid dehydrogenase mineralocorticoid célszervekben, köztük a vesetubulusok hámsejtjeiben előforduló 2. típusának csökkent aktivitása okozza. Az enzim a cortisol cortisonná történő átalakításával a mineralocorticoid receptort védi a mineralocorticoid receptorhoz szintén kötődő cortisol hatásától. Alacsony reninaktivitás és aldosteronszint jellemzi. A diagnózis definitív megerősítéséhez a vizelettel ürülő cortisol és cortison, vagy metabolitjainak, a tetrahydrocortisol és tetrahydrocortison meghatározására, arányuk vizsgálatára van szükség. A betegség autosomalis recessiven öröklődik, a heterozygoták kevés kivétellel tünetmentesek. Exogen tényezők is gátolhatják az enzimet, mint például az édesgyökérből előállított szerek (édesítőszerek, carbenoxolon stb.).

A mineralocorticoid hypertoniák diagnosisa. A fentebb említett kórképek összességének aránya a hypertoniás betegek között mind a mai napig nem ismert. Mivel nem a rutinszerűen alkalmazott antihypertensiv szerekkel kezelendők és esetenként normokalaemiával is járhatnak, nemcsak a hypokalaemiás, hanem a normokalaemiás súlyos therapia-refracter hypertoniás, positiv familiaris anamnesisű egyének megfelelő kivizsgálása is javasolt.

Tóth Miklós dr.

Elsődleges hyperaldosteronismus és glucagonoma ritka kombinációjának fennállása. Abe, H. és mtsai (Second Dept. of Surg., Faculty of Med., Univ. of Tokyo, 7-3-a Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan): Am. J. Gastroenterol., 1999, *94*, 1397–1401.

Mellékvesekéreg aldosteront elválasztó adenomája és egyéb endocrinopathiák társulása meglehetősen ritka, az irodalomban 12 esetközlés szerepel. Ezekben az aldosteront termelő adenomák (egyes esetekben hyperplasiák) mellett többnyire szerepel a hypophysis, a parathyreoidea hyperfunctionáló adenomája, a pancreas részéről hasonló társulást csak 1 esetben írtak le, a feltételezett gastrinoma nem volt egyértelműen bizonyított.

A japán szerzők esetközlése ezek szerint az első az irodalomban a mellékvesekéreg és a pancreas hyperfunctionáló tumorának társulásáról. 59 éves férfiről van szó, akinek kórelőzményében 20 évvel korábban bizonyított bal oldali mellékvesekéreg tumora volt (aldosteronoma), adrenalectomiával a problémák megoldódtak, a beteg vérnyomása normalizálódott. A következő műtét 16 évvel később történt, ekkor bal oldali veserákot diagnosztizáltak és a bal vesét eltávolították. 2 évvel később idült C-típusú hepatitist észleltek és az ekkor végzett hasi ultrahangvizsgálattal gyanú merült fel arra, hogy a betegnek a pancreasában is van 2 tumora. A kiegészítő vizsgálatok igazolták is ezt a feltevést, az ekkor elvégzett immunreactiv glucagonszintje lényegesen emelkedettebb volt. A szerzők arra gondoltak, hogy vagy a korábbi vesecarcinoma metastasisairól van szó, vagy esetleg glucagont termelő egyéb endokrin tumorról. Újból műtétre került sor és ekkor a pancreasban összesen 5 tumort találtak. A műtét distalis pancreatectomiából és splenectomiából állott. Az 5 daganat valóban metastasisnak bizonyult, köztük azonban 2–3 mm-es átmérőjű glucagonomát is találtak, immunhistochemiailag a glucagonoma egyértelműen bebizonyosodott. A beteg kórházból való kibocsátása előtt az éhomi immunreactiv glucagonszint még magas, 307 pg/ml volt, 4 évvel a műtét után – a beteg teljesen tünet- és panaszmentes volt ekkor – az éhomiszint 232 pg/ml-re csökkent.

Iványi János dr.

---

63 éves beteg általános leromlással, csont-demineralizációval, hypocalcaemiával és parathormon-túlsúllyal. A pseudohypoparathyreoidismus késői megnyilvánulása. Pickenpack, A. és mtsai (Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Klinikum der Universität Regensburg): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 551.

A pseudohypoparathyreoidismus (PHP) volt az első endokrin betegség, amelyben hormonreceptor-rezisztenciát igazoltak.

63 éves férfi általános elgyengülés, lefogyás, csontfájdalmak és csökkent járóképesség miatt került a klinikára. A képalkotó vizsgáló eljárások kyphosist, régi borda-, ulna- és combnyaktörés utáni állapotot és a csontok demineralizációját jelezték. A szérumban hypocalcaemiát, magas PTH-szintet és emelkedett AP-aktivitást találtak. A vizelet phosphatürítése csökkent, bár hyperphosphataemiát nem észleltek. A 25-OH-vitamin-D_3 szintje alacsony.

Pseudohypoparathyreoidismus (PHP) diagnózist állapítottak meg és D_3-vitamint, kalciumsókat és phosphatcsökkentő étrendet adtak. A beteg állapota jelentősen javult, de közben kataraktaműtéten esett át.

A PHP klinikailag hypoparathyreoidismusban nyilvánul meg: hypocalcaemiás tetania, a haj és a köröm növekedési zavara, katarakta-képződés és extraossalis elmeszesedések, pl. a basalis ganglionokban.

A kórképet kiválthatják keringő PTH-antagonisták, strukturális receptor és jelátviteli defektusok, pl. Gs-protein, adenylatcyclase vagy protein-kinase hibák. A PHP különböző alakjainak az elkülönítésére PTH infúzió adható.

A PHP I. típusában a PTH infúzió nem okoz cAMP-emelkedést és phos-

phaturia-növekedést. A defektus az adenylatcyclase-komplex-receptor területén van. A II. típusú PHP betegben az infúzió fokozza a cAMP kiürítését a vizeletben, de nem a phosphaturiát. A szignálátvitel a cAMP-képződés után hibás.

A PHP Ia típust (Albright herediter osteodystrophia) a csökkent intracellularis cAMP-képződés okozza, de gyakran a Gs-protein aktivitása is alacsony. Multiplex endokrin funkciózavarokkal jár: törpenövés, elhízás, holdvilág-arc és brachydactylia.

PHP Ib típus: a defektus magában a PTH-receptorban van. A vesékre korlátozódik. A vesék végszerv rezisztenciája a PTH-ra. PHHP-nek nevezik. De a vázrendszerben – mint a betegünknél – a hyperparathyreoidismus tünetei mutatkoznak: hypocalcaemiás tetania, extraossalis elmeszesedések a szemlencsében (tetaniás katarakta), a basalis ganglionokban és a lágyrészekben. (Betegünknél a bétacarotin meghatározása és a gastroduodenoscopia kizárta a hypocalcaemia intestinalis malabsorptio lehetőségét.).

A PTH visszaszívja a Ca-t a distalis és gátolja a phosphat reabsorptióját a proximalis tubulusokból. Fokozza az 1-alfa-hydroxylase aktivitását, amely a 25-OH-D_3-vitamint 1,25-(OH)2-D_3-vitaminná alakítja. PTH-végszerv-rezisztenciában vagy PTH-hiányban a hypocalcaemiát és a hyperphosphataemiát a PTH phosphaturiás hatásának a kiesése okozza. A hyperphosphataemia gátolja az 1,25-(OH)2-D_3-vitamin képződését, amely csökkenti a Ca-felszívódását a bélből és annak kiszabadulását a csontból.

Bár az 1,25-(OH)2-D_3-vitamin értéke a szérumban normális volt, de a jelentősen csökkent Ca-koncentráció mellett már relatívan kevés. A 25-OH-D_3-vitamin szintje jóval a normális alatt maradt. Ezért ajánlottak D-vitamin szubsztitúciós terápiát, amelyet azonban állandóan ellenőrizni kell. A D-vitamin nemcsak a Ca, de a phosphat felszívódását is elősegíti a bélből.

Kollár Lajos dr.

Diabetológia

Elégséges-e az éhomi glucose a diabetes meghatározására? 20 európai tanulmány epidemiológiai adatai. Borch-Johnsen, K. és mtsai (Steno Diabetes Centre, Niels Steensens Vej 2, 2820 Gentofte, Denmark): Diabetológia, 1999, *42*, 647–654.

Az Amerikai Diabetes Egyesület (ADA) 1997-ben új kritériumokat javasolt a diabetes mellitus diagnosztizálására, mivel nézetük szerint számos olyan esetben, amikor az éhomi vércukorszint 7–7,8 mmol/l között volt, már előrement microvascularis szövődményeket találtak, melyek akár 3–5 évvel is megelőzhették a diabetes diagnózisának felállítását. Ezért azt javasolták, hogy a *diabetes mellitus kórismézét 7 mmol/l feletti érték esetében már mondják ki.* Bevezettek új fogalmakat is, ezek szerint normális érték < 6,1 mmol/l-es vércukorszint, a 6,1–6,9 mmol/l közé eső értékeket csökkent éhomi glucose-nak (IFG) nevezték. *Javaslataik szerint a per os cukorterhelés 2 órás értékének meghatározása nagyjából fölöslegessé válik.* Ezt az ajánlást 1998-ban a WHO is elfogadta, de a 2 órás postprandialis vércukor-meghatározást nem vetették el. Európában az amerikai ajánlásért nem túlzottan lelkesek a szakértők, a diabetes mellitus diagnózisának éhomi 7 mmol/l-es vércukor szintjét túlzottan leegyszerűsítettnek találják. Szerintük ez az egyetlen 7 mmol/l-es érték nem mindig fejezi ki a valós helyzetet és a diabetes mellitus valódi gyakoriságát.

A dán *Borch-Johnsen* által irányított európai *The DECODE Study* (**D**iabetes **E**pidemiology: **C**ollaborative analysis of **D**iagnostic Criteria in **E**urope) 10 ország 17 intézetéből végzett vizsgálatokat közel 30 000 egyénen annak eldöntésére, hogy az éhomi vércukorszint után 75 g glucose-zal végzett terhelés utáni 2 órás értékek alapján hogyan alakul a diabetes mellitus és a csökkent glucosetolerancia, valamint az új kritérium szerint a csökkent éhomi glucosetoleráns egyének aránya. A vizsgáltak között diabetes mellitus előzetesen nem volt ismert. Ellenőrizték a résztvevők testtömeg indexét, systolés és diastolés vérnyomását, cholesterin szintjét és a dohányzók arányát. A glucose-meghatározások különböző vérvételekkel történtek, a kapott értékeket próbálták plazma értékekre átszámítani. Izlandban is történt közel 20 000 egyénen terheléses vércukorvizsgálat, azonban ez 50 g-mal történt, az így kapott adatokat a szervezők külön említik.

Nőkön az átlagos éhomi vércukorszint 5,8 mmol/l volt, férfiaknál ugyanez 6,4 mmol/l. Ha csak az éhomi glucose értékét tekintették volna a vizsgálatokat irányítók, akkor a *cukorterhelés nélkül 31%-ban nem derült volna ki a diabetes,* mert az éhomi vércukorszint több, mint 50%-ban kevesebb volt 7 mmol/l-nél. Ha a kétórás terheléses vércukorszint alapján értékelték a csökkent glucose-toleranciát, az éhomi vércukorszintek 70%-ban normálisak voltak, míg 23%-ban az éhomi értékek a csökkent éhomi glucose tartományba estek. Az induló vércukorszinteket nagyban befolyásolta a vizsgáltak obesitasa.

Ezen eredményekre való hivatkozással az európai vizsgálócsoport nem ismeri el, hogy a diabetes mellitus meghatározására elégséges az egyetlen éhomi 7 mmol/l-es vércukorszint érték, az általuk talált eltérések is bizonyítják, hogy a cukorterhelés utáni 2 órás szint meghatározására a továbbiakban is szükség van.

Iványi János dr.

Összefüggés az éhomi vércukorszint és a haemoglobin A1C értéke között. (Potenciálisan fals pozitív diagnózis az új diagnosztikus kritériumok alapján minősített 2. típusú diabetes mellitus esetén.) Davidson, M. B. és mtsai (Charles R. Drew University of Medicine and Science, St. Los Angeles, USA): JAMA, 1999, *218*, 1203–1210.

A szerzők az új klasszifikáció szerint cukorbetegnek minősített betegcsoport HbA1C értékeinek „eloszlását" hasonlították össze a revideált diagnosztikus kritériumok alapján normálisnak minősített populáció HbA1C megfelelő adataival.

A tanulmány két alappillére: I. „The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III.)" study, 2836 esetet vizsgált, a betegek át lag HbA1C értéke 4,4–6,1%-ig terjedt. II. Meta-Analysis Research-Group (MRG) 10 vizsgálatsorozata az éhomi plazma glükóz és HbA1C egyidejű mérésével történt és a 11 276 beteg megvizsgálása során az átlag HbA1C 3,9 és 6,3% között volt.

Az Expert Committee (EC) on the Diagnosis and Classification of Dia-

betes mellitus, ADA (American Diabetes Assotiation) az új diagnosztikus kritériumok alapján az FPG (éhomi plazma vércukor) küszöbértékét alacsonyabb szinten állapítja meg (7–7,7 mmol/l között), az impaired FPG értékét pedig 6,1–6,6 mmol/l tartományban ajánlotta, a normál „nem diabeteses" populatióban az FPG az újabb beosztási szempont segítségével 6,1 mmol/l alatti értéket mutat.

Az *„új FPG kritérium"* alapján vizsgált betegekben a NHANES tanulmányban a betegek 60,9, az MRG tanulmányokban pedig a betegek 59,6%-a mutatott normális HbA1C értéket, enyhén emelkedett volt a HbA1C érték 35,8% (NHANES tanulmány), illetve 32,8%-ban (MRG tanulmány), magasabb HbA1C értéket pedig 3,4% (NHANES tanulmány), illetve 7,4% (MRG tanulmány) arányban találtak.

A *„régi FPG kritérium"* alapján a HbA1C 18,6%, illetve 16,7% arányban volt normális, 32,5%, ill. 21,0% enyhén emelkedett és végül a diabeteses betegek 48,9%, ill. 62,3%-a rendelkezett magasabb HbA1C értékkel. Az újonnan diabeteses csoportnak minősítettek „táborában" a magasabb HbA1C értéket mutató betegek „prevalenciája" növekedett az újonnan normálisnak vélt (ajánlott) populációhoz képest. Az átlag HbA1C értékek a retinopathia incidenciájának növekedésével egyidejűleg hirtelen nagymértékű növekedést mutattak és ezt a tendenciát az évekkel ezelőtt elvégzett egyiptomi (1018 személy) és a Pima indiánokra vonatkozó (960 személy) tanulmány is egyértelműen igazolta.

A szerzők úgy vélik, hogy a 7,8 mmol/l FPG koncentráció alatt nem szerencsés a diabetes diagnózist „kinyilvánítani", hacsak nem jelentős HbA1C emelkedés húzódik meg a háttérben. Mindezt azért gondolják, mert az új, szigorúbb minősítési kritériumok megnövelhetik a potenciálisan fals pozitív esetek számát a 2. típusú cukorbetegek csoportjában. Ugyanakkor az USA-ban ténylegesen közel 8×-os nagyságrendben számszerűsíthető az a nehézség, amit a cukorbetegségben szenvedők kénytelenek „eltűrni" a megfelelő Egészségügyi Biztosítás, a megfelelő munka/foglalkoztatottság, a munkahely megtartása és rendezett szociopszichológiai körülmények megszerzése, illetőleg fenntartása során.

Elfogadható alternatívának kínálkozik a cukorbetegek eddigieknél koraibb „intervenciója", a preventív lehetőségek erőteljesebb kiaknázása (diéta, testmozgás) anélkül, hogy a szigorú kritériumok alapján, az álpozitív diabetes mellitus diagnózis esetek számának fokozásával alárendelnénk a betegek bizonyos számát az előzőekben részletezett társadalompolitikai hátrányoknak. Mindebben segítséget nyújthat az FPG és a HbA1C egyidejű mérése alapján történő diagnózis, ahol az FPG értéke 6,1–7,7 között van.

(A jelenleg részletezett, keresztmetszeti és populációra adaptált tanulmányok azonban nem voltak képesek hosszú távra „kivetíthető" összefüggést igazolni a HbA1C és a microvascularis szövődmények között.)

Tóth Lajos Kázmér dr.

A glucometabolicus helyzet felvételekor: fontos kockázati markere a mortalitásnak hagyományosan kezelt diabetes mellitusban és heveny myocardialis infarctusban szenvedő betegeken. Malmberg, K. és mtsai (Dept. of Cardiol., Karolinska Hosp. S-171 76 Stockholm, Sweden): Circulation, 1999, *99*, 2626–2632.

A DIGAMI tanulmány (Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) svéd szerzői 1995-től 3 éven át közölték eredményeiket diabeteses betegek heveny myocardialis infarctusában végzett 24 órás insulin-glucose infusiós és legalább 3 hónapon keresztül naponta többször adott insulinkezelés túlélésre gyakorolt hatását illetően.

Eredetileg 1240 heveny myocardialis infarctusra gyanús betegből 620-at válogattak ki a további vizsgálatok céljaira. Közülük 306 beteg részesült az infarctus igazolását követően 24 órán át insulin-glucose infusióban, majd ugyanezen betegek a továbbiakban legalább 3 hónapon keresztül napi insulin adagjukat többszöri elosztásban kapták. A 314 főből álló kontrollcsoport antidiabetikus terápiáján nem változtattak. Thrombolysist és β-blokkolókat az ellenjavallatok kizárása után indítottak. A betegek sorsát meghatározott időközökben figyelték, jelen közleményben az átlagosan 3,4 éves nyomon követésről számolnak be. A tanulmány indításakor a randomizáltan kialakított 2 csoport klinikai jellemzőiben csak annyi volt a különbség, hogy a glucose-infusiós kezelésben részesültek 24 órás és az intézetből kibocsátáskor mért vércukorszintje significansan alacsonyabb volt, mint a kontrolloké.

Az átlagosan 3,4 éves nyomon követési idő során az *intenzív insulinnal kezelt csoportban 102 beteg* (33%), *a kontrollok közül 138* (44%) *halt meg*, a különbség significans. A magasabb halálozást előrejelző tényezők közül az idősebb életkor, az előzetes szívelégtelenség, a diabetes tartama, továbbá a felvételi magasabb vércukor- és HbA_{1C}-szint valamennyi betegre jellemző volt, míg az előzetesen elszenvedett heveny szívinfarctus, a hypertonia, a dohányzás és a nem szerepe nem volt meghatározó a beteg sorsát illetően. *Azon betegek további sorsa volt megnyugtatóbb, akiknek a felvételi emelkedettebb vércukor- és HbA_{1C}-szintje az intenzív insulinkezelés során lényegesen alacsonyabb lett, mint a kontrolloké.* Ami a kiegészítő kezelést illeti, a β-blokkolók a kontrollok túlélését javították, ezzel szemben a thrombolysis az intenzív insulinkezelésben részesültek esetében volt lényegesen hatásosabb. ACE-inhibitorok esetében a későbbi mortalitási arányok nem különböztek jelentősebben a 2 csoportban.

A tartós követés eredményei megerősítették a szerzők elképzelését, mely szerint diabeteses betegek heveny myocardialis infarctusa prognosis szempontjából akkor kedvezőbb, ha a betegek szénhidrát-anyagcseréjét az infarctus felléptétől számítva azonnal optimális szintre igyekszenek beállítani és ezt a szintet a továbbiakban is tartani.

Iványi János dr.

Diétával, sulfonylureával, metforminnal vagy insulinnal kezelt 2. típusú diabeteses betegek szénhidrát-anyagcsere-kontrollja. Progresszív igény a multiplex terápiára (UKPDS 49). Turner, R. C. és mtsai (UKPDS Study Group, Diab. Res. Labor, Radcliffe Infirmary, Woodstock Rd., Oxford, England OX2 6HE): JAMA, 1999, *281*, 2005–2012.

A 2. típusú diabeteses betegekkel kapcsolatos eddigi legnagyobb diétás és gyógyszeres tanulmány, az UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) már befejeződött, de még nyilván hosszú időn keresztül lesznek észrevételek vele kapcsolatban. A csoportot összefogó *Turner és mtsai* jelen közleményükben azt a problémát taglalják, amely a tanulmány befejeztekor már nyilvánvaló volt, nevezetesen *9 év alatt mindenfajta gyógyszeres kezelés mellett a célkitűzésként megkövetelt 7,8 mmol/l-nél alacsonyabb éhomi vércukorszint egyformán emelkedő tendenciát mutatott.* Ez az eredmény többek között azért is elszomorító volt, mert időközben *beigazolódott az az állítás, mely szerint a microvascularis komplikációk progressziójának késleltetése csak akkor várható, ha sikerül az éhomi vércukorszintet tartósan 7,8 mmol/l alatt tartani.*

Az UKPDS vezetői a jelen tanulmányban arról számolnak be, hogy *3, 6 és 9 éves nyomon követés során a beiktatott terápiára (monoterápiára) hogyan alakult az éhomi vércukorszint és a HbA_{1C}-értéke.* Mint ismeretes, a különböző gyógyszeres beavatkozás az indítástól számítva 3 hónap múlva történt, amikor az eredetileg javasolt alacsony zsír-, magas szénhidrát- és magas rostdiétát tartalmazó étrend hatására a betegek jelentős részében az éhomi vércukorszint magasabb volt, mint 15 mmol/l. Azok az egyének, akiknek az éhomi vércukorszintjük továbbra is a megkívánt, ideálisnak tekintett 6 mmol/l-nél nem volt több, a diétás kezelést folytatták, a többiek viszont sulfonylurea-készítményeket (chlorpropamid, glyburid) kaptak, az elhízottak pedig metformint. Az eleve insulinra szoruló betegek előbb csak elhúzódó hatású isophane insulint kaptak egyszer naponta 14 E mennyiségben. Abban az esetben, ha ezzel a kívánt éhomi vércukorszintet nem tudták biztosítani, gyorshatású insulint is beiktattak.

Elsősorban az éhomi vércukorszint és a HbA_{1C}-értékeit elemezték a nyomon követés 3., 6. és 9. évében. Sajnos, az említett gyógyszerek adagját egyre emelni kellett egészen a maximális adagig. Így pl. az indulástól számítva az insulin átlagos napi adagja már 24 E volt, elhízottakon pedig 53 E. Diétával, mint monoterápiával 9 év múlva már csak 8%-ban, insulinnal 42%-ban és sulfonylureákkal 24%-ban lehetett az éhomi vércukorszintet 7,8 mmol/l alatt tartani, a HbA_{1C}-szintekre vonatkozóan (7% alatt) ugyanilyen sorrendben 9%, 28% és 24% volt ez az arány. De a metforminkezeléssel sem sikerült jobb eredményeket elérni az eleve elhízottak kezelésében, a megkövetelt vércukorszintet 18%-ban, a HbA_{1C}-szintet 13%-ban lehetett biztosítani. A tapasztalat szerint a fiatalabb és a jelentősen elhízott, valamint a fokozottabb hyperglycaemiás egyéneken volt az alkalmazott terápia hatása kevésbé kedvező. Monoterápiával 3 év után a betegek kb. 50%-ában már nem lehetett biztosítani a megkívánt optimális szénhidrátanyagcsere-kontrollt, 9 év után pedig már csak 25%-ban volt biztosítható a monoterápia eredményessége. Ezek az adatok azt bizonyítják, hogy a 2. típusú diabeteses betegek többsége multiplex terápiára szorul.

Iványi János dr.

Szülészet és nőgyógyászat

Egy sor vélemény a szülészet és nőgyógyászat tájáról. Charivari, Contemp. Rev. Obstet. Gynecol., 1997, *42*, 156.

Marrakesh. A szerző, aki Karmester kettőnek nevezi magát, sokat tud a Casablanca című filmről, de sohasem fáradt annyira, hogy ismét meg ne nézze. Mikor nemrég a casablancai repülőtéren volt, mint átutazó, szomorúan észlelte, hogy nem volt ott a légcsavaros Dakota repülőgép. A szerző Marrakeshba az „Anyai halálozás" első világkongresszusára igyekezett. A kongresszust a jeruzsálemi Winstein Daniel professzor szervezte a New York-i Cornell Egyetemmel társulva. Néhány küldött megfigyelte, hogy a város kevésbé érdeklődő olyan problémára; amely főleg a szegény világot sújtja. *Weinstein professzor* a megnyitójában rámutatott, hogy kevés segítséget kapott a kommerciális és a politikai szervezetektől. A szerző is megállapította, hogy a kongresszusok pazarló pénzösszegei fordítva arányosak a klinikai fontosságukkal. A gyógyszergyárak csak a kommerciálisan hasznos betegségek iránt érdeklődnek. Az anyai mortalitás problémája pedig a fejlődő országokban nem ilyen.

Sziklás-hegység (Rocky Mountain) láz. Szoros kapcsolat van Skócia és Kanada között. A skót pionírok előnyben részesítették a távoli területeket és a Yukon vad részeit. Banff hegyi városban kombinálták a postgraduális továbbképzést és a téli sportokat. A szerző az előbbire korlátozta magát, mivel 1972-ben már élvezte ezt és nem kívánta megismételni.

Frank Hytten puerperiuma. Hytten professzor neve jól ismert, mint a Br. J. Obstet. Gynaecol. volt főszerkesztője és a „Terhesség Élettana" standard kézikönyv első szerzője. A Northwick Park Klinikai Kutató Központ Perinatalis Medicina Részleg vezetője volt, most hogy hivatalosan nyugdíjba ment, új könyvet publikált „The Clinicial Physiology of the Puerperium" címmel. 15 éven át követte az irodalmat és feltűnően sok hiányosságot talált. Elkápráztató bevezetésben határozta meg a gyermekágyat. Az első fejezet a klinikai kezelés, majd rendszeresen halad, a pszichológiával és a szexualitással fejezve be a könyvet. A könyv hivatalosan 1995-ben jelent meg, de a szülészek csak most figyeltek fel rá. Ez a késlekedés lehet, hogy abból az érzésből fakadt, hogy az élettant már teljesen kikutatták évekkel ezelőtt és számunkra már nincs mondanivalója. Most azonban kiderült, hogy klinikai szempontból milyen sokat semmibe vettünk. A könyv megérkezése 15 éves terhesség után időszerű. A legtöbb szülész nyugdíjas idejét szabad időnek tekinti. Frank Hyttent azonban erősebb anyagból gyúrták és a nyugdíjaskorban egy újabb standard könyvet produkált, ahelyett, hogy rózsákat metszett volna ebben az időben.

Emlő újság. Sok országban a nőgyógyászok felelőssége az emlőbetegségek kezelése, de nem úgy Britanniában. A szerzőt betegei néha mastalgiás panaszokkal keresik fel, de ez rendszerint csak premenstruációs szindróma része. A Karmesternek az az érzése, hogy az emlőproblémák kihagyása nem szolgálja a nők érdekeit. Kielben egy emlőszövet endokrinológiai tanácskozáson megállapították, hogy az alapkérdések tisztázására még sok kutatás szükséges. Szükségtelen kutatások is folynak. Megállapították, hogy a korai vetélés nem befolyásolja a nők rizikóját az emlőrákra. Újabb vizsgálatok

arra utalnak, hogy az abortus növeli az emlőrák kockázatát. Dán kutatók ezzel szemben véglegesen megerősítették, hogy nem növeli a rizikót.

Egy közleményben megállapították, hogy az Egyesült Államokban kétmillió nőnek van emlőimplantátuma. Ez soknak hangzik, de csak az összes női lakos 1%-át teszi ki, kevesebb mint a Baywatch film nézői hiszik. Ez így is szörnyű sok plasztikai sebészi bevatkozás. Egy közlemény 749 emlőimplantátumról számolt be: 532 kozmetikai célból, 125 rák miatt végzett mastectomia után és 92 profilaktikus mastectomia után. A szerző meglepődött az utóbbi csoport nagysága miatt és kiábrándítónak találta, hogy a legtöbb szövődmény a rák miatti műtét utáni implantációknál következett be.

Vissza az ágyhoz. A Karmester folytatja az ágymelletti oktatás tradícióját, a széles körben hirdetett nézettel szemben, hogy az már elavult.

Hirdetések. Feltűnő a hirdetések eltérő volta a különböző országokban. A legtöbb hirdetés Britanniában és másutt is a realitástól teljesen eltávolodott és csupán a reklámírás divatját tükrözi és nem a nemzet pszichéje közti mély különbséget. Szórakoztató az európai és az amerikai szülészeti és nőgyógyászati folyóiratok hirdetéseinek összehasonlítása. Az európai hirdetések modelljei kevesebb ruhát viselnek, mint a britek, talán mivel a környező hőmérséklet a Földközi-tenger körül melegebb (vagy talán a kontinentális nőgyógyászoknak professzionális az érdeklődésük az emlők iránt). Az amerikai orvosi hirdetésekben az ezüsthajú orvosra egy attraktív nő bizakodva néz. A brit hirdetések célratörése szigorú. Szerző emlékszik egy régebbi amerikai fertilitás gyógyszerhirdetésre. Az aggódó házaspár egy heroikus doktorra néz és felette a szöveg: Ön az ő egyetlen reményük. Ez jó diapozitív lenne egy előadáshoz, de valószínűleg kevés gyógyszert tudna eladni a szerény briteknek.

Jakobovits Antal dr.

1611 plexus brachialis sérüléshez társuló rizikótényezők. Gilbert, W. M. és mtsai (4860 Y Street, Suite 2500, Sacramento, CA 95817, USA): Obstet. Gynecol., 1999, *93*, 536.

A szerzők Kalifornia államban 2 év alatt 1 094 298 nyilvántartott szülésből 1611 (0,15%) plexus brachialis sérülést találtak. A plexus brachialis sérülés kockázata nagyobb fogó, szívófogó alkalmazása után. Hatvan (0,03%) esetben császármetszés után következett be a sérülés. A plexus brachialis sérülése leggyakoribban cukorbeteg anyák makroszómiás (>4500 g-os) újszülötteiben, asszisztált hüvelyi szülések után (7,8%) fordul elő. Az újszülöttek testsúlyának növekedésével egyre gyakoribb a váll dystocia és a plexus brachialis sérülése: 2,5–3,5 kg-os újszülöttek plexus brachialis sérülése 22%-ban társult váll dystociával, a 4,5 kg-nál súlyosabbaké pedig 74%-ban. Átlagosan a plexus brachialis sérülések 53%-ában fordult elő váll dystocia. A plexus brachialis sérülésével kapcsolatosan a születési asphyxia minden típusa gyakoribb.

A plexus brachialis sérülések bekövetkezése kevésbé érhető kis, vagy normális súlyú újszülöttekben. Ezzel szemben gyakoribb fekvési és egyéb rendellenességekben. A plexus brachialis sérülésekben szenvedő újszülöttek 15%-ában sem váll dystocia, sem a magzat elhelyezkedésének a rendellenessége nem volt kimutatható, ez arra utal, hogy más oka is lehetséges a kórképnek.

Felmerül a nehéz kérdés, hogyan előzhető meg a plexus brachialis sérülése. Az újszülöttek legveszélyeztetettebb csoportjának a 4,5 kg-nál súlyosabb, diabeteses anyák újszülöttei asszisztált hüvelyi szüléseinek 92%-ában nem következett be plexus brachialis sérülés, tehát szükségtelen lett volna a császármetszés. A magzati súlybecslés pontatlansága miatt rossz a veszélyeztetett magzatok kimutatása. Számos szülészeti tényező: makroszómia, diabetes, fogó-, szívófogó műtét, kövérség, elhúzódó szülés társul plexus brachialis sérüléssel, de megbízhatatlan annak megjóslása, hogy melyik újszülött fog plexus brachialis sérülésben szenvedni.

A plexus brachialis sérülések nagy többsége fél éven belül következmények nélkül oldódik. Plexus brachialis kapcsán az újszülött-morbiditás: enyhe és súlyos születési asphyxia és a subarachnoidealis vérzés gyakoribb.

A szerzők vizsgálatai azt mutatták, hogy a plexus brachialis sérülésnek potenciálisan számos oka lehet.

Jakobovits Antal dr.

A korai diasztolés incisura kimutatásának megbízhatósága méhartéria Doppler-velocimetriával. Farrell, T. és mtsai (Chien P. F. W.: Ninewells Hospital, Dundee DD1 9SY, Skócia): Br. J. Obstet. Gynaecol., 1998, *105*, 1308.

A praeeclampsia továbbra is vezető oka az anyai és magzati perinatalis morbiditásnak és halálozásnak. Az uteroplacentaris ágy nagy érellenállását jelzik a visszavert nagy amplitúdójú hullámok, amelyek a véráramlás fokozott ellenállását, vagy a korai incisurát eredményezik. Több szerző szerint az arteria uterina véráramlási sebességi hullámformáinak incisurája nagyobb szenzitivitású, mint a különböző ellenállást mérő indexek egyedül.

A szerzők 1371 arteria uterina párost vizsgáltak Doppler-szonográfiával. Egyoldali incisurát észleltek 307 (22,4%) és nem észleltek 929 (67,8%) terhességben. Mindkét oldali arteria uterinában 105 (7,6%) esetben figyeltek meg incisurát, 1174 (85,6%) terhes arteria uterinájában incisurát nem láttak.

Jelenleg még vita tárgyát képezi, hogy vajon az incisura társul-e kedvezőtlen tehességi kimenetellel, mint a praeeclampsia, retardált magzati növekedés, koraszülés, vagy perinatalis elhalás. A méhartéria véráramlási sebességi hullámformáinak incisurájának vizsgálata nem támasztja alá e módszer rutin alkalmazását.

Jakobovits Antal dr.

A kettes ikerterhesség epidemiológiája. Campbell, D. M. (Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Aberdeen, Foreshill, Aberdeen AB25 2ZL, Skócia): Curr. Obstet. Gynaecol., 1998, *8*, 126.

Az ikereket szült asszonyoknak magasabb mind a folliculusstimuláló, mind a luteinizáló hormon szintje. Superfecundatiós az olyan dizygota iker, aki azonos ciklusban, de különböző időpontban történt közösülésből fertilizálódott. Superfoetatio egy második megtermékenyített pete beágyazódása a már legkevesebb 1 hónapos terhes méhben. Embernél ez még nem bizonyított.

Monozygota ikrek a megtermékenyített zygota 1–3 napos fejlődési stádiumában osztódtak, tökéletesen ket-

tőződnek és el nem különíthetők a dizygota placentatiótól. Ha a kettéválás a 4–7. napon történik, egyetlen blastocysta implantálódik egyetlen chorionnal és két amnionnal. A 8–12. napon történő szeparálódás monochorialis és monoamnialis monozygota ikreket eredményez. Végül a 12. napon túli osztódás összenőtt ikreket hoz létre. Az összes kettes ikerpár $^1/_3$-a a nyugat-európai eredetűekben vegyes nemű.

A monochorialis ikrek lepényeiben majdnem mindig vannak anastomosisok a két magzat keringése között. A Weinberg-féle szabály: a dizygota párok száma = vegyes nemű párok kétszeresével és így a monozygoták száma = a párok teljes száma mínusz az eltérő nemű párok kétszerese.

Az ikerfogamzások a terhesség legelején talán 75%-os gyakorisággal felszívódnak, eltűnnek. Feltételezhető, hogy több ikerembryo vetélődik el a terhesség elején, mint szinguláris. A dizygota ikerszülések száma világszerte csökken, míg a monozygotáké relatíve állandó. Azután a dizygota ikrek száma gyarapodott, valószínűleg az asszisztált reprodukció következtében, bár 1974 és 1986 között a monozygoták száma is növekedett Finnországban. Egyébként a monozygoták aránya 3,5:1000 szülés. Egyes helyeken az ikrek gyakoribbak: Norvégia hegyi falvaiban, az Aland-szigeteken, a belső Hebridákban és Dél-Brazília egy kis falujában. Az Egyesült Államokban a néger ikrek gyakrabbak a fehéreknél, de sokkal ritkább, mint Nyugat-Afrikában. Az ikergyakoriság 1000 szülésre számítva a feketék között 13,2, a fehérek között 10,05 és az ázsiaiak között 7,18. Koreában, Thaiföldön és Vietnámban nagyon ritka az ikerszülés. Évszak szerint az ikerszülések csúcsa május, június és december, a legritkább februárban és szeptemberben.

A monozygota ikrek keletkezése anyai vonalon örökletes, svéd adatok szerint a dizygota is, bár az előidéző ok egymástól független lehet. A 35–39 éves nők gyakrabban szülnek ikreket. A magasabb nők hasonlóképpen. Az ikerszülés gyakoribb a házasság első 3 hónapjában fogamzottak között, a gyakrabban közösülő párokban és azoknál, akik a terhességet megelőzően szájon át szedhető fogamzásgátlókat szedtek.

Jakobovits Antal dr.

Az ikerterhességek kezelése. Hanretty, K. P. (Department of Obstetrics Queen Mother's Hospital, Yorkhill, Glasgow G38SJ, Skócia): Curr. Obstet. Gynaecol., 1998, *8*, 135.

Az ikerterheseknek gyakran van hüvelyi vérzésük az első trimeszterben. A dichorialis placentatio kockázata nagyobb a 14. hét előtti időszakban, a monochorialisoké viszont a 14–24. hét között.

A fenyegető vetélést és a hyperemesist úgy kell kezelni, mint a szinguláris tehességben. A hármas ikrek 2 héttel előbb születnek, mint a kettesek és gyakoribbak a terhességi szövődmények. A hármas ikrek 24%-a a 32. hét előtt születik. A spontán dizygota ikrek gyakorisága az anyai korral nő. Az aneuploidia rizikója kettes ikrekben 31 éves korban megközelítőleg eléri a szingulárisok 35 éves korban tapasztalt gyakoriságát. A szelektív foetocidium nem csökkenti a koraszülés kockázatát a fejlődési rendellenességgel társultan és növelheti a koraszülés rizikóját a túlélőben. A retardált magzati növekedés gyakoribb.

A szonográfiás vizsgálatot 18 hetes korban kell fejlődési rendellenesség irányában végezni. A 24. héten kezdődik a korai következményes oligo/polyhydramnion, azután következik a haskörfogatmérés és 4 hetenként a cervix állapotának becslése a 36. hétig. Az ikrek születési súlyának 25%-os különbsége 10%-ban fordul elő. A növekedési diszkordancia 3 gyakori társulása: magzati anomália, csak az egyik magzat retardációja és a következményes polyhydramnion-oligohydramnion, beleértve az iker-iker transzfúziós szindrómát. Utóbbi esetben gyakori szonográfiás lelet a magzatok közti jelentős nagyságbeli különbség, a kisebb iker méhfalhoz vagy a lepényhez szorításával. A korai kezdetű transzfúziós szindrómában a magzatok 89%-a lány volt. A magzatvíz mennyiségének csökkentése javít az uteroplacentaris perfúzión mindkét magzatban.

Az újszülött-halálozás fő oka a koraszülöttség. A kettes ikrek átlagos terhességi tartama 245 nap, a hármasoké 231 és a négyeseké 203 nap. A méhnyakcsatorna hossza kimutathatja a 37. hét előtti szülés veszélyét. A fibronectin 18-szoros növekedése a terhesség 28. hetében a koraszülés fokozott veszélyét jelzi.

Jakobovits Antal dr.

A császármetszés rizikótényezői terminus közeli ikerterhességekben. Grobman, W. A. és mtsai (333 East Superior Street, Suite 410, Chicago IL 60611, USA): Obstet. Gynecol., 1998, *92*, 940.

A szerzők intézetükben 1993. január és 1995. december között 134, legalább a terhesség 36. hetét betöltött ikerterhes szülését vizsgálták át. A 190 kettes ikerterhes közül 53 (27,9%) császármetszéssel szült, a szülőtevékenység megindulása előtt, 3 (1,6%) esetben csak a második ikert hozták világra császármetszéssel. A maradék 134 ikerterhes, aki a 36. hetet betöltötte és hüvelyen át szült, kontrollként szolgált. A császármetszések javallata: 15 (60%) esetben a tágulás leállása, 7 (28%) az elölfekvő rész leszállásának hiánya és 3 (12%) esetben kóros szívműködési frekvencia volt. A nulliparák szignifikánsan gyakrabban szültek császármetszéssel. A sectiós csoportban szignifikánsan gyakoribb volt az epiduralis érzéstelenítés, a maximális oxytocin infúzió, praeeclampsiában a profilaxisnak adott magnézium, a két magzat 5500 g-ot meghaladó súlya. A szerzők megítélése szerint az epiduralis analgesia időzítése a császármetszés módosítható rizikófaktora a terminus közeli ikerterhesek szülésében.

Jakobovits Antal dr.

Az ikerterhességek gyermekgyógyászati jelentősége. Jain, A., Marlow, N. (Division of Child Health, School of Human Development, Queen's Medical Centre, Nottingham NG7 2UH, Anglia): Curr. Obstet. Gynaecol., 1998, *8*, 147.

Az ikerterhességnek örülnek a fertilis és infertilis szülők, de hogy mit jelent az, az orvosi gondozást és a családi életstílust illetőleg, gyakran alábecsülik. Az orvosoknak és gondozóknak csak kis köre járatos teljes mértékben az ikerterhességek gondozásában. Az ikerterhességek 1996-ban csak az összes szülés 1,4%-át tették ki. Ezek

9,7%-a kettes, 2,9%-a hármas és 0,1%-a négyes és többes iker volt. A kettes ikrek átlagos aránya 1938 és 1955 között 12,3:1000 volt, 1950-ben 12,8:1000-re emelkedett, később csökkent és 1976-ban 9,5:1000 lett. 1985-től 11 éven át évente 22%-kal nőtt és 1996-ban elérte a 13,4:1000-et. A hármas ikrek rátája 0,1:1000-ről 0,4:1000-re, azaz ugyanabban a periódusban 65%-kal nőtt. A multiplex szülések gyakrabbak az idősebb anyákban. 1985-ben a 20 évesnél fiatalabbakban 5,6:1000, a 20–24 évesekben 8,7:1000, a 25–29 évesekben 10,5:1000, a 30–34 évesekben 13,0:1000 és 35 éven felül 15,6:1000 az ikerszülés. Tíz évvel később 1995-ben minden korcsoportban nőtt az arány, most már 12%, 13%, 22%, 23% vs. 24%-ra.

Ausztráliában 1990-ben a hármas és többes szülések rátája 109:1000, aminek 42%-a in vitro fertilisatióval (IVF) vagy gameta intrafallopian transferrel (GIFT) társult. Az Egyesült Királyságban 156 hármas, 12 négyes és 1 ötös ikerszülésből 31% természetes, 34% petefészek-stimulatio, 24% IVF és 11% GIFT fogamzás volt. Minden négyes és ötös iker asszisztált reprodukció eredménye volt.

A spontán embrióredukciók majdnem 90%-a a terhesség első 7 hetében következett be. A szinguláris halvaszülések rátája 1991-ben 14,4:1000, a kettes ikreké 3,2-szer és a négyeseké 4,4-szer nagyobb. 1995-ben ezek az arányok 5,6 és 8,3-szor nagyobbak. A legnagyobb aránytalanság az újszülötthalálozásban van: a kettes ikrek rátája 7-szer, a hármasoké 23,3-szor nagyobb, mint a szingulárisoké. Az iker újszülött halálozás 50%-os csökkentése ellenére 1975 és 1991 között a multiplex szülések mortalitása még mindig hatszor nagyobb, mint a szingulárisoké. 1991-ben a multiplex szülések az összes szülés 2,5%-át tették ki, de a halvaszülések 8%-át, az újszülött halálozásnak 17%-át és az azutáni halálozás 7%-át. A halálozási ráta következetesen nagyobb az azonos nemű ikerpárokban, mint a vegyes neműekben, amelyekben a fiúk kilátásai rosszabbak, mint a lányoké.

A multiplex szülések gyakoribb morbiditásának és halálozásának legfontosabb oka a kis születési súly, a koraszülöttséggel kombinálva. A többmagzatos születések korábban következnek be, mint a kettes ikreké, a kettesek viszont korábban, mint a szingulárisok. Az angol nemzeti adatok szerint a szinguláris szülések bekövetkezésének átlagos középértéke a terhesség 40. hete, a kettes ikreké a 37. és a hármasoké a 33. hét. A hármas és többmagzatos szülések $^1/_4$ része a 30. hét előtt következik be. A monozygota kettes ikerterhességek rövidebb ideig tartanak, mint a dizygota gestatiók, lehetséges, hogy a gyengébb lepényfunkció miatt.

A kis (< 2500 g) születési súlyú magzatok gyakrabban fordulnak elő multiplex ikreknél, mint a szingulárisoknál és a gyakoriság a magzatok számával nő. A szinguláris újszülöttek átlagos súlya 3300 g, a kettes ikreké 2500 g, a hármasoké 1800 g, a négyeseké 1500 g. A morbiditás fő oka a koraszülöttség, gyakoribb a respiratiós distress szindróma, kamrai vérzés és periventricularis leukomalacia. A fejlődési rendellenességek ötször gyakrabban konkordánsok a monozygotákban, mint a dizygotákban. Az iker-iker transzfúzió a monochorialis ikrek közel 20%-ában fordul elő.

A hármas és többes ikrek 40%-át kellett újszülött intenzív osztályra helyezni. Az intenzív gondozás és a koraszülöttség problémái, az elhúzódó mesterséges táplálás további stresst jelentenek az anyára, aki fél, hogy nem lesz képes a szoptatásra, holott az anyatejtermelése a szükséglettel nő. Az anyákat bátorítani kell a szoptatásra. A kifejt anyatejet éjszaka üvegből lehet adni, ez megkönnyítheti az anya éjszakai pihenését. A multiplex szülések jelentős gazdasági megterhelést jelentenek.

Hosszú távon az agykárosodások képeznek gondot. Szinguláris újszülöttekben a gyakoriság 2,3:1000, kettes ikrekben 12,6:1000, hármasokban 44,8:1000. Az azonos születési súlycsoportokat figyelembe véve azonban az agykárosodások hasonlók a 2500 g alatti szinguláris és multiplex ikreknél.

Jakobovits Antal dr.

A befelé fordult és nem kiemelkedő emlőbimbók gyakorisága antenatálisan szoptatni szándékozó nőkben. Alexander, J. M., Campbell, M. J. (10 Merdon Close, Chandler's Ford, Eastleigh, Hants S053 IEF, Egyesült Királyság): Breast, 1997, *6*, 72.

A sikeres szoptatáshoz szükség van a megfelelően elongált emlőbimbóra. Ebben nemcsak a bimbó, hanem a bimbóudvar jelentős része is részt vesz. A nem kiemelkedő bimbó problémát jelent a szoptatásnál. A szerzők befelé fordultnak tekintették, ha a bimbó az udvar szintje alatt volt, kráterszerűen. Ha a bimbó nem volt befelé fordult, a hüvelyk- és a mutatóujj közé fogva az alapnál megnyomták. A bimbóudvar szintje fölé fél cm-re kiemelekdő bimbót már elfogadhatónak ítélték.

A szerzők 3006 asszony közül 295 (9,8%) bimbóját találták befelé fordultnak, vagy nem kiemelkedőnek. A többször szültek befelé fordult, vagy ki nem emelkedő bimbóinak gyakorisága a terhesség korával csökkent, függetlenül attól, hogy szoptatott vagy nem. Akik azelőtt nem szoptattak, 2,4-szer valószínűbb volt, hogy befelé fordult vagy ki nem emelkedő bimbójuk volt. A növekvő életkorral szintén csökken az egy vagy kétoldali nem kiemelkedő bimbók gyakorisága. Három tényező van, ami csökkenti a befelé fordult vagy ki nem emelkedő bimbók gyakoriságát: a növekvő terhességi kor, a növekvő életkor és a megelőző szoptatás. Jelentős kapcsolat van a két oldal között, ha az egyik oldalon kiemelkedik a bimbó, a másik oldali is valószínűleg. A nem kiemelkedő bimbó valószínűbb, hogy kiemelkedő lesz, mint fordítva (McNemar-féle teszt). Terhesség folyamán a kiemelkedés javulhat.

Jakobovits Antal dr.

A carotis és méhartéria véráramlás ellenállásának randomizált összehasonlítása orális és transdermalis hormonpótlás alatt. Cacciatore, B. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Haartmaninkatu 2, FIN-00290 Helsinki, Finnország): Obstet. Gynecol., 1998, *92*, 563.

A szerzők 27 orális és 31 transdermalis hormonpótló kezelésben részesülő $^1/_2$–5 évvel az utolsó menstruáció utáni, de 60 évesnél fiatalabb nő arteria carotis és méhartéria véráramlását vizsgálták Doppler-szonográfiával. A színes Doppler-vizsgálatokat a kezelés 2., 6. és 12. hónapja után végezték. Az átlagos arteria carotis

pulzatilis index értéke mindkét kezelés (az orális és transdermalis) hatására szignifikánsan (4, illetve 7%-kal) csökkent már 2 hónap múlva. További 13, illetve 14%-os csökkenés következett be 6 és 12 hónapos kezelés után. Az arteria uterina pulzatilitás indexe meredekebben és nagyobb mértékben csökkent, mint az arteria carotisé mindkét kezelési csoportban. Az átlagos maximális csökkenés orális kezelésre 39%-os és transdermalisra 40%-os volt.

Az orális hormonpótló kezelés a nők szív- és érbetegség rizikóját majdnem 50%-kal csökkentette. A transdermalis hormonpótlás mostanában lett népszerű és 10–15 évre lesz szükség hatásának epidemiológiai felmérésére. A pulzatilitási index csökkenése a mérés helyétől lefelé az ellenállás redukcióját jelzi. Szerzők vizsgálatai arra utalnak, hogy a transdermalis hormonpótlás van olyan hatásos, mint az orális.

Jakobovits Antal dr.

A hormonpótló kezelés hatásának mikroszkópos becslése vérző asszonyok endometriumán. Bergeron, C. (Institute of Pathology and Applied Cytology, Cerba Laboratories, Val-d'Oise, Cedex 9, Franciaország): Gynecol. Endocrinol., 1997, *11 Suppl. 2*, 11.

Az ösztrogénpótló kezelést ép méh esetén progesztogénnel kell kombinálni, hogy megóvja a méhnyálkahártyát a hyperplasiától és a ráktól. A hormonpótló kezelésre használt kombinált ösztrogén és progeszteron készítmények alkalmazhatók szekvenciálisan vagy folyamatosan. A szekvenciális kezelésnél az endometrium-biopsia két szempontból indokolt: 1. ha erős vérzés van és 2. intermittáló vérzés esetén. Mikroszkópos vizsgálat javallt lehet abnormális érés (lutealis fázis defekt), amelyben különbség van a mirigy és a stroma, vagy a nyálkahártya különböző részei között. További kóros elváltozás a polyp. A felszín fekélyesedése magyarázhatja a vérzést.

A folyamatos kombinált kezelés néha pecsételő vérzést vált ki. Vérzés esetén a biopsiás vizsgálat mindig javasolt. Sorvadás esetén kevés a kaparék, ami kizárja a hyperplasiát vagy az endometriumrákot. Nagy atrophiás polyp felszíne elhalhat és vérezhet. Előfordulhat, hogy rákot fedeznek fel, ami azonban már bizonyára a kezelés előtt is fennállott.

A tibolon új szintetikus szteroid ösztrogén, progeszteron és androgén sajátságokkal. Különösen alkalmas olyan asszonyok számára, akik a kombinált ösztrogén-progesztogén készítmények hatására vérzéses problémákkal küszködnek. A tibolon hatásos a postmenopausalis hőhullámok kezelésére, az osteoporosis megelőzésére. Az endometriumot nem stimulálja, ezért progesztogén adásra nincs szükség. A betegek jól tolerálják, mellékhatás ritka. Kétéves kezelés után sincs endometrium-stimuláció, a hyperplasiás endometrium sorvad.

Jakobovits Antal dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

Az anyatej hatása a lymphocyta-subpopulatióra egészséges, terminusban született csecsemőkben 6 hónapos korukban. Hawkes, J. S. és mtsai (Child Nutrition Research Centre, Flinders Medical Centre, Bedford Park 5042, South Australia, Ausztrália) Pediatr. Res., 1999, *45*, 648.

A T-helper/inducer és a B-sejtek százaléka, valamint az abszolút lymphocytaszám csecsemőkorban nagyobb és a korral csökken. Másrészt a T-szuppresszor/citotoxikus sejtek és az NK-sejtek százaléka csecsemőkorban kisebb és az életkorral nő. A szoptatott csecsemők fertőzéseinek és betegségeinek a gyakorisága csökken a tápszerekkel tápláltakkal szemben, ebből következik, hogy az anyatejnek immunszabályozó szerepe van, ami elkerülhetetlenül hiányzik a csak tápszerekkel tápláltakban. A vizsgálatok azt mutatják, hogy a T-helper/inducer, T-szuppresszor/citotoxikus és NK-sejtek a lymphocytáknak az alcsoportjai, gyorsabban fejlődnek a szoptatott csecsemőkben. Az NK-sejtek aktivitását szignifikánsan fokozza a lactoferrin és a táplálék nucleotidái, amelyek bőségesen vannak az anyatejben. A szerzők adatai arra utalnak, hogy az anyatejes táplálás tartama az immunrendszer érésében vesz részt. A vizsgálati adatok az immunrendszer postnatalis fejlődése és az anyatejes táplálás közti kapcsolatra utalnak.

Jakobovits Antal dr.

Az anyatej és a szoptatás az 1990-es években. Kelleher, D. K. és Duggan, D. (Clincial Nutrition Service, Division of Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital, 300 Longwood Avenue, Boston, MA 02115, USA): Curr. Opin. Pediatr., 1999, *11*, 275.

Az anyatejnek számos hasznos tulajdonsága van: csökkenti a diarrhoea, a necrotisaló enterocolitis, húgyúti fertőzések, tüdőgyulladás, középfülgyulladás, bacteriaemia, bacterialis agyhártyagyulladás és botulismus gyakoriságát. Az Amerikai Gyermekgyógyász Akadémia helyesli a csecsemő szoptatását 6 hónapos koráig és ajánlja a szoptatás folytatását legalább 12 hónapig és az után, amíg kölcsönösen kívánatos. Jelenleg az Egyesült Államokban a szoptatás gyakorisága alacsonyabb, mint az 1980-as években volt. Az anyák közel 60%-a szoptat fél évig, azután csak 21,6%.

A koraszülöttek számára az anyatej előnyösebb a kihordott újszülötteknél, mivel a koraszülöttek immunállapota veszélyeztetett. A szoptató anyák praenatalis gondozása gyakoribb, kevésbé isznak alkoholt, vagy használnak drogot és dohányoznak. Az anyatejjel tápláltakban a meningitis gyakorisága 19,5%, szemben a tápszerekkel tápláltak 32,6%-ával. Az anyatejjel tápláltakban mindenféle fertőzés, sepsis/meningitis gyakorisága ritkább. Az anyatejjel táplált koraszülöttek súlyos fertőzései fele olyan gyakran fordulnak elő, a tápszerekkel tápláltakhoz képest. A teljesen szoptatott csecsemők átlagos betegségtartama 5 nap, a részlegesen szoptatottaké 6 nap. A szoptatott csecsemők különböző bélkórokozók által előidézett diarrhoeái kevésbé gyakoriak és kevésbé súlyosak a szoptatott csecsemőkben. A vizsgálati adatok alátámasztják az anyatej fontosságát a legkritikusabb betegekben az újszülött intenzív osztályon.

Az anyatejes táplálás javít az észlelő és tanulási képességen kisgyermek és óvodás, valamint 8–18 éves korban. A 8 hónapnál hosszabb ideig szoptatottak nagyobb IQ-értéket mutattak,

mint akik 4 hónapnál rövidebb ideig kaptak anyatejet. A 4–7 hónapig szoptatottak a kettő között voltak.

A tápszereket folyamatosan javítják, abból a célból, hogy minél jobban hasonlítsanak az anyatejre. Ilyenek a potenciálisan immunológiailag aktív komponensek, nukleotidák, purin és piramidin alapú DNA/RNA részek. Az anyatej zsírja és hosszú láncú zsírsavai az energiatartalom közel 50%-át adják, amelyek a csecsemő növekedéséhez és fejlődéséhez lényegesek. Az anya tejének elégtelensége esetén donor anyatejet szoktak adni, amit pasztörizálnak a potenciális kórokozók elpusztítására. Pasztörizáció után a tej zsírtartalma változatlan, de az immunglobulinok, lactoferrin és némely vitamin különböző mértékben inaktiválódik. A hő azonban az epesótól függő lipázt és lipoprotein lipáz aktivitását teljesen megsemmisíti, az amiláz aktivitását pedig 15%-kal csökkenti.

Az anyatej 20–40 NE/l D-vitamint tartalmaz, ami relatíve kevés, ezért az Egyesült Államokban minden szoptatott csecsemőnek pótlást ajánlanak. Az anyatejhez adott alkohol a csecsemő teljes alvási idejét 25%-kal csökkenti, a rendes anyatejjel táplálttakkal szemben. Az aktív alvás csökken leginkább. Az alkohol gyors elalvást idéz elő, de ez statisztikailag nem szignifikáns. A szilikon implantátum a tej szilikontartalmát nem növeli. A 18 évesnél fiatalabb anyák átlagosan 35%-a szoptat, a mexikói leszármazottak 55%-a, a feketék 45%-a és a négerek 15%-a.

Jakobovits Antal dr.

A korai telarche kimenetele: viszonya a pubertashoz és a végső testmagassághoz. Salardi, S. és mtsai (Cacciari, E.: The First Pediatric Clinic, Via Massarenti 11, I-40138 Bologna, Olaszország): Arc. Dis. Child., 1998, *79*, 713.

A korai telarche izolált, nem progrediáló emlőfejlődés a nemi érettség, vagy gyors csontnövekedés nélkül, 7 vagy 8 éves kor előtt, gyakran 2–3 éves lányokban. A szerzők 42, évekkel ezelőtt kórismézett korai telarchés lányt tanulmányoztak 10–20,5 éves korukban. A lányok 94%-ának telarchéja 18 hónapos kora előtt, 50%-nak már a világrajövetelkor megvolt, illetve megmaradt. Azoknak a lányoknak, akik a felnőtt magasságot elérték, a testmagasságuk 150,1 és 173,4 cm között volt. Az átlagos testmagasságuk csak kissé haladta meg a szüleik középmagasságát. Az átlagos különbség 1,85 cm. A szerzők vizsgálati anyagukban fokozott korai csontnövekedést nem észleltek, sem a korai pubertas veszélyét. Genetikai prediszpozícióra gyanakodnak, mivel a korai menarche megegyező volt a lányok anyjáéval, akiknek szintén korán következett be a menarchéja. A szerzők adatai arra utalnak, hogy némelyik lány korai menarchéja pubertas praecoxban folytatódik, bár ez úgy látszik az anyjuk korai menarchéjának a tükröződése. Kezelésre nincs szükség.

Jakobovits Antal dr.

A meningitises gyermekek liquorában emelkedett a defensin és a lactoferrin antimikrobiális molekulák szintje. Maffei, F. A. és mtsai (Departments of Pediatric Emergency Medicine and Pediatric Critical Care Medicine, Strong Memorial Hospital, Rochester, New York): Pediatrics, 1999, *103*, 987.

A defensin és a lactoferrin a legközismertebb lokális antimikrobiális molekula. Kémiailag peptidek és polipeptidek. Endogén antibiotikumok és létfontosságúak a gazda primer védekezésében.

A defensin az intestinalis Panethsejtek és a neutrophil granulocyták primer (azurophil) granuláinak a szekrétuma. Károsítja a mikrobák membránját és szétdarabolja a DNS-ét. Magas koncentrációban citotoxikus hatású. *(Ref.: Abscessus-képződést okoz.)* A plazma defensin koncentrációja párhuzamos az infekció súlyosságával.

A lactoferrin vaskötő, az emberi mucosa váladékában és a neutrophilek szekunder (specifikus) granuláiban található bakteriosztatikus molekula. Sokoldalú élettani szerepe a vasanyagcserétől a gyulladás nem specifikus mediátoráig terjed. Infekciókban jelentősen emelkedik a plazmaszintje.

A szerzők 19 bakteriális, 31 aspecticus meningitises betegben és 32 kontroll gyermekben határozták meg a liquor defensin és lactoferrin szintjét. Főleg a bakteriális meningitises csoportban volt jelentősen magasabb a két endogén antibiotikum koncentrációja. A 32 kontroll gyermek között csak egyben találtak csekély lactoferrint, de defensint egyikben sem.

Bakteriális meningitisben a liquor defensin szintjének és a leukocytái számának a szignifikáns összefüggése arra utal, hogy a defensint az aktiválódott gyulladásos sejtek bocsátják ki. Nem találtak kapcsolatot a perifériás leukocytaszám és a liquor defensin, ill. a lactoferrin szintje között. A liquor lactoferrin szintje és leukocyta száma között sem észleltek összefüggést.

[Ref.: A helyi gyulladásban a kapillárisok reakciója az endogén antibiotikumokat tartalmazó kisszámú neutrophil granulocytát a kárhelyen vonja össze: rubor, tumor, calor, dolor et functio laesa.)

Kollár Lajos dr.

Dermatológia és venerológia

Az atopiás ekzema alacsony, 1 éves előfordulása az igen alacsony születési súllyal bíró csecsemőkben. Bührer, Chr. és mtsai (Dept. Neonatology/Pulmonology/Immunology. Charité-Virchow Hosp. Humboldt Univ. Berlin): Lancet, 1999, *353*, 1674.

Abból a célból, hogy megválaszolják az atopiás ekzema (= atopiás dermatitis, AD)-nek igen éretlen csecsemőkben való gyakoriságát – akik nagy valószínűséggel a legnagyobb eséllyel bírnak a korai sensibilisatióra – a szerzők az AD 1 éves előfordulását vizsgálták az igen alacsony születési súlyú (IASzS) csecsemők kórházalapú követéses vizsgálatában. A csoportba 315 túlélő koraszülött tartozott, akiknek a születési súlyuk 1500 g alatt volt és következetesen az erre specializálódott centrumba lettek beutalva 1992. január 1. és 1996. december 31. között és akik közül 282 csecsemő (90%) teljes somaticus, fizikális vizsgálaton esett át egy gyakorlott gyermekgyógyász által a 12 hónapos korig. A vizsgálatot elvégezték 49 IASzS csecsemő esetében is, akiket kezdetben két másik berlini

kórházban gondoztak és ugyancsak a fenti időszakban születtek. Az AD-t a viszkető jellegű ekzema, valamint a jellemző bőrtünetek (arc, végtagok feszítő felszíne) figyelembevételével kórismézték. A szülőktől, a gondozóktól a vizitek alkalmával személyes anamnesis-felvétel történt és kérdőíven kapak információt a főbb fejlődési adatok, betegségek stb. vonatkozásában. Ugyanezt az adatgyűjtési módszert alkalmazták 137 nem IASzS csecsemő és 318 egészséges újszülött esetében, akik kontrollként szerepeltek.

A 331, korábban IASzA csecsemő közül 5 (2%) bírt AD-sel, míg ugyanez a 455 kontroll csecsemő közül 18 (4%)-nál fordult elő a vizsgálatok alkalmával. Az AD-nek 1 éves kiszámított időtartam-gyakorisága significansan alacsonyabb volt az IASzS csecsemőkben, mint az időre-, ill. közel időre született csecsemők esetében külön-külön. A kialakuló AD viszonylagos esélye az egészen 1 éves korig IASzS csecsemők esetében 0,33 volt, összehasonlítva a kontrollokkal.

Az AD-nek az IASzS csecsemők között ritka előfordulására valószínű magyarázat az, hogy a korai antigen-expositio inkább a tolerancia kialakulásához, mint ezeknek a csecsemőknek az érzékenyítéséhez vezethet és ez főleg a szájon át való táplálkozást érinti. Az IASzS csecsemők számos antigénhatást átélve a kezdeti intenzív gondozás alatt ellenállóbbak az atopiás immundeviatióra, szemben azokkal, akik a határidőhöz közel születtek.

Schneider Imre dr.

Diagnosztikai kérdések

Desorientatio és csigolyatörések. McConnaughey, D. és mtsai (Veterans Administration Medical Center, Seattle, USA): Lancet, 1999, *353*, 1848.

53 éves férfi zavart állapotban került kórházba. A szérum Ca 3,7 mmol/l. Iv. só és pamidronate után a Ca-szintje normalizálódott és tudata feltisztult. Korábban már volt kórházban hypercalcaemia miatt, amelyet az osteoporosisa ellen adott Ca, D-vitamin és calcitonin orrspray túladagolásának tulajdonítottak.

A csigolyatöréseket okozó osteoporosisát a közelmúltban már vizsgálták és azt idiopathiásnak vélemények. A szérum Ca- és phosphatszintje akkor normális volt, az alkalikus phosphatase 154 U/l, a PTH 28 pg/ml, a haemoglobin 10,9 g/dl. A vérképe, a fehérvérsejtek és a thrombocyták száma, a szérumvas normális. A kreatinin 106 mikromol/l.

Két hónappal korábban a szérum- és a vizeletprotein elektrophoresise monoklonális komponenst, M-spikeot nem mutatott, de egy hónappal később a vizeletben monoklonális könnyű láncot észleltek.

Myeloma multiplex gyanúja miatt csontvelőbiopsiát végeztek, amely atípusos plasmasejteket igazolt. A béta-2-mikroglobulin szintje emelkedett. Nem szekretoros myelomát diagnosztiáltak a III. stádiumban, és vincristin, doxorubicin és dexamethason therapiát kezdtek el. Háromhetenként pamidronate-t is kapott iv. Egy hónap múlva a beteg jól érezte magát, a Ca-szintje normális, de öt nappal később ismeretlen ok miatt meghalt.

A multiplex myeloma idős korban okozhat osteoporosist és hypercalcaemiát. A gyakorlatban a szérum és a vizelet monoklonális immunglobulinok irányában történő szűrésével ismerjük fel a kórképet. A betegek 1–5%-ában azonban nem találunk szekretált paraproteint. A diagnózist a csontvelőben észlelt rendellenes plasmasejtekből állapítják meg: nagyméretűek, többmagvúak és feltűnő a nucleolusuk.

Betegünknél a diagnózist a negatív szérum és vizelet elektrophoresis késleltette. A tanulság: hypercalcaemia vagy a csontok csökkent ásványanyag-tartalma esetén normális elektrophoresis mellett is gondoljunk nem szekretáló multiplex myelomára.

Kollár Lajos dr.

Nyújtanak-e segítséget a score-rendszerek az akut appendicitis differenciáldiagnosztikájában? Zielke, A., Sitter, H., Rampp, Th. és mtsai (Klinik für Allgemeinchirurgie und Institut für Theoretische Chirurgie der Philipps-Universität Marburg, Marburg, 35043 Németország): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 545.

Szerzők dolgozatukban az 1989–1996 között az osztályukra utalt 2359 akut appendicitisre gyanús beteg adatait analizálták. Tapasztalataik szerint, annak ellenére, hogy az utóbbi években a szükségtelenül végzett appendectomiák gyakorisága 15% alá süllyedt, még ma is sok beteget feleslegesen utalnak kórházba. Ebben szerepet játszik a beteg kívánsága is, de a döntő ok a háziorvosok bizonytalansága, s ebből eredő óvatossága. Hasi fájdalom esetében sok esetben nem tudják biztonsággal kizárni az appendicitist és nem tudják elvetni a perforáció lehetőségét sem. Ez nem is alaptalan, ha meggondoljuk, hogy a diagnosztikai feltételek javulása ellenére a perforáció gyakorisága az utóbbi 30 évben is 25% volt.

Szerzők vizsgálták, milyen biztonságot, segítséget jelent a háziorvosoknak, ha appendicitis gyanúja esetén a diagnózis, illetve a szövődmény megállapítására a két, erre a célra kidolgozott score valamelyikét, akár a 8 kérdésből álló Ohmann-félét, vagy a 7 kérdést tartalmazó Eskelinen score-t használják.

Ha az Ohmann score pontértéke 9, vagy az Eskelinené 51 pont felett van, akkor fennáll az akut appendicitis valószínűsége. Ha pedig az Eskelinen értéke 54 pont felett van, akkor a perforáció alapos gyanúja is fennáll. Ezeket a betegeket kell kórházba utalni.

A két score-ban 5 azonos kérdés van; az értékelendő pontszám közötti nagy különbséget az egyes score-ok pontértékei közötti eltérés nagysága magyarázza. A módszer külön előnyének tartják, hogy kivitelezéséhez semmiféle technikai felszerelés nem szükséges. Azt azonban hangsúlyozzák, hogy a score alkalmazásával az akut appendicitis diagnózisa biztonsággal sem fel nem állítható, sem el nem vethető.

Minden körülményt figyelembevéve azonban – szerzők véleménye szerint – a háziorvosi gyakorlatban mindkét score alkalmazása nagy segítséget jelent, de nem pótolja a betegágy melletti gondos észlelés fontosságát.

Nagy Gábor dr.

Gerontológia és geriatria

Az idős személyek anaemiája. Izaks, G. J. és mtsai (Section of Gerontology and Geriatrics, Leiden University Medical Center, Hollandia): JAMA, 1999, *281*, 1714–1717.

Az anaemia (a) fogalmát a WHO definiálta, de az idős emberek esetében ezek a kritériumok másképpen ítélendők meg, mint fiatal egyedekben. A hgb-koncentráció átlaga alacsony időseknél, viszont a koncentráció csökkenése fiziológiás körülmények között lassú. A közlemény a hgb-koncentráció és az idősek mortalitása közötti kapcsolatot vizsgálja.

1258 Leiden-i lakost vettek be a vizsgálatba, a résztvevők 70%-a nő volt. A résztvevőktől előzetes belgyógyászati és pszichiátriai vizsgálatok után vérmintát vettek. Az a-t a WHO kritériumai szerint ítélték meg. Normálértékek nőknél 7,5–10,0 mmol/liter, férfiaknál 8,1–11,2 mmol/liter között. Valamennyi résztvevő mortalitási adatait kiértékelték a tízéves követési periódus alatt (1986–1996). Az értékelést két időszakban végezték, 0–5 év között a vérvétel után és 5–10 év között a vérvételt követően.

Eredmények: A nők 17%-ban, a férfiak 28%-ban voltak a vizsgálatok alapján anaemiásak. Mindkét nemben a normocytás a. dominált, a nőknél 80, a férfiaknál 92%-ban. Az átlagéletkor 90 év volt az anaemiásoknál és 89 abban a csoportban, ahol normál hgb-koncentrációt mutatott a vizsgálat.

A hgb-csökkenés azon betegségekhez társult, amelyek anaemizálnak. 13%-ban neoplasma volt a halálok az anaemiás csoportban, míg a normálértékekkel rendelkezők között csak 5%-ban. Pepticus fekély az anaemiával kapcsolatban 3%-ban fordult elő, míg a kontrollcsoportnál 0%-ban. Valamiféle infekció 7%-ban volt kimutatható az anaemiásoknál és 2%-ban a normál hgb-koncentrációval rendelkezők között. Az anaemiás személyek 21%-a nem tudott kimutatott klinikai megbetegedésről, míg a norm. hgb-koncentrációjú csoportban 26%-nak volt ismert betegsége.

Az első 5 évben az anaemiás személyek mortalitása emelkedett. A nőknél ebben a periódusban 1,6-szor, a férfiaknál 2,29-szer volt nagyobb a mortalitás. A halálozást nem befolyásolta, hogy normo-, micro-, vagy macrocytás volt az a. A mortalitást fokozta a hgb-csökkenés mértéke mindkét nemben. A nők esetében a 8,0 mmol/liter hgb-koncentráció már növelte a kockázatot és a legmagasabb rizikó 6,5 mmol/liter alatt volt. Férfiaknál 8,5 mmol/lier alatt növekedett a rizikó és a legmagasabb volt szintén 6,5 mmol/liter alatt. Ezek a tendenciák mind a 0–5, mind a 5–10 éves periódusban megfigyelhetőek voltak.

A követési időszakban az anaemiások 86%-a halt meg, szemben a normál hgb-koncentrációjú csoport 65%-ával. Az anaemiás csoportban gyakoribb volt a neoplasmás és infekciózus okból történő halálozás, míg a norm. hgb-koncentrációs csoportban a légzőszervi megbetegedés volt a vezető halálok.

Megbeszélés: A WHO által definiált hgb határértékek fiatal egyedekre vonatkoznak, s ezek alsó értékei idős személyeknél már fokozott mortalitásrizikóval társultak. Az a. oka legtöbb esetben tisztázható volt, többnyire gyenge egészségi állapothoz társult és minden esetben valamilyen betegség kísérő tünete volt. A nagyobb halálozási rizikó miatt időskorban az a. további részletes kivizsgálást igényel. Az időskori a. mindig betegség következménye és nem a kor velejárója. Éppen ezért alacsony hgb-szint alapos klinikai kivizsgálást igényel még panaszmentes beteg esetében is.

Kara József dr.

Dietétika

Gyermekkori szérum homocisztein szintek és társult faktoraik megoszlása. Osganian, S. K. és mtsai (New Engl. Research Instituty, 9 Galen St., Watertown, MA 02472, USA): JAMA, 1999, *281*, 1189–1196.

Bizonyított, hogy a plasma homocisztein (H) koncentrációja felnőttekben a cardiovascularis betegségek független és megváltoztatható kockázati faktora, minden 5 µmol/l szérumszint emelkedésnél a coronariabetegség valószínűségi rátája férfiban 1,6, nőben 1,8. Mivel a coronariabetegség (CVD) megelőzhető, ezért ésszerű a gyermekkori H-szintek és meghatározóik vizsgálata. Mind ez idáig ilyenek csak elszórtan ismeretesek, nincsenek széles körű felmérések a gyermekek különböző szempontok szerinti csoportjainak H-szintjeiről, ill. annak meghatározóiról.

A H a metionin ciszteinné alakulása során keletkező szulfhidrilsav. Ehhez a folyamathoz folsav, B_6- és B_{12}-vitamin szükséges. A H fordítottan korrelál ezek diétás bevitelével, ill. szérum szintjeikkel. Egyedül a folsav diétás szupplementációjára a H-szint gyors, mintegy 40%-os csökkenéssel válaszol. Felnőttekben az életkor előrehaladása, a nem (férfi) és a dohányzás emeli a H-szintet.

Ebben a tanulmányban az USA Kalifornia, Louisiana, Minnesota és Texas államában 96 állami iskolába járó 3524 egészséges 13–14 éves gyermeket vizsgáltak. Az alanyok egyébként egy nagyobb tanulmány (CATCH: „Gyermekek és serdülők cardiovascularis egészségéért") részei voltak, ahonnan a szerzők saját szempontjaik szerinti csoportosításhoz nyertek adatokat. – Ezt a vizsgálatot másutt ismertetik részletesen. – Ehhez a tanulmányhoz a vérnyomásmérés, magasság- és súlymérés, nem éhomi szérum összkoleszterin, HDL-koleszterin, apolipoprotein B, teljes homocisztein, B_6, B_{12}, folsavszint mérése révén szerzett adatokat gyűjtötték össze. Tekintetbe vettek pszichológiai és viselkedési változókat, különböző demográfiai fajtákat.

Az adatokat különböző statisztikai módszerekkel analizálták. A családban előfordult „premature" CVD-ről, multivitamin készítmény fogyasztásáról a szülőktől nyertek adatokat. Az átlag H-szint 5,29 µmol/l volt, fiúké magasabb, mint a lányoké és a feketéké is magasabb, mint a fehéreké, vagy a hispánoké. A gyermekek H-szintje a felnőttek kb. felének bizonyult, azután az életkorral emelkedő tendenciát mutatott.

A multivitamin készítményt nem fogyasztók H-szintje magasabb volt, mint a fogyasztóké (ezt a szedés gyakorisága is befolyásolta) és a dohányzóké a nem dohányzókénál (ez is függ a naponta elszívott cigaretták számától).

Fiúk folsavszintje szignifikánsan magasabb volt a lányokénál, feketék folsav- és B_6-szintje alacsonyabb volt, mint a fehéreké és hispánoké, míg B_{12}-szintjük magasabb volt. A multivitamint szedők mindhárom vitaminszintje magasabb volt, mint a nem szedőké, a dohányzóké pedig szignifikánsan alacsonyabb. Nem volt olyan gyermek, akinek alacsonyabb lett volna a folsavszintje a referenciaszintnél, míg a B_6- és B_{12}-szintekben előfordult ilyen néhány százalékban.

A H-szint szignifikánsan, fordítottan korrelált a folsav-, B_{12} és B_6-szinttel, míg nem volt összefüggés a szérum lipid szintekkel. Nem volt szignifikáns H-szint különbség a szerint, hogy volt-e gyermek családjában CVD, vagy „premature" CVD, vagy nem. Gyenge szignifikáns korreláció volt a H és az életkor között, a BMI (body mass index) és a szisztolés vérnyomás között. Nem volt korreláció a diasztolés vérnyomással.

Ha az összes szempontot összevetették, csak a szisztolés vérnyomással és a vitaminokkal való viszony maradt szignifikáns. Ez az első tanulmány, amely az USA-ban széles körben készült a gyermekkori H-szintekről. Kimutatták, hogy a gyermekek egy kis százaléka veszélyeztetett a jövőben CVD-re, egyes nemi (fiúk) és etnikai csoportok (feketék) veszélyeztetettsége magasabb. Azt találták, hogy a folsavnak különös jelentősége van a gyermekek H-szintjének alakulásában.

A dohányzó gyermekekben a vitaminszintek alacsonyabbak voltak, ezzel hozzák összefüggésbe a magasabb H-szintet, míg az alacsony vitaminszinteket a dohányosok kevés zöldség, gyümölcs és antioxidáns fogyasztásának a számlájára írják. A H-t emelő mechanizmust még nem írták le, de tudjuk, hogy a szisztolés vérnyomást lehet diétásan befolyásolni (sok gyümölcs, zöldség, alacsony zsírtartalmú tejtermékek fogyasztása révén), ezért javasolják, hogy foglalkozzanak további vizsgálatok a folsavbevitel és a H-szintek viszonyával, a H-szintek korral járó emelkedésével a gyermekkortól a felnőttkorra.

Vizsgálataik szerint a multivitamin szedés, vagy folsav-szupplementáció (és valószínűleg a B_{12} is) csökkentheti a H-szintet, ezért a táplálék dúsítása folsavval kedvező hatással járhat a CVD megelőzésére. 1998. január óta az USA-ban a cereáliákat a velőcsőzáródási rendellenességek megelőzésére 100 g-onként 140 µg folsavval dúsítják, de ez természetesen minden fogyasztóra kihat.

[Ref.: A New England Journal of Medicine-ben 1999-ben megjelent egy közlemény, amely szerint egy középkorú és idősödő populációban folsav-szupplementáció hatására jelentősen javult a folátstatus és a H-szint.]

Az ilyen javasolt vizsgálatoknak szerepe lehet a CVD prevenciójának olyan megtervezésében, amely az ifjúság diétájának befolyásolásával kíván célt érni. *[Ref.: Magyarországon is kapható B_6, B_{12} és folsavval dúsított „Táltos" kenyér, folsavtartalma az USA-beli ajánlás fele.]* Más forrás szerint: aki vegyes diétán él, nem szorul kiegészítésre.

Rodé Magdolna dr.

Alkohológia

Alkoholembriopathia felnőttkorban. Löser, H., Bierstedt, T., Blum, A. (Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde der Universitat. Münster. Neurochirurgische Klinik, Hautklinik der Universitat. Tübingen. Deutschland): Dtsch. Med. Wschr., 1999, *124*, 412.

Terhesség alatt az anyai alkoholbetegség a gyermeknél alkoholos embriopathiát, vagy alkoholeffektust okoz, az alkohol embrióra, ill. foetusra kifejtett cytostaticus-, teratogen- és neurotoxicus hatása révén. E gyermekek testi-, szellemi- és szociális fejlődésének késői következményei és a dysmorphia felnőttkori vonásai azonban kevésbé ismertek. A szerzők 1974 és 1997 között prospektív vizsgálatokat végeztek 294 alkoholos embriopathiával és 60 alkoholeffektussal született gyermeknél. A diagnosis minden esetben újszülöttkorban történt az anya bizonyított alkoholfüggőségi kórelőzményes, a gyermek tipikus klinikai tünetei és malformációi alapján. Valamennyi esetben az anya alkoholbetegsége – *Jellinek* és a WHO definíciója szerint – krónikus és kritikus fázisban volt. Átlagéletkoruk 32,3 év. Szülés előtt az alkoholfüggőségük időtartama átlag 7,6 év volt.

1997-ig a vizsgált gyermekek közül 67 gyermek került felnőttkorba. Közülük azonban csak 52 felnőttet tudtak teljeskörűen bevonni a vizsgálatokba, 25 férfit és 27 nőt. A felnőttek átlagéletkora 21,6 év volt. A 52 pácienst újszülöttkortól követték nyomon, többszöri vizsgálatokkal a különböző életfázisokban. A vizsgálatok a testi-, szellemi-, iskolai és szociális fejlődésük megítélésére irányultak. A testméreteket – testsúly, testmagasság, fejkörfogat – percentilértékben, a craniofacialis dysmorphiát Majewski kritériumok szerint regisztrálták. A tesztvizsgálatok közül a Danver, a Hamburg–Wechsler-intelligencia (HAVIE-R), a Goudenough-féle emberrajz és az Oswald-féle tesztet használták. Az iskolai fejlettséget a bizonyítványból, a szociális fejlődést strukturális interjúból és a nevelőszülőknek adott kérdőívek megválaszolása alapján ítélték meg.

Eredmények: testi fejlődés területén a növekedési zavar az újszülöttkorban volt a legszembetűnőbb. A testsúly 53%-ban, a testhossz 42%-ban maradt el a normálistól. 45%-ban microcephaliát észleltek. Feltűnő volt a testhossz/testsúly arányának megváltozása a pubertás korban, a páciensek 16%-a alacsony, de túlsúlyos volt. A növekedési zavar részben a felnőttkorban is perzisztált. A testsúly 30%-ban, a testmagasság 26%-ban maradt a normális alatt. Változatlan maradt a microcephalia előfordulása. A felnőttkori craniofacialis dysmorphia azonban már nem olyan jellemző és tipikus, mint újszülött- és kisgyermekkorban. Ezért nehéz felismerni felnőttkorban az alkoholeffektust. A szellemi fejlettségre jellemző az intelligencia csökkenése. A tesztvizsgálatok komplex agyi teljesítménycsökkenésre és kognitív zavarokra utaltak. Túlnyomórészt absztrakciószegény gondolkodás és csökkent koncentráció volt észlelhető. A praenatalis alkohol cerebrális következménye mint diffus, globális encephalopathia mutatkozott, mely klinikailag nem különböztethető meg a diffus encephalopathia egyéb formáitól. A csökkent agytevékenység, a tanulási- és magatartási zavar miatt a gyermekek zöme nem tudott eleget tenni az iskolai követelményeknek. 56%-uk gyógypedagógiai iskolába járt. Ez ugyancsak kihatott pályaválasztásukra is. Az 52 felnőttből 34 csak egyszerű szakképesítés nélküli munkát tudott végezni. 54%-uk nevelőcsaládban élt. Önálló életvitelre 6 felnőtt volt alkalmas, a többi intézetben volt. 8 felnőttnél észleltek agresszióra való hajlamot. Törvénnyel szembeni konfliktus csak ritkán történt.

A hosszú távú követéses vizsgálat alapján a szerzők megállapítják, hogy az anyai alkoholbetegség tartós károsodást okoz a gyermeknél, amely érinti a testi-, szellemi-, lelki és szociális lényét egyaránt. Az alkoholnak a testi fejlődésre ható késői következményei és a dysmorphia azonban enyhébb formában mutatkoznak felnőttkorban, mint annak mentalis és magatartási kihatásai. Különösen a tartós, neurotoxicus ártalmak jelentősek, mind a gyermekkorban, mind a felnőtteknél.

Császár Márta dr.

BESZÁMOLÓK

„Towards new partnership with Eastern European countries" Nemzetközi Tudományos Kongresszus,
(Verona, 1999. június 24–26.)

Az olasz Külügyminisztérium, Egészségügyi Minisztérium a Venetoi és a Veronai Tartomány, Verona városa, és a Veronai Egyetem szervezésében, több észak-olaszországi szervezet és vállalat támogatásával, immár negyedik alkalommal találkoznak az olasz egészségügy vezetői, és a sebészi szakma olaszországi prominensei, a meghívott kelet-európai egészségügyi vezetőkkel és sebészekkel. A már hagyományossá váló kongresszusok célja az, hogy a megjelentek tapasztalatot cseréljenek, megismerjék, megvitassák egymás eredményeit, és közösen keressenek választ az egészségügy problematikus kérdéseire. *E. Santoro professzor* az Olasz Sebésztársaság elnöke bevezetőjében így fogalmazott: „... ez a kongresszus alkalmat ad újszerű partnerkapcsolatok kialakítására a közös cél érdekében, hogy egészségesebb jövőt biztosítsunk a megnagyobbodott Európa polgárainak". A 18 keleti országból (Belorusszia, Bulgária, Horvátország, Csehország, Észtország, Grúzia, Magyarország, Kazahsztán, Litvánia, Moldávia, Lengyelország, Románia, Oroszország, Szlovákia, Szlovénia, Ukrajna és Jugoszlávia) és a vendéglátó Olaszországból 174 meghívott előadó tartott referátumot, tudományos előadást, illetve ismertette hazájának egészségügyi helyzetét. Az „Egészségügy határok nélkül Európában" mozgalom ötlete *Pintér Lajos professzortól* származik, aki a Veronai Egyetem Sürgősségi Betegellátó Központjának igazgatója. Ő az, aki páratlan szervezőkészséggel és kiapadhatatlan energiával 1999-ben immár a negyedik nemzetközi kongresszust szervezte meg a közös európai egészségügy gondolatának jegyében. Az összejövetelek megvalósításában a hazai oldalon partnere *dr. Nemes Attila professzor* 1956 óta él Olaszországban, hazánk veronai tiszteletbeli konzulja. Gondolkodásában, lelkében magyar maradt, de munkastílusával, akadályokat nem ismerő agilitásával, ötletességével a nyugat-európai egészségügyi menedzsert testesíti meg. A kongresszus támogatására mozgósította az észak-olasz nagyvállalatokat és ipari, kereskedelmi cégeket. A kongresszus helyszíne a Glaxo Wellcome veronai központja volt. Modern, tágas, elegáns helyszín, a technika legújabb kellékeivel felszerelt előadótermek, állandó szinkrontolmácsolás és a telekonferencia lehetősége más országokban folyó kongresszusokkal.

A kongresszus főtémái: 1. Egészségügyi, betegellátó rendszerek modelljei, 2. Korszerű kommunikációs rendszerek az egészségügy szolgálatában, 3. Fejlett technológia alkalmazása a sebészetben, 4. A sürgősségi betegellátás új rendszerei, 5. Minimál invazív sebészet, 6. Endovascularis műtéti eljárások, 7. Az emlőrák sebészete, 8. Egészségkultúra, 9. A nemzetközi együttműködés lehetőségei.

Pintér professzornak köszönhetően a magyar résztvevők valamennyi ülésszakon vezető szerepet kaptak. Előadásaik, hozzászólásaik szakmai és angolnyelvi színvonala alapján valamennyien kiérdemelték ezt a megkülönböztetést.

A kongresszuson résztvett *prof. Rosy Bindi* asszony olasz egészségügyi miniszter, *prof. V. Martelli* szívsebész, szenátor, külügyminisztériumi államtitkár, *On. Giancarlo Galan* a Venetoi Tartomány elnöke a közép-kelet-európai országokkal való együttműködés lelkes támogatója, két korábbi olasz egészségügyi miniszter, és *On. Silvia Costa* képviselő az „Egyenlő Esélyek Bizottság" elnöke. Jelen voltak: a kazah főorvos, a szerb, *(M. Kovac)*, a román *(G. Hajdú)*, a moldáv *(V. Hotineanu)* és a fehérorosz *(V. Orekhovszky)* egészségügyi miniszter kongresszuson üdvözlő beszédet mondott *H. R. H. Prince Michael of Kent*, aki ez idő alatt Veronában tartózkodott az Aréna nyári operaszezonjának megnyitóján. Sajnos a magyar Egészségügyi Minisztériumot Pintér professzor személyes meghívása ellenére senki nem képviselte. Kormányszerveink nevében *Bogár László dr.* a Miniszterelnöki Hivatal politikai államtitkára mondott érdekes beszédet szabad előadásban angol nyelven az egészségügyi együttműködés lehetőségeiről, ennek politikai vetületéről és ismertette a hazai helyzetet. Hasonlóan sikeres előadást tartott egészségügyi szervezési és együttműködési kérdésekről *Kökény Mihály dr.* volt egészségügyi miniszter.

A kongresszuson telekonferencia zajlott két órán keresztül, közvetlen összeköttetésben a Linzben ugyanekkor folyó „7. Európai Endoszkópos Sebész Kongresszus"-sal. Filmet láthattunk, ami a jövő évezred technológiáját vetítette elénk. Robottal végzett távoperáció formájában májresectio történt állatkísérletben.

A sürgősségi betegellátás ülésszakán *Gőbl Gábor dr.* ismertette a magyar mentőszolgálati rendszert. Előadása sikert aratott. További magyar előadások hangzottak el az érsebészet *(Mátyás Lajos dr. és Acsády Görgy dr.)*, a minimál invazív sebészet *(Balogh Ádám dr.)* köréből.

A magyar delegáció tagja volt *Gyapay Dénes dr.* újságíró is, az olasz–magyar „Il Fiorino" című lap szerkesztője, aki tökéletes olasz nyelvű beszédben üdvözölte a kongresszust nevünkben.

A hazai előadások az olasz sebészet fejlettségéről, szinte korlátlan technikai lehetőségeikről, és korszerű szemléletükről tanúskodtak.

Az olasz vendégszeretet, a fogadások pompája, a páratlan bőség és elegancia, a város antik szépsége, mediterrán hangulata felejthetetlenné tette a Veronában töltött három napot. Az észak-olasz regio ma Európa egyik leggazdagabb, legfejlettebb területe. Az orvostudomány és az egészségügyi ellátás színvonala igen sok követendő mintát nyújthat számunkra. A kongresszus minden mozzanata azt a baráti kéznyújtást jelképezte, amellyel együttműködésüket, segítségüket ajánlják fel számunkra. Városaiknál kellemesebb, hangulatosabb tartózkodási helyet el sem tudok képzelni. Érdemes tehát elfogadni kéznyújtásukat. Fiatal kollegáinknak melegen ajánlhatom, hogy tanuljanak olaszul és pályázzanak meg olasz tanulmányutakat, mert hasznos szakmai ismereteket sajátíthatnak el és a világ egyik leggazdagabb kultúrával rendelkező területét ismerhetik meg.

Balogh Ádám dr.

„Gesundheitsoffensive Prävention" Egészségmegtartás és Prevenció
mint az egészségpolitika építőköve.
Jövőfórum a H. Seidel Alapítvány és az AOK Állami Biztosító rendezésében.
Wildbad Kreuth 1999. június 28–30.

A határterületek úgy látszik egyre fontosabbak lesznek nemcsak a specialitások vonalán, hanem szélesebb körben is. Ez a kitűnően megrendezett konferencia a politika, a makro- és mikrogazdaság, az üzemek igénye felől közelítette meg az egészségmegtartás/javítás és a prevenció kérdését. De amint a zöldmozgalmat is egyoldalúnak ítélték meg - amely csak kívánalmakat fogalmaz meg anélkül, hogy a lehetőségekkel és a következményekkel számolna, úgy szélesítették ki az egészséggel kapcsolatos felfogásunkat is. Meg kell mondani, mi gyakorló orvosok a perifériára kerültünk, mert a gyógyítás - ennek is főleg költségvonzatai és perspektívája - csak az utolsó napon, a Müncheni Egyetem dékánjának hozzánk közel álló fejtegetésében jelent meg, valamint egy fogorvos és egy üzemorvos gyakorlati előadásában.

A konferencia abból indult ki, hogy az egészségügy nem csupán a betegségek gyógyításáért van, hanem alapvetően az egészség fenntartásával, javításával kell foglalkoznia.

Nézzük meg, mi volt a hasznos, mit tanultunk és aztán ne hallgassuk el azt, amit hiányoltunk. Már az első este (10 óráig tartó sectióban) érdekes tényeket tárt elénk *Nefiodow* ismert mérnök előadó, a 6 Kondratieff-periódust ismertette. 1800 óta 6 nagy gazdasági-társadalmi sinushullám jellemzi a világot. Egy-egy hullám kb. 60 évig tart, ennek első része a felemelkedés, második szakasza a hullámvölgy, amikor a lendület elakad, az emberek munkanélkülivé válnak. A fejlődés mozgatói: 1. A gőzgép, amely megteremtette a nagyüzemi termelést és kialakította a munkásosztályt; 2. Acélipar és vasút; 3. Elektrotechnika és kémia; 4. Petrokémia és autóipar; 5. Informatika; 6. Az előadó ezt - a következő generáció életét meghatározó - kérdést feszegette. Arra a érdekes konklúzióra jutott, hogy amíg az eddigi felemelkedéseket mindig egy új technika hozta meg, a most következőt az emberközpontúság fogja jellemezni: az egészségügy és a szolgáltatások. Nemcsak azért, mert az individualizálódás az egyén életét, jólétét, boldogságát helyezte előtérbe, hanem mert a tudományos fejlődés messze kitolta az emberi élet határait, eliminálta az akut fertőző betegségeket és - mint az említett *prof. Peter* dékán úr előadásából is kiderült -, krónikus bajokra, időskori problémákra terelődött a hangsúly, de az akut események is erre a korra esnek. Emellett a piacok telítődtek - *és referens hozzáteszi még: az egész életet át kell struktúrálni, mert az eddigi energiaforrások helyett óriási erőfeszítéssel be kell vonni az újakat (napeenergia, tengermozgás, szél, esetleg hidegmeleg ellentétek, tengermély és felszín közti különbség stb.).*

A konferencia előadói AOK (legnagyobb állami biztosító) vezető szakemberei, mérnökök, tudománystratégák, psychologusok, önsegélyző egyletek vezetői, ipari üzemek orvosai, kórházi főorvos, kutatók, szociális intézetek vezetői, miniszterasszony, egészségpark vezetője (német kollégák sem tudták pontosan, mit értsünk ez alatt) közül kerültek ki. Külön kiemelném *Balleis* urat, Erlangen polgármesterét, aki városa és környéke fő feladatkörévé az EÜ-et, a gyógyszeripart és kutatást tette meg és nagy energiával törekszik arra, hogy az egészség központjává váljék. Igen érdekes apró módszerekkel és egyeztetésekkel máris szép eredményeket ért el.

Ami tetszett: hogy ilyen sok irányból, ennyi ember tapasztalatából mérhettük fel azokat a nehézségeket, amelyekkel még egy gazdag országnak is küzdenie kell (nem a CT meg MRI készülék áráról beszéltek!). Jó volt tanulni abból, mit értek el egyeztetésekkel, milyen jól megy helyenként a szakma, a biztosító és nemegyszer még a magasabb irányítás együttműködése (területi szintről („Landesebene") van szó!, amelyik ott sokkal jelentősebb mint nálunk a megyék). Megtudtuk, hogy a fogorvosok helyzete ma már nem az az aranybánya, ami régen volt, ők is rá vannak kényszerítve arra, hogy bizonyos, a biztosító által vállalt (pl. fogpótlás) tételekben számolják el ténykedésüket a conservativ megoldások helyett. Csak a gyerekek kapnak ingyenes preventív kezelést.

Helyes a belső védekezőerők segítése, az ellenállóképesség kutatása, a külvilági stress, ártalom csökkentése. Ugyanakkor el kell fogadnunk, hogy a kényelmesebb életnek (technicizálódás, autók) meg van az ára, amit - még az okológus beállítottságúaknak is -, bizonyos határig vállalniuk kell, ha csak a világ nem akar - és nem akar - visszasüllyedni egy primitívebb életsorba.

De kifogásoltuk: gyakorló orvos, gyógyítás alig szerepelt, mintha elfelejtették volna, hogy szép az egészség, de az a legokosabb elővigyázat ellenére is elromolhat és akkor mégis csak kell a gyógyítás. Nagyon nem tetszett, amikor egy előadó (magas positiójú politikus) eredményként sorolta fel, hogy a rossz hatásfokú védőoltásrendszert ki tudták vonni a támogatott beavatkozásokból! Ez teljesen hamis szemlélet. Alapvetően nem érthettünk egyet azzal, hogy az okosan megszervezett egészségvédelem oly sok betegséget elkerülhetővé tesz (erre is csak a dékán úrnak volt egy tetszetős altenatívája, amelyet a jövő reményének tartott: az egyéni „géncsip", amely valahogy majd kiegyenlíti az egyén géndefektusait. *(Ezt referens csak a conceptio pillanatában tudná elképzelni, mert később a milliárdnyi sejt génstruktúráját hogyan építhetnénk át?)*

Alapvetően nem tetszett az egyéni szabadosság túlértékelése: „Az egyén tiltakozhat kivizsgálása, szűrése, kezelése, oltása ellen, de még az AIDS szűrése és majdani megelőző kezelés ellen is. *(Ref.: Ha az illető megvesz egy szigetet, ott kiélheti legtúlhajtottabb szabadságát is. De aki társadalomban él, nem hanyagolhatja el sem egészségét, nem mérgezheti magát szabadon, hogy aztán a más számlájára gyógyítsák, transzplantálják. Nem bújhat ki preventív beavatkozások alól!)*

Ref.: A mai gőgös öntúlértékelés helyébe, (ahol X gyilkos „úr"-arcát se mutathatjuk, „mert az ártatlanság stb." - de hol az áldozat joga? -) az emberi méltóságot kell középpontba állítani, ami szent és sérthetetlen, de azonnal elvész, amint valaki embertársát testileg vagy lelkileg sérti.

Egy-két szót a mikrokörnyezetről: A konferencia helye Dél-Németország, mélyen a hegyek között, a lavinazóna határán. Mindentől messze benyúló völgy, nagy széles épületkomplexus, amelyet V. Henrik alapított mint kénes gyógyfürdőt. Századunkban szanatóriumként működött, míg ezt az utolsó tulajdonos be nem záratta. Ettől kezdve bérli a H. Seidel Alapítvány szakmapolitikai továbbképzésekre. A meghívottak ellátását vállalják, csak az útiköltség terheli a résztvevőt. Az előadók elsőrangú szakemberek, a viták stílusa kifogás-

talan. Rendkívül szoros a program, estébe nyúló előadások, reggel 9-től csak kávészünet és ebéd szakítja meg rövid időre a programot, amelyet pontosan tartanak, ebben a konferencia vezetőjének *prof. S Höflingnek* nagy érdeme volt. Bő információs anyaggal tértünk vissza, s alkalmunk volt személyes beszélgetésekre is, amelyekkel az ottani helyzet megismeréséhez sok érdekes adatot gyűjtöttünk.

E sorok írója is benyújtott egy új programjavaslatot az orvosi szakma emberibbé tételére, mert az óriási technikai-gyógyszeres-terápiás fejlődéssel szinte fordított arányban süllyedt le a beteggel való foglalkozás, az empátia, az egyénre szabott felvilágosítás, a beteg félelmeivel, reményével, közérzetével való foglalkozás. Ennek javítását érzem én a medicina következő fejezete egyik legfontosabb feladatának.

Hankiss János dr.

MEGJELENT

Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle
1999. évi 2. szám

Nagy Szilvia dr., Kemény Lajos dr., Ádám Éva dr., Kiss Mária dr., Gyulai Roland dr., Nagy Ferenc dr., Dobozy Attila dr.: Új differenciáldiagnosztikai marker Kaposi-szarkóma és pseudo-Kaposi-szarkóma elkülönítésében
Csikós Márta dr., Becker Krisztina dr., Kárpáti Sarolta dr., Horváth Attila dr.: A keratinok szerkezete és funkciója
Várkonyi Viktória dr., Tisza Tímea dr., Podányi Beáta dr., Hársing Judit dr., Horváth István dr., Horváth Attila dr.: A syphilis sokszínűsége
Oláh Judit dr., Tóth Kálmán dr., Korom Irma dr., Dobozy Attila dr.: Juvenilis aponeurotikus fibroma
Lohinai György dr.: Scabies norvegica
Vértes László dr.: Dr. Beck Soma professzorról (születése 125. évfordulójára)

Medicus Universalis
1999. évi 2. szám

Szigetvári Iván dr.: Újabb ismeretek a fogamzásgátlásról
Papp György prof. dr.: Családorvoslás és andrológia
Ritter László dr.: Anorectum gyulladásos betegségei
Balogh Sándor dr.: Adatok a háziorvosi finanszírozásról
Márton Hajnalka dr., Ilyés István dr.: Elvárások a családorvosi munkával szemben. II. A betegek szemszögéből
Pecze Károly dr., Diós Erzsébet dr.: Anaemiák. I. Diagnosztika
Stumpf Imre dr.: Terápiás közösség a dolinai szociális intézményben
Németh György dr.: Alázat és hűség. Orvosetikai kérdések
Dotterweichné Józan Klára dr.: A kézi erővel történő emelés és mozgatás új módszere egy francia oktatási program alapján
Bálint András dr.: Mit jelent a korszerűség a háziorvosi számítástechnikában? Mitől korszerű a „SZOLGA" keretrendszer?
Révai Tamás dr., Harmos Géza dr., Kiss Zoltán dr.: Losartan alkalmazása peritonealis tuberculosissal kapcsolatos nefrózis szindrómában
Fekete Ferenc dr., Kemény János dr., Szokolai Vera dr., Mészner Zsófia dr., Czinner Antal prof. dr., Szabó Ildikó dr., Schmidt Mariann dr., Kalmár Ágnes dr., Hünlich Axel dr.: Ceftibutennal (CEDAX) folytatott szekvenciális terápia gyermekgyógyászati infekciók kezelésében
Majercsik Eszter dr.: Hogyan befolyásolja az életminőséget a transzdermalis nitroglycerin (NITRO-DUR) alkalmazása idős korban?

MRE-INFO
1999. évi 2. szám

Kivonat az MRE 1999. február 19–20. vezetőségi ülés jegyzőkönyvéből
Gál János dr.: Beszámoló az MRE Dél-Magyarországi Szekció tudományos üléséről
Eszenyi Géza dr.: Beszámoló az MRE Észak-Kelet Magyarországi Szekció XI. tudományos üléséről
Merétey Katalin dr.: MRA információk
Bálint Géza dr.: Interjú Jamaica egyetlen reumatológusával
Vajda András: MSD
Gerencsér Ferenc dr.: Nyugdíjas éveim első négy éve
Ischias és universum
Ortutay Judit dr.: A Magyar Reumabetegek Ligája közgyűléséről
Gömör Béla dr.: Zeel-szimpózium
Gömör Béla dr.: Majerszky Klára: A Sántha-ügy
Lányi Éva dr.: Az ízületi gyulladások kezelésére alkalmazott antihomotoxikus terápia immunológiai hatása: az immunológiai kisegítő reakció
Dudics Valéria dr.: A vakcinák alkalmazásának reumatológiai vonatkozásai
Mozaikok
Versek
Gömör Béla dr.: Reprodukció a „Fizioterápia a kultúrtörténetben" Hévízen 1995. november 10-én elhangzott előadásból

---

Sebkezelés – Sebgyógyulás
1998. évi 1. szám

Köszöntő, társaság-alapításra, folyóirat-indításra, gerontológustól
Mészáros Gáborné: A betegápolás rövid története az őskortól napjainkig
Vértes László dr.: Decubitus – geriátriai megfontolások
Nediczki Sándorné, Nagy Jánosné: A decubitus megelőzése, ápolása traumatológiai osztályon
Tóth István dr., Dér Márta dr.: Nyomási fekélyek kezelése cink-hyaluronáttal (Curiosin® – Richter Gedeon Rt.)
Erdei Irén dr., Juhász István dr., Hunyadi János dr.: Iruxol mono® a krónikus sebek műtéti előkészítésében
Karap Zsuzsanna: Lábszárfekély kezelése osztályunkon a gazdaságosság tükrében

---

Sebkezelés – Sebgyógyulás
1999. évi 1. szám

Mayer Ákos dr.: A sebgyógyítás rövid történeti áttekintése
Felhívás az MSKT II. Kongresszusára
Gulácsi László dr.: A Szövetség a Krónikus Seb- és Inkontinencia-ellátás Javítására (SEBINKO Szövetség) második konferenciája
Sáfrány György dr., Mészáros Gábor dr.: Az égési sérülés konzervatív kezelése enzimatikus módon
Vértes László dr.: Dr. Paul Gerson Unna professzor emlékére, halála 70. évfordulójára
Nagy Imre dr., Berta Mihály dr., Szentléleki Károly dr.: Lumbális sympathectomia és Curiosin együttes alkalmazása krónikus obliteratív érbetegségben szenvedőknél
A Magyar Sebkezelő Társaság 1998. szeptember 25–26-án, Budapesten rendezett I. Kongresszusán elhangzott előadások összefoglalói

---

Transzfúzió
1999. évi 2. szám

Udvardy Miklós: A rekombináns aktivált VII-es faktor (rFVIIa) készítmény alkalmazása a vérzékenységgel járó állapotok ellátásában
Vezendi Klára: Trombofiliás betegek terhessége
Horváth Boldizsár, Turay András, Kneffel Pál: Trombofiliás terhesek ambuláns kezelése kismolekulatömegű heparinnal
Kikindai Katalin, Vörös Katalin, Gardó Sándor, Háromszéki József, Sas Géza: Trombofiliás gondozott betegünk szövődménymentes hármas ikerterhessége és szülése
Barótiné Tóth Klára: Fehérvérsejt-eltávolítás vérkészítményekből – szűréssel
Tápai Katalin, Nemecz Zsuzsa: Vérkészítmények fehérvérsejt redukciójának validálása
Referáló rovat (Rovatvezető: M. Tóth Antal)
Tóth Imre: A vérellátás mutatói, a vérellátást befolyásoló körülmények az 1998. évben
Rák Kálmán: Hogyan mondjuk, hogyan írjuk?

HÍREK

A **Magyar Endokrin és Anyagcsere Társaság Pajzsmirigy Szekciója** és a gyulai **Pándy Kálmán Megyei Kórház** *„A hideg göb"* címmel Merck Napot rendez *1999. szeptember 17-én (pénteken)* 10.45 órai kezdettel Gyulán, a Megyei Kórház Konferencia termében (Árvay-terem).

Program

Bevezetés, köszöntő
Elnök: *Leövey András* (Debrecen)
és *Pocsay Gábor* (Gyula)
Molekuláris genetika – *Balázs Csaba, Kaczur Viktória* (Debrecen)
Epidemiológia és a hideg göbök „természetes" kórlefolyása – *Nagy Endre* (Debrecen)
A hideg göbök dignitása: rizikótényezők, a klinikus dilemmái – *Konrády András* (Vác)
Hideg göb a gyermek- és ifjúkorban – *Péter Ferenc* (Budapest)
Diszkusszió
Kávészünet
Elnök: *Földes János* (Budapest)
és *Lőrinczy Endre* (Gyula)
Ultrahang technikák szerepe – *László Hegedüs* (Odense, Dánia)
Izotópos képalkotás ma és holnap – *Szilvási István* (Budapest)
A cytológia haszna, megbízhatósága – *Solymosi Tamás* (Gyöngyös)
A hideg göb diagnosztikája: összefoglalás – *Szabolcs István* (Budapest)
Diszkusszió
Ebédszünet
Elnök: *Julesz János* (Szeged)
és *Szabó Jenő* (Debrecen)
Hideg göbök alkoholos sclerotizálása – *László Hegedüs* (Odense, Dánia)
Sebészi kezelés – *Győri Ferenc* (Debrecen)
Postoperativ gondozás, kezelés – *Pocsay Gábor* (Gyula)
Diszkusszió
A Merck-Díj átadása, a nyertes kiselőadása
Büfé

Részvételi díj 2000,– Ft

Információ, jelentkezés a Merck napra: Gyulatourist Utazási Iroda, 5700 Gyula, Eszperantó tér 1.
Tel.: 66/463-026, 463-425, Fax: 66/463-367
Egyéb felvilágosítás: a Szervező Bizottságnál: dr. Pocsay Gábor és dr. Gyimesi András, Pándy Kálmán Megyei Kórház Gyula, I. sz. Belgyógyászati osztály.
Telefon: 06 (66) 361-833/2101, 2512,
Fax: 06 (66) 468-355

Felhívás

mentálhigiénés szakirányú továbbképzési szakra történő pótjelentkezésre
(2000–2002)

A Magyar Testnevelési Egyetem Mentálhigiéné Tanszéke főiskolai, vagy egyetemi felsőfokú végzettséggel rendelkező segítő hivatású szakemberek (pedagógusok, lelkészek, ovosok, pszichológusok, védőnők, jogászok, családgondozók, szociális munkások etc.) részére *mentálhigiénés továbbképzési programot* hirdet.

A képzés célja, hogy a hallgatók elméleti, készségfejlesztő és saját élményű stúdiumok keretében alkalmasabbá váljanak alaphivatásuk mentálhigiénés szemléletű művelésére, a lelki egészségre vonatkozó személyes szinten növekedjék érzelmi terhelhetőségük, önismeretük, önreflexiójuk, közösségi szinten pedig a lelkileg egészséges környezet alakításához szükséges kompetenciájuk. A program a Magyar Akkreditációs Bizottság által akkreditált, új végzettséget nem ad, a megszerzett oklevélben szereplő szakképzettség megnevezése: mentálhigiénés szakember [9/1997. (II. 18.) MKM rendelet].

A képzés kezdete: 2000. február, tartama: 5 féléven keresztül havi két és fél nap (18 óra), összesen 450 óra, továbbá egyszeri, bentlakásos nyári intenzív képzési hét.

A hallgatók által fizetendő költségtérítés összege félévente 50 000 forint, melyet egyéni, munkahelyi és tanszéki pályázati lehetőségekkel csökkenteni lehet.

A jelentkezés módja és határideje: a kitöltött jelentkezési lapot, illetve annak mellékleteit legkésőbb *1999. szeptember 5-ig* kell postára adni.

Jelentkezési lap felbélyegzett válaszborítékot is tartalmazó levélben a TF Mentálhigiéné Tanszékén igényelhető
(1123 Budapest, Alkotás út 44.).

A felvételi keretszám 120 fő, az egyéni és csoportos interjúból álló felvételi eljárásra az ősz folyamán kerül sor, melynek pontos idejéről a jelentkezők előzetesen írásban kapnak értesítést.

A **Magyar Pszichiátriai Társaság** *VIII. Vándorgyűlését* Győrött, *2000. január 26–29.* között rendezi.

A Vándorgyűlés fő témái:
– Múltunk és jövőnk – pszichiátria az ezredfordulón
– Életminőség – minőségbiztosítás
– Nemi identitás (szerep) különbség a pszichiátriában

A tudományos program keretében előadásokra, munkacsoportokra, kerekasztal megbeszélésekre, poszterbemutatásokra és szimpóziumokra történő jelentkezéseket várunk.

Előadás bejelentésének határideje: *1999. szeptember 30.*

Kedvezményes jelentkezési határidő: *1999. szeptember 30.*

Jelentkezés a Kongresszusi Irodában:
Blaguss-Volánbusz Kongresszusi Iroda
1051 Budapest, Erzsébet tér, Autóbuszpályaudvar
Telefon: 317-7777, Fax: 266-1585
E-mail: benyhe@blavo.hu

A **Magyarországi Fájdalom Társaság** 1999. évi tudományos ülését Siófokon az Ezüstpart Hotelben tartja *1999. október 15-én és október 16-án.*

Fő témák: neuropathiás fájdalom, fájdalom ambulanciák szervezési kérdései, égési fájdalom.

Jelentkezés és szállásfoglalás: DER utazási iroda: Kovács Rózsa
Tel.: 266-6977, Fax: 266-6132

Helyszíni regisztrálás is lehetséges 1999. október 15-én 12 órától.

UTILIS 1.0 házi-, gyerek-, üzemorvosi rendszer egyben. Az összes jelentést automatikusan elkészíti. (50 000 Ft) Karbantartással csak 30 000 Ft! Kérje ingyenes, postai demoverziónkat.
(1) 256-70-76, (20) 9-686-373,
(1) 418-02-70, (20) 9-524-536

Tájékoztató a foglalkozási fekvőbeteg osztályra történő beutalásról

Magyarországon a foglalkozás-egészségügyi hálózatnak egyetlen fekvőbeteg osztálya működik 20 ággyal és Fodor József Országos Közegészségügyi Központ Országos Munkahigiénés és Foglalkozás-egészségügyi Intézetének (OKK–OMFI) keretében.

Az Osztály szakmaspecifikus profilja foglalkozás-egészségügyi, amely képes az OKK-OMFI speciális szakrendeléseinek közreműködésével magas szakmai színvonalon diagnosztizálni és kezelni:
– a foglalkozási betegségeket
– a foglalkozással összefüggő mindenfajta megbetegedést kivizsgálni és javaslatot tenni a munkaköri és szakmai alkalmasság elbírálása során felmerülő betegségek, illetve foglalkozási rehabilitáció esetében.

Ki utalhat be a Foglalkozási Fekvőbeteg Osztályra?
– a foglalkozás-egészségügyi alapszolgálat orvosa,
– a foglalkozás-egészségügyi szakellátó hely orvosa,
– alapellátásban vagy szakellátásban dolgozó bármelyik orvos.

Hogyan biztosítható hely a Foglalkozási Fekvőbeteg Osztályon?

Előzetes, telefonon történő helybiztosítással az alábbi számokon:
Munkaidőben: OKK-OMFI Felvételi Iroda (1) 215-7890/445
Munkaidőn kívül: Foglalkozási Fekvőbeteg Osztály ügyelet (1) 216-0350/1553

A Társadalombiztosítási kártyával rendelkezők számára az Országos Egészségbiztosítási Pénztár finanszírozza a kivizsgálást, gyógykezelést és az utazási költséget.

Az osztály címe: 1096 Budapest IX., Nagyvárad tér 1., Szt. István Kórház „F" épület földszint Osztályvezető főorvos: Dr. Kákosy Tibor (1) 215-1386

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

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 végettséget 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.

Bartha András dr.

A **nógrádgárdonyi Megyei Tüdőgyógyintézet** igazgatója (Nógrádgárdony, Kórház út 1.) pályázatot hirdet *1 fő orvos munkatársi* és *1 fő tüdőgondozó vezető orvosi állás* betöltésére, azonnali belépéssel.
A tüdőgondozó vezető főorvosi állásához tüdőgyógyász szakvizsga és legalább 5 év gyakorlat szükséges.
A pályázathoz csatolandó:
– orvosi diploma
– szakmai önéletrajz
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
Lakás megbeszélés szerint.
Bér az érvényes Kjt. szerint.
Jelentkezni lehet: Dr. Bajkai Anna igazgatónál
Levélcím: 2661 Balassagyarmat Pf. 23.
Telefon: 35/370-036

Erzsébet Kórház-Rendelőintézet (6800 Hódmezővásárhely, Dr. Imre József u. 2.) főigazgatója pályázatot hirdet a Központi Anaesthesiológiai és Intenzív Osztályra szakorvos részére
Pályázati feltételek:
Csatolandó: – szakmai önéletrajz
– végzettséget igazoló oklevelek másolata
– MOK tagság, OONY-ba vétel igazolása
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
– nyilatkozat a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogáról
Feltétel: – elsősorban szakképzettséggel rendelkezőknek, de gyakorlattal rendelkező szakvizsga előtt állóknak is.
Bérezés: A Kjt. szerinti alapilletmény + alapilletmény 100% pótlékként + munkahelyi pótlék.
Pályázat benyújtása: Dr. Ördögh Béla főigazgató címére (6800 Hódmezővásárhely, Dr. Imre József u. 2.)

„Foglalkozás-egészségügyi Kft. VI. éves orvostanhallgatókat, orvosokat keres éjszakai és hétvégi ügyeleti feladatok ellátására.
Érdeklődni lehet: 2621-653.

A **Szent Rókus Kórház és Intézményei** főigazgatója pályázatot hirdet *orvosi állásra Neurológiai Osztályra.*
Felételek: 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, Tel.: 235-6511, Cím: 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 2.

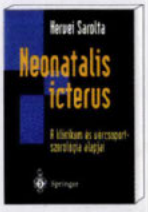
Tiszaújváros Városi Rendelőintézet igazgató főorvosa pályázatot hirdet *heti 15 órában urológus állás* betöltésére.
Bérezés: Kjt. szerint vagy vállalkozói szerződéssel.
Pályázati feltételek:
– magyar orvosi diploma
– szakvizsga
Pályázathoz csatolandó:
– végzettséget igazoló okirat
– szakmai önéletrajz
– erkölcsi bizonyítvány.

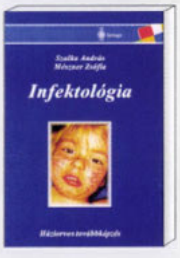
Fővárosi Madarász utcai Gyermekkórház-Rendelőintézet pályázatot hirdet *röntgen-szakorvos* számára.
A pályázatokat kérjük Dr. Ujváry Marianne Röntgen osztályvezető főorvos címére megküldeni: 1131 Budapest, Madarász u. 22–24.

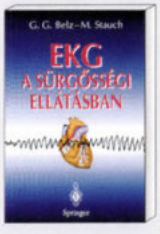
Dr. Diósszilágyi Sámuel Kórház-Rendelőintézet (6900 Makó, Kórház u. 2.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet *radiológus* részére.
Pályázati feltétel:
– általános orvosi diploma,
– radiológus szakvizsga,
– radiológiai szakvizsga előtt állónak is.
Pályázathoz csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– orvosi diploma,
– szakvizsga igazolás,
– 1 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
– OONY, MOK tagsági igazolvány másolata.
Bérezés megegyezés szerint.
Érdeklődés és benyújtás: Dr. Takáts István igazgató főorvos,
tel.: 62/210-117.

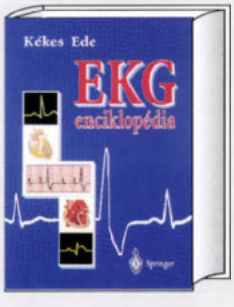
Dr. Diósszilágyi Sámuel Kórház-Rendelőintézet (6900 Makó, Kórház u. 2.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet a Fül-orr-gégészeti osztályra *fül-orr-gégész orvos* részére.
Pályázati feltétel:
– általános orvosi diploma,
– fül-orr-gégész szakvizsga,
– fül-or-gégészet szakvizsga előtt állónak is.
Pályázathoz csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– ovosi diploma,
– szakvizsga igazolás,
– 1 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
– OONY, MOK tagsági igazolvány másolata.
Bérezés Kjt. alapján, megegyezés szerint.
Érdeklődés és benyújtás: Dr. Takáts István igazgató főorvos,
tel.: 62/210-117.

A **Springer Orvosi Kiadó** ajánlatából









Az Orvosi Hetilap előfizetői a könyveket 20%-os kedvezménnyel vásárolhatják meg a kiadónál.

1088 Budapest, Múzeum utca 9.

Telefon: 266-0958, fax: 266-4775, e-mail: SpringerKiado@mail.matav.hu

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